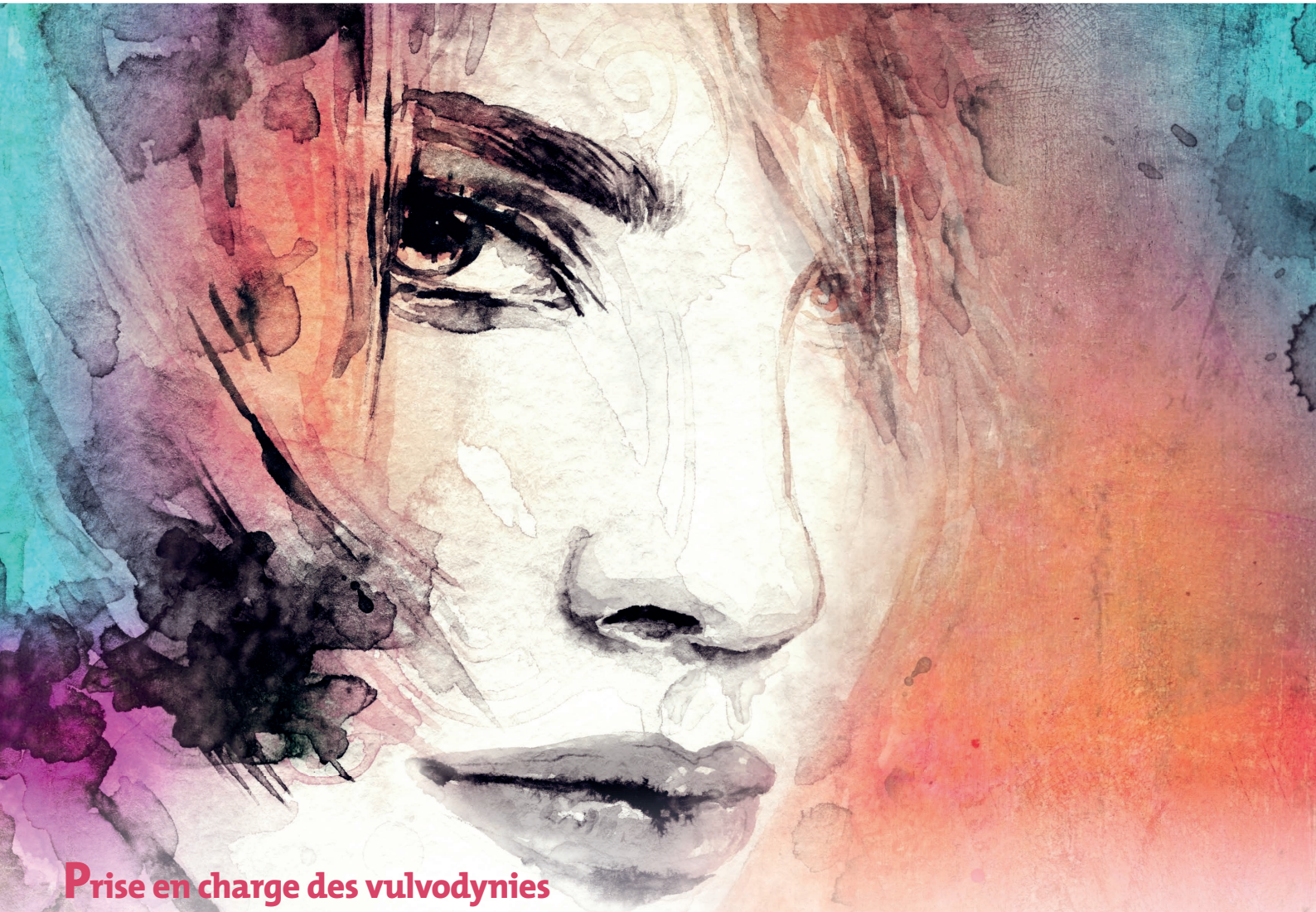
Bimestriel # 180 • Février 2016

réalités en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE



Prise en charge des vulvodynies

Intérêt de la mammographie avant 50 ans

Conduite à tenir devant un FCV ASCUS

Androcur® : les inquiétudes des patientes

Enjeux éthiques du dépistage prénatal de la trisomie 21 à l'heure de l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant

Effets secondaires des vaccins HPV : mythe ou réalité ?

Une nouvelle contraception orale adaptée à la vie d'une femme

seasonique®

lévonorgestrel/éthinylestradiol, 150 µg/30 µg
éthinylestradiol, 10 µg
Comprimé pelliculé

cycle prolongé avec
4 épisodes menstruels
programmés par an (1)

SEAS-2015-06-081 - 15/07/64977368/PM/003

Contraception orale

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation. (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP).
L'influence de Seasonique® sur la survenue de ces événements thromboemboliques veineux comparativement aux autres CHC contenant du lévonorgestrel est inconnue (1).
Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre visiteur médical, en appelant le service d'information médicale au 0800 51 34 11, en écrivant à infomed.teva@tevafrance.com, sur le site www.teva-france.fr, ou sur le site www.ansm.sante.fr.

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.**

Pour une information complète, se reporter au RCP de Seasonique® disponible sur la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Seasonique® en vigueur

Teva Santé
100-110 Esplanade du Général de Gaulle
92931 Paris La Défense Cedex
RCS : 401 972 476

santé de la femme

TEVA laboratoires

réalités

EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Comité Scientifique

Dr J. Belaisch-Allart, Pr P. Bernard,
Pr Y. Dumez, Pr R. Frydman,
Pr B. Hedon, Pr J.-N. Hugues,
Pr B. Jacquetin, Pr P. Madelenat,
Pr L. Mandelbrot, Pr G. Mellier,
Pr J. Milliez, Pr X. Monrozies,
Pr J.-F Oury, Pr I. Nisand,
Pr L. Piana, Pr D. Querleu,
Dr P. Von Théobald

Comité de Lecture

Dr N. Bricout, Dr Ph. Descamps,
Pr B. Deval, Dr O. Feraud,
Dr J.-N. Guglielmina, Dr J. Jacob,
Dr D. Luton, Dr O. Jourdain,
Dr O. Multon, Dr M.H. Poissonnier,
Pr C. Quereux, Dr F. Reyal, Dr J. Salvat

Rédacteur en Chef

Pr O. Sibony

Directeur de la Publication

Dr R. Niddam

Secrétariat de Rédaction

A. Le Fur, M. Meissel

Rédacteur graphiste

M. Perazzi

Maquette, PAO

J. Delorme

Publicité

D. Chargy

Réalités en gynécologie-obstétrique

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

Imprimerie

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0317 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 1er trimestre 2016

Février 2016 #180

Revues générales

4 **Prise en charge des vulvodynies**
F. Pelletier, E. Deveza

9 **Intérêt de la mammographie avant 50 ans**
M. Espié, C. Lemaire-Tomczak, C. Nelis, F. Ledoux

14 **Conduite à tenir devant un FCV ASCUS**
O. Feraud

17 **Androcur® : les inquiétudes des patientes**
F. Ballanger-Desolneux

23 **Enjeux éthiques du dépistage prénatal de la trisomie 21 à l'heure de l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant**
E. Azria, C. Lecler

29 **Effets secondaires des vaccins HPV : mythe ou réalité ?**
F. Aubin, J. Moreau, F. Pelletier

Analyse bibliographique

33 **L'acupuncture pour l'induction du travail**
E. Oldani

Livre

35 **The Alopecias : Diagnosis and Treatments**

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com.

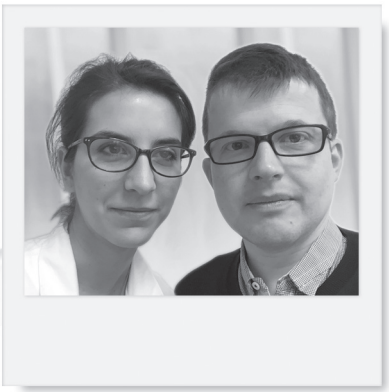
REVUES GÉNÉRALES
Pathologie vulvaire

Prise en charge des vulvodynies

RÉSUMÉ : Les vulvodynies sont définies comme un "inconfort vulvaire chronique, le plus souvent à type de brûlure, sans lésion visible pertinente et sans maladie neurologique cliniquement identifiable". Le gynécologue a un rôle central d'identification de cette pathologie mal connue et sous-diagnostiquée. Il coordonne la prise en charge multidisciplinaire (qui sera longue), en ayant à l'esprit que les patientes ont derrière elles un long périple de consultations médicales diverses avec la prescription de nombreux traitements topiques inappropriés.

La vestibulodynie provoquée, qui est la forme la plus fréquente de vulvodynie et l'apanage de la femme jeune, est déclenchée par un stimulus qui ne devrait pas être algique. Les patientes décrivent surtout une dyspareunie d'intromission. Les principaux diagnostics différentiels sont le vaginisme et la névralgie pudendale.

La prise en charge comprend des antidépresseurs tricycliques à doses antalgiques, une kinésithérapie (*biofeedback*) et une psychothérapie. Si les patientes sont résistantes à la première ligne thérapeutique, de nouvelles thérapeutiques sont encore à l'étude (toxine botulique A).



→ **F. PELLETIER, E. DEVEZA**
Consultation spécialisée de pathologie vulvaire, CHRU, BESANÇON.

Le gynécologue a un rôle central dans la prise en charge des vulvodynies. En effet, il doit en premier lieu éliminer une douleur vulvaire liée à une cause spécifique : cause inflammatoire (lichen), néoplasique (carcinome), infectieuse (herpès) ou neuropathique (zona). Le dermatologue coordonnera la prise en charge multidisciplinaire, qui sera longue, en ayant à l'esprit que les patientes ont souvent derrière elles un long périple de consultations médicales diverses, avec de nombreuses prescriptions de traitements topiques inappropriés.

Les vulvodynies sont définies comme un "inconfort vulvaire chronique, le plus souvent à type de brûlure, sans lésion visible pertinente et sans maladie neurologique cliniquement identifiable" par l'*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD) [1]. Même si les premières publications médicales au sujet des douleurs vulvaires inexpliquées remontent à une quarantaine d'années, il est intéressant de constater que des historiens avaient noté que la favorite du roi Louis XV, la marquise de Pompadour, avait peu d'intérêt pour les relations intimes et qu'elle "manquait d'allant" selon le roi. En effet, la marquise avait mal là où le roi s'aventurait, c'est-à-dire qu'elle avait des douleurs vulvaires. Dans son livre, Henri de Romèges rapporte qu'en prévision de rapports sexuels, la marquise s'enduisait de graisse d'oie parfumée à la cannelle, malheureusement sans effet sur les symptômes douloureux [2].

L'ISSVD a aussi proposé, depuis 2003, une terminologie et une classification des douleurs vulvaires. Parmi les douleurs vulvaires non liées à une douleur spécifique, c'est-à-dire les vulvodynies, on distingue les vulvodynies diffuses (s'étendant à l'ensemble de la vulve) des vulvodynies localisées à une zone anatomique (vestibulodynies, hémivestibulodynies ou clitoridodynies) [1]. Les vulvodynies sont provoquées par les rapports sexuels (dyspareunies orificielles principalement), mais aussi

par l'insertion d'un tampon ou le port de vêtements serrés… Elles peuvent également être spontanées ou mixtes.

Les vulvodynies sont mal connues et sous-diagnostiquées. Seulement 2 % des patientes ont eu connaissance de leur pathologie par un médecin avant que le diagnostic ne soit posé par un spécialiste [3]. La durée moyenne des douleurs est de 12 ans. Dans notre expérience, le délai diagnostique moyen était de 4,65 ans. Mais il s'agit du motif de consultation le plus fréquent chez les spécialistes en pathologie vulvaire. Selon les différentes études, leur prévalence est comprise entre 3 et 18 % [4]. Elles peuvent atteindre les femmes de tout âge, mais la vestibulodynie provoquée est l'apanage de la femme jeune : elle constitue la première cause de dyspareunie chez la femme de moins de 30 ans. La prévalence est aussi deux fois plus élevée chez les femmes caucasiennes que noires [3]. Cette pathologie concerne également les femmes en couple, avec un haut niveau d'études et actives professionnellement [3].

Le diagnostic de la vestibulodynie provoquée, qui est la forme la plus fréquente de vulvodynie, est un diagnostic clinique. Devant un antécédent de douleur déclenchée à l'entrée du vagin par un stimulus (rapport sexuel, pose d'un tampon, port d'un vêtement trop serré…) qui ne devrait pas être algique, définissant ainsi une allodynie, on doit rechercher cliniquement une vestibulodynie provoquée. Les patientes décrivent à l'interrogatoire des symptômes à type de brûlure vulvaire, d'inconfort vulvaire, voire de déchirement ou de sensation de muqueuse "à vif". Ces symptômes sont le plus souvent déclenchés, mais ils peuvent survenir de façon spontanée. Les patientes décrivent surtout une dyspareunie d'intromission, qui peut altérer de façon considérable la fonction sexuelle, allant parfois jusqu'à l'interruption complète de tout rapport. Chez une patiente installée en position

FIG. 1 : Érythème vestibulaire en regard des glandes de Bartholin.

gynécologique, la douleur est reproduite par la pression peu appuyée d'un Coton-Tige en regard de l'orifice des glandes de Bartholin de part et d'autre du vestibule à 5 et 7 heures. L'effleurement du vestibule avec un Coton-Tige entraîne chez ces patientes une contraction réflexe des certains muscles du périnée que l'on peut qualifier d'"éréthisme vulvaire" [5]. La présence d'un érythème localisé en regard des glandes de Bartholin est possible mais inconstant (***fig. 1***). La recherche d'une atteinte musculaire associée est indispensable. Les muscles bulbo-spongieux, transverses profonds et les faisceaux pubo-vaginaux des muscles releveurs de l'anus peuvent être impliqués [5]. L'examen des territoires sensitifs tronculaires et radiculaires des régions pubienne, vulvaire et périnéale est normal.

La vestibulodynie est souvent précédée d'épisodes de candidoses vulvo-vaginales ou d'autres infections locales. Les vulvodynies s'accompagnent souvent de cystalgies à urines claires, de fibromyalgie, d'un syndrome de fatigue chronique ou de syndrome du côlon irritable [6]. La biopsie vulvaire n'a pas de place dans le diagnostic positif de vulvodynie ou de vestibulodynie provoquée, car il n'existe pas de critères histologiques.

En cas de vulve d'aspect normal, deux diagnostics différentiels sont toutefois à évoquer de façon systématique :
– la névralgie pudendale est définie par les critères de Nantes [7]. Il s'agit d'une douleur s'étendant dans le territoire du nerf pudendal (jusqu'au clitoris), avec une douleur unilatérale prépondérante en position assise, sans réveil nocturne. Il n'y a pas de déficit sensitif et l'examen clinique est complété par une exploration électromyographique ;
– le vaginisme est défini par le DSM-IV par une "contraction involontaire répétée persistante des muscles périnéaux qui entourent le tiers externe du vagin en cas de tentative de pénétration par le pénis, doigt, tampon ou spéculum. Il est responsable d'une contraction provoquée à l'idée même de tout contact sexuel." Cependant, les conséquences possibles d'une vulvodynie insuffisamment prise en charge peuvent être la survenue d'un vaginisme secondaire.

Traitement des vulvodynies

La prise en charge des vulvodynies doit être multidisciplinaire [8]. L'attention et l'empathie sont des préalables indispensables à un traitement efficace [9]. Il est nécessaire de nommer la pathologie et d'avertir la patiente que le traitement sera long.

1. Traitements locaux

Les topiques émollients ou cicatrisants ont un effet apaisant [9].

La lidocaïne (2 à 5 %, sous forme de gel, de gel visqueux ou de nébulisateur) est utile dans les vestibulodynies provoquées pour inhiber la douleur d'intromission, sans affecter la sensibilité des zones érogènes génitales [10]. Une amélioration des douleurs de 36 à 76 % a été rapportée [8].

Les lubrifiants sont utiles pour faciliter la pénétration, et pour lutter contre la sécheresse vulvaire et vaginale qui peut majorer les symptômes [9, 10].

La capsaïcine est une molécule agissant spécifiquement sur les récepteurs

membranaires vanilloïdes sous-type 1 au niveau de la muqueuse vulvaire. Une augmentation de l'innervation intra-épithéliale a été mise en évidence chez les patientes atteintes de vulvodynie. Un effet antalgique de l'instillation de capsaïcine a été rapporté dans les cystalgies [11], mais aussi en application topique dans les vulvodynies. Cependant, la tolérance locale initiale est parfois mauvaise (érythème, douleur et œdème au site d'application).

On peut proposer une œstrogénothérapie vulvo-vaginale en cas d'atrophie vulvaire post-ménopausique, source de sécheresse (colpotrophine), afin d'améliorer la lubrification [10, 12].

Toute infection locale (candidose ou vaginose bactérienne) doit être traitée, car elle peut aggraver ou réenclencher les symptômes de vulvodynie. Sous forme de crème ou d'ovule, les topiques imidazolés ne doivent être prescrits qu'après confirmation mycologique d'une candidose vulvo-vaginale associée.

2. Traitements systémiques

La prise en charge médicamenteuse des douleurs de vulvodynie est la même que celle des douleurs neuropathiques chroniques [4]. Les antalgiques classiques sont, en règle générale, inefficaces [8].

Parmi les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline est la molécule la plus utilisée. Elle est débutée à 10 mg par jour et augmentée progressivement, pour une dose moyenne maximale de 60 mg par jour. Une disparition complète de la douleur à 6 mois a été rapportée dans 47 % des cas [13]. En 2013, 2 études randomisées contrôlées confirmaient un effet bénéfique, mais avec un niveau de preuve insuffisant [14].

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seraient efficaces à forte dose, mais ils sont peu prescrits en pratique courante [9].

L'efficacité des antiépileptiques sur la composante fulgurante des douleurs neuropathiques a été démontrée. La molécule la plus utilisée est la gabapentine, de 300 mg à 1 200 mg par jour. Son efficacité varie de 50 à 82 %, mais avec un niveau de preuve insuffisant [14, 15]. Peu de données sont disponibles sur l'efficacité de la prégabaline dans le traitement des pathologies vulvaires [16, 17].

Un traitement psychotrope est indiqué si un syndrome dépressif ou des symptômes d'anxiété généralisée sont présents.

On proposera un traitement hormonal substitutif en cas de signes de carence œstrogénique chez la femme ménopausée.

Un traitement anti-mycosique *per os* peut s'avérer utile en cas de candidoses vulvo-vaginales (CVV) récidivantes [9].

3. Chirurgie

Les indications chirurgicales sont à poser par des spécialistes en pathologie vulvaire après une évaluation psychologique et restent très limitées. L'intervention habituellement réalisée, à savoir la vestibulectomie, consiste en une excision du vestibule de 3 à 9 heures sur une horloge, emportant l'anneau hyménéal jusqu'à la ligne de Hart [10]. Les données de la littérature suggéraient une efficacité immédiate du traitement chirurgical avec un succès de 61 à 94 % sans données à long terme [10, 16]. Cependant, le faible niveau de preuve des études et le caractère invasif ont rendu cette technique désuète.

4. Approche psychologique

Une séance d'éducation sexuelle peut s'avérer utile, notamment chez la femme jeune qui réduit parfois l'acte sexuel au coït [9]. Le recours à une psychothérapie de soutien est parfois nécessaire ; cette démarche demande l'adhésion de la patiente. L'objectif est d'apaiser la souffrance psychique liée à la douleur chronique qui peut être un facteur d'entretien de la maladie. Cette méthode a prouvé son efficacité dans la prise en charge des patientes [10]. La thérapie cognitivo-comportementale semblait plus efficace que la psychothérapie de soutien d'après une étude randomisée sur 50 patientes [18], avec une diminution de 30 % de la douleur au moment des rapports [19].

5. Kinésithérapie vaginale

Des séances de rééducation périnéale, consistant en des massages des muscles périnéaux et des exercices de relaxation, ont montré leur efficacité [9, 10, 19]. Elles associent souvent des dilatateurs que la patiente peut utiliser chez elle en complément de la kinésithérapie [9]. La kinésithérapie se base sur des techniques de *biofeedback*. La stimulation électrique nerveuse transvaginale a été comparée à un placebo dans une étude incluant 40 patientes, montrant une amélioration significative sur la douleur et la fonction sexuelle [9, 20]. Enfin, des cas cliniques ont rapporté un intérêt de l'acupuncture [8] et de l'hypnose [17].

6. Toxine botulinique A (TBA)

Une hypertonie des muscles du périnée (muscle élévateur de l'anus, transverse, bulbo-spongieux) [21], associée à une hypersensibilité de la muqueuse vulvaire, est une hypothèse plausible dans la physiopathologie multifactorielle de cette pathologie. Quelques études, dont la plus récente en 2015, ont montré l'efficacité de l'injection de 100 U de TBA (***fig. 2***) répartie de façon bilatérale dans les muscles péri-vaginaux, mais le caractère purement antalgique (par inhibition de la libération de neurotransmetteurs) n'a pas pu être exclu. On observait ainsi une efficacité significative sur la douleur, évaluée par une échelle visuelle analogique à 3 mois, avec un effet persistant à 6 mois sans nouvelle injection. La toxine botulique A permet une guérison

FIG. 2 : Injections de toxine botulique A à l'aide d'une aiguille de détection électromyographique.

pour près de 40 % des patientes à 2 ans [22]. Une amélioration significative de la qualité de vie générale (évaluée par le DLQI) et de la fonction sexuelle était notée chez les mêmes patientes. Ces traitements sont encore à l'étude [5, 22-24].

7. Injections intralésionnelles

Les injections intralésionnelles de corticoïdes et d'interféron n'ont pas montré de résultats convaincants [17].

8. Associations de patientes

Le rôle des associations de patientes est primordial pour le repérage et l'identification des symptômes, afin d'orienter les patientes auprès de professionnels de la santé à l'écoute de cette pathologie. Des fiches d'information très utiles sur les pathologies sont disponibles sur certains sites (lesclesdevenus.org, site de l'association Les Clés de Vénus).

Conclusion

Les vulvodynies, dont les vestibulodynies provoquées, sont considérées comme un syndrome douloureux et complexe, qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire, médicale et paramédicale. Il est primordial de faire le diagnostic de cette pathologie chez des patientes ayant déjà parfois subi une longue errance diagnostique et de prise en charge thérapeutique.

POINTS **FORTS**

- Les vulvodynies, dont les vestibulodynies provoquées, sont considérées comme un syndrome douloureux et complexe, qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire (médicale, kinésithérapeutique et psychologique).
- La vestibulodynie provoquée est la forme la plus fréquente ; elle constitue la première cause de dyspareunie chez la femme de moins de 30 ans.
- On doit en premier lieu éliminer une douleur vulvaire liée à une cause spécifique : cause inflammatoire, néoplasique, infectieuse ou neuropathique.
- Les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont la névralgie pudendale et le vaginisme.
- La vestibulodynie provoquée est une allodynie du vestibule vulvaire déclenchée par un stimulus habituellement non algogène. Il peut être reproduit par le test au Coton-Tige en regard de l'orifice des glandes de Bartholin. Elle entraîne une dyspareunie orificielle.

La prise en charge initiale s'articule autour d'un trépied thérapeutique comprenant :
– un traitement antalgique adapté (antidépresseurs tricycliques à doses antalgiques) ;
– une kinésithérapie corrective de l'hypertonie musculaire (*biofeedback*) ;
– une psychothérapie adaptée en fonction de l'état psychologique de la patiente.

Si les patientes sont résistantes à la première ligne thérapeutique, de nouvelles thérapeutiques sont encore à l'étude (toxine botulique A).

Bibliographie

1. MOYAL-BARRACO M, LYNCH PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: a historical perspective. *J Reprod Med*, 2004;49:772-777.
2. DE ROMEGES H. Sexo-monarchie : ces obsédés qui gouvernaient la France. Paris : M. Lafon, 2013: 203-204.
3. REED BD, PAYNE CM, HARLOW SD *et al.* Urogenital symptoms and pain history as precursors of vulvodynia: a longitudinal study. *J Womens Health* (Larchmt), 2012;21:1139-1143.
4. NUNNS D, MURPHY R. Assessment and management of vulval pain. *BMJ*, 2012; 344:e1723.
5. PELLETIER F, PARRATTE B, PENZ S *et al.* Efficacy of high doses of botulinum toxin A for treating provoked vestibulodynia. *Br J Dermatol*, 2011;164:617-622.
6. HEDDINI U, BOHM-SARKE N, NILSSON KW *et al.* Provoked vestibulodynia: medical factors and comorbidity associated with treatment outcome. *J Sex Med*, 2012;9:1400-1406.
7. LABAT JJ, RIANT T, ROBERT R *et al.* Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn*, 2008;27:306-310.
8. NUNNS D, MANDAL D, BYRNE M *et al.* Guidelines for the management of vulvodynia. *Br J Dermatol*, 2010;162:1180-1185.
9. MOYAL-BARRACCO M, LABAT JJ. Vulvodynie et douleur pelvienne et périnéale chronique. *Prog Urol*, 2010;20:1019-1026.
10. SADOWNIK LA. Etiology, diagnosis, and clinical management of vulvodynia. *Int J Womens Health*, 2014;6:437-449.
11. DE SÈZE M, WIART L, FERRIÈRE JM *et al.* Instillations intravésicales de capsaïcine en urologie : des principes pharmacologiques aux applications thérapeutiques. *Prog Urol*, 1999;9:615-632.
12. BOHM-STARKE N. Medical and physical predictors of localized provoked vulvodynia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010;89: 1504-1510.

Revues générales
Pathologie vulvaire

13. MUNDAY P, BUCHAN A, RAVENHILL G *et al.* A qualitative study of women with vulvodynia: II. Response to a multidisciplinary approach to management. *J Reprod Med*, 2007;52:19-22.
14. LEO RJ, DEWANI S. A systematic review of the utility of antidepressant pharmacotherapy in the treatment of vulvodynia pain. *J Sex Med*, 2013;10:2497-2505.
15. LEO RJ. A systematic review of the utility of anticonvulsant pharmacotherapy in the treatment of vulvodynia pain. *J Sex Med*, 2013;10:2000-2008.
16. LANDRY T, BERGERON S, DUPUIS MJ *et al.* The treatment of provoked vestibulodynia: a critical review. *Clin J Pain*, 2008;24:155-171.
17. REED BD, CARON AM, GORENFLO DW *et al.* Treatment of vulvodynia with tricyclic antidepressants: efficacy and associated factors. *J Low Genit Tract Dis*, 2006;10: 245-251.
18. NGUYEN RH, ECKLUND AM, MACLEHOSE RF *et al.* Co-morbid pain conditions and feelings of invalidation and isolation among women with vulvodynia. *Psychol Health Med*, 2012;17:589-598.
19. BERGERON S, BINIK YM, KHALIFÉ S *et al.* A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain*, 2001;91:297-306.
20. MURINA F, BIANCO V, RADICI G *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation to treat vestibulodynia: a randomised controlled trial. *BJOG*, 2008;115: 1165-1170.
21. Anatomie du périnée féminin. Disponible sur : http://www.fmp usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/mae/basereference/SGF/SGF-Campus/cours-perinee.pdf.
22. PELLETIER F, GIRARDIN M, PARRATTE B *et al.* Long-term assessment of quality of life and effectiveness of onabotulinumtoxina injections in provoked vestibulodynia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30: 106-111.
23. BERTOLASI L, FRASSON E, CAPPELLETTI JY *et al.* Botulinum neurotoxin type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol*, 2009;114:1008-1016.
24. BENNANI B, RAKI S, MONNIER D *et al.* Vestibulite vulvaire: traitement par la toxine botulique. *Ann Dermatol Venereol*, 2006;133:807-808.

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

Seasonique : le premier contraceptif oral à cycle prolongé en France, 4 cycles menstruels par an

Teva annonce la mise à disposition en France de Seasonique, premier contraceptif oral à cycle prolongé (91 jours, soit 3 mois), qui permet aux femmes de n'avoir plus que 4 épisodes menstruels programmés par an.

Teva a fait réaliser une étude européenne, YSI, chez les femmes en âge de procréer afin de connaître leurs perceptions sur les symptômes associés aux cycles menstruels et sur les règles. En France, sur 516 femmes interrogées, 251 prenaient une contraception orale combinée (COC) et 265 n'en prenaient pas. Les principaux souhaits des femmes concernant la fréquence des règles sont majoritairement : avoir leurs règles tous les mois (32 % chez les femmes sans pilule/43 % chez les femmes prenant la pilule), ne pas avoir de règles (53 % 38 %) et avoir leurs règles tous les 3 mois (10 % 14 %). On observe une préférence pour "ne pas avoir de règles du tout" qui augmente avec l'âge des femmes.

Seasonique contient une association à dose fixe de 150 µg de lévonorgestrel (progestatif de 2e génération) et de 30 µg d'éthinylestradiol à prendre pendant 84 jours, puis 10 µg d'éthinylestradiol à prendre pendant 7 jours, période pendant laquelle la femme aura ses règles.

L'efficacité contraceptive est supérieure à 99 %. De plus, l'éthinylestradiol à faible dose renforce la suppression folliculaire ovarienne, et diminue le risque d'ovulation d'échappement. Les saignements programmés durent en moyenne de 2 à 3 jours lors du premier cycle avec en plus 1 jour de *spottings*.

J.N.
D'après un communiqué de presse des laboratoires Teva

REVUES GÉNÉRALES
Sénologie

Intérêt de la mammographie avant 50 ans

RÉSUMÉ : Le cancer du sein existe avant 50 ans puisque l'on notait, en 2005, 10 600 cas dont 8 200 entre 40 et 50 ans, soit 16 % de l'ensemble des cancers du sein.
L'efficacité de la mammographie de dépistage est démontrée pour cette tranche d'âge, mais elle s'accompagne de davantage de faux positifs et de faux négatifs. En dehors d'un contexte de cancer du sein héréditaire associé à une mutation de type BRCA, les principaux facteurs de risque pour cette tranche d'âge sont les antécédents familiaux, la densité mammaire et les hyperplasies atypiques.
On pourrait envisager une mammographie de référence à 40 ans et un suivi adapté, en fonction des facteurs de risque de chaque femme.

→ M. ESPIÉ,
C. LEMAIRE-TOMCZAK,
C. NELIS, F. LEDOUX
Hôpital Saint-Louis, Centre des Maladies du Sein, PARIS.

Onze mille femmes meurent tous les ans en France à cause d'un cancer du sein. Cette affection reste un problème de santé publique. Plusieurs outils sont à notre disposition pour réduire cette mortalité : la prévention du cancer du sein, le dépistage précoce et les traitements.

La prévention primaire n'a pas démontré son efficacité faute de facteurs de risque puissants pouvant être modifiés. Les études d'intervention, notamment au niveau des habitudes alimentaires, ont été décevantes [1, 2]. Ce n'est que dans la population des femmes présentant une mutation génétique *BRCA1* ou *2* que la chirurgie prophylactique semble être associée à une réduction de la mortalité [3, 4].

Grâce à l'amélioration des traitements, notamment l'utilisation de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées, on observe sur ces 30 dernières années une amélioration de la survie.

Qu'en est-il du dépistage ? L'efficacité du dépistage organisé est démontrée, surtout dans la tranche d'âge 50-70 ans où de nombreuses méta-analyses ont mis en évidence une réduction de l'ordre de 20 à 30 % de la mortalité, même si les polémiques sur le rapport bénéfice/risque se poursuivent.

Dépistage entre 40 et 50 ans : quelques chiffres

En 2005, on notait 49 814 nouveaux cas de cancer du sein dont 10 599 avant 50 ans, entre 40 et 50 ans 8 211 cas, soit 16,5 % de l'ensemble des cancers du sein. Il faut noter qu'il existait quasiment le même nombre de cancers entre la tranche d'âge 45-50 ans et 50-55 ans (5 017/5 894).

Il existe une faible élévation de l'incidence chez les femmes jeunes, mais qui n'est pas plus importante que chez les femmes plus âgées ; elle est de 1,6 % par an entre 1990 et 2007. On a observé

Revues générales
Sénologie

954 décès pour cette tranche d'âge, mais les décès se poursuivent au-delà (chiffres INVS). Aux États-Unis, on observe approximativement les mêmes chiffres, avec 10 576 cas entre 40 et 44 ans, 11 211 entre 45 et 50 ans et 11 499 entre 50 et 55 ans. En ce qui concerne les chiffres, il n'est donc pas infondé de débuter le dépistage dès 40-45 ans.

Le dépistage est-il efficace pour cette tranche d'âge ?

Plusieurs méta-analyses ont été publiées ; elles relèvent une réduction de la mortalité de l'ordre de 15 %.

- La méta-analyse de Humphrey *et al.*, en 2002, regroupait sept essais randomisés et retrouvait une réduction du risque de décès avec un risque relatif (RR) à 0,85 (IC 95 % [0,73 ; 0,99]) [5].

- Dans une revue des essais publiés entre 1966 et 2005, Armstrong *et al.* concluent à une réduction du risque de décès entre 7 et 23 % [6].

- En 2009, reprenant huit études, Nelson *et al.* [7] ont mis en évidence une réduction de 15 % : RR = 0,85 (IC 95 % [0,75 ; 0,96]). Ils retrouvaient la même efficacité du dépistage entre 39-49 ans qu'entre 50-59 ans.

- Magnus *et al.*, en 2011, retrouvent une réduction de 17 % : RR = 0,83 (IC 95 % [0,72 ; 0,97]).

Une étude randomisée, dédiée pour cette tranche d'âge, a été menée en Grande-Bretagne. Il s'agit de l'étude AGE. 160 921 femmes, âgées de 39 à 41 ans, ont été randomisées entre un groupe intervention ou un groupe témoin. Il s'agissait d'une randomisation 2/1. Une mammographie annuelle a été effectuée jusqu'à 48 ans, avec deux incidences pour la première mammographie puis une incidence oblique pour les suivantes. Il était prévu de randomiser 190 000 femmes pour avoir 80 % de chance de démontrer une réduction de la mortalité de 20 % à 10 ans.

Pour des raisons de financement, l'essai a dû être arrêté de manière prématurée, et il n'avait plus que 60 % de chance de démontrer l'objectif fixé [8]. Lors de la publication initiale, la réduction de la mortalité observée n'était pas statistiquement significative : RR = 0,83 (0,66-1,04).

Cet essai a été actualisé avec une médiane de suivi de 17 ans. Une réduction de la mortalité significative a été mise en évidence lors des 10 ans de la période d'intervention : RR = 0,75 (0,58-0,97), mais pas au-delà : RR = 1,02 (0,80-1,30). Pour les femmes ayant réellement participé au dépistage, la réduction du risque est plus marquée : RR = 0,64 (0,45-0,94) [9]. Il est logique de penser que le groupe témoins ayant débuté le dépistage à partir de 50 ans, aucune différence ne pouvant être mise en évidence avec le groupe intervention.

Hellquist *et al.* [10], en 2011, ont rapporté les résultats de l'essai suédois du SCRY (*Swedish mammography screening in young women*). Entre 1986 et 2005, 620 620 femmes entre 40 et 49 ans ont été invitées ou non à participer au dépistage. Il consistait majoritairement en une mammographie avec deux incidences effectuées tous les 18-24 mois, avec une double lecture. 803 décès par cancer du sein ont été observés dans le groupe dépisté contre 1 238 dans le groupe témoins avec un suivi de 16 ans, soit un risque relatif de 0,74 (IC 95 % [0,66 ;0,83]) pour les femmes invitées et de 0,71 (IC 95 % [0,62 ; 0,80]) pour les femmes dépistées.

Dans des études de population, comme par exemple au Pays-Bas, le dépistage semble également efficace pour cette tranche d'âge, avec une réduction de 50 % de la mortalité lorsque le diagnostic de cancer se faisait lors du dépistage : HR = 0,50 (0,30-0,82) [11].

Quel rythme pour le dépistage ?

Il semble que, pour cette tranche d'âge – probablement en raison des particularités biologiques des tumeurs – une mammographie tous les 12-18 mois soit plus efficace que tous les 24 mois [12, 13]. Dans le travail de Miglioretti *et al.*, les femmes préménopausées qui avaient une mammographie tous les 2 ans ont eu une plus grande proportion de tumeurs avancés de stade ≥ IIB : RR = 1,28 (IC 95 % [1,01;1,63]), de tumeurs de plus grande taille > 15 mm (RR = 1,21 (IC 95 % [1,07;1,37]) et avec des facteurs pronostiques moins favorables (RR = 1,11 (IC 95 % [1,00;1,22]) par rapport aux femmes qui ont bénéficié d'un dépistage annuel.

Les risques du dépistage organisé

1. Risques liés à l'irradiation

Il existe une toxicité de l'irradiation qui va être majorée avec le nombre de mammographies. Yaffe *et al.* [14] ont calculé que pour une cohorte de 100 000 femmes recevant 3,7 mGy annuellement au niveau des deux seins, de 40 à 55 ans puis tous les 2 ans jusqu'à 74 ans, il y aurait 86 cancers du sein induits et 11 décès. Ce qui représenterait 136 années/femmes perdues pour 100 000 femmes *versus* 10 670 années/femmes gagnées grâce au dépistage.

2. Faux positifs

Ils sont équivalents au rappel des patientes en raison d'une anomalie radiologique, laquelle ne correspond finalement pas à un cancer. Après 10 tours de dépistage, il est estimé en

Europe à 20 % dont 17 % sans procédure invasive (nouveaux clichés, examen clinique…) et 3 % avec une procédure invasive : microbiopsie, macrobiopsie, exérèse chirurgicale) [15]. Ces chiffres sont probablement plus importants chez les femmes jeunes en raison de la densité mammaire.

Dans l'essai AGE, les faux positifs étaient de 5 % lors du premier examen et de 3 % pour les examens ultérieurs. Au bout de 10 ans, le taux de rappel va être très variable suivant les pays : très élevé aux États-Unis (33 à 40 %), plus faible en Grande-Bretagne (13 %) et très faible aux Pays-Bas (1,01 %).

Dans une autre étude, les faux positifs étaient de 11 % aux États-Unis, 6,5 % en Grande-Bretagne et 0,54 % aux Pays-Bas [16, 17]. Le nombre de biopsies est donc variable suivant les pays : élevé aux États-Unis, plus faible en Grande-Bretagne, faible en Norvège et très faible aux Pays-Bas. Il est dépendant du système de santé de chaque pays et très lié au degré de "judiciarisation" de la relation médecins-patients. Il reste que ces faux positifs sont générateurs d'anxiété.

Nombre de femmes devant être dépistées pour sauver une vie

Ces calculs sont toujours très compliqués en fonction des modèles choisis et des paramètres retenus. Hendrick *et al.* [18] estiment que 84 femmes doivent être dépistées entre 40 et 84 ans pour sauver une vie, alors que l'USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) estime que 1 904 femmes entre 40 et 49 ans doivent être invitées pour sauver une vie et 749 réellement dépistées.

Doit-on prendre en compte les femmes invitées au dépistage, ou les femmes qui y ont réellement participé, pour apprécier l'efficacité du dépistage ? Au bout de combien de temps l'apprécie-t-on ? De quand datent les études prises en compte pour construire le modèle ? Quelles types de mammographie ont été effectués (analogiques, numériques) ? Avec combien d'incidence et à quel rythme ?…

La revue effectuée par Meyers *et al.* [19] estime qu'aux États-Unis, pour un dépistage annuel effectué entre 40 et 49 ans à 15 ans, un décès sera évité pour 743 femmes dépistées si l'efficacité de la mammographie est de 40 %, ou qu'un décès sera évité pour 1 770 femmes dépistées si elle est de 20 %.

L'importance de la durée du suivi pour mettre en évidence une réduction de la mortalité avait bien été démontrée par Tabar *et al.* [20] : à 7 ans de suivi, 922 femmes devaient être dépistées pour prévenir un décès, à 10 ans 464 femmes.

Pour cette tranche d'âge, faut-il envisager de proposer un dépistage en fonction de facteurs de risque et individualiser le dépistage ?

Nelson *et al.* ont effectué une revue des facteurs de risque notables pour cette tranche d'âge, c'est-à-dire avec un risque relatif supérieur à 2. Le fait d'avoir un antécédent familial au premier degré est associé à un risque de 2,14 [21], le deuxième facteur de risque retenu étant la densité mammaire avec un risque de 2,04 pour un sein BI-RADS (*Breast imaging-reporting and data system*) 4 ou D par rapport à un sein BI-RADS 2 ou B [22]. Assez curieusement, la densité mammaire n'a pas été retenue comme un facteur de risque par la Haute Autorité de santé (HAS) en France (nouvelle exception française ?) au prétexte que la densité n'était pas un vrai facteur de risque, mais ne faisait que rendre la lecture de la mammographie plus difficile. Le risque relève en effet probablement des deux, mais cela n'a pas grande importance d'un point de vue pragmatique.

L'ethnie, l'IMC, l'activité physique, la consommation d'alcool, de tabac sont associés à des risques relatifs inférieurs à 1,3 ; l'âge des premières règles, la parité, le nombre d'enfants, l'âge lors de la première grossesse, l'allaitement, la pilule, etc. à des risques relatifs < 1,25. Seules les biopsies montrant de l'hyperplasie épithéliale sans atypie s'en rapproche avec un risque multiplié par 1,87. La logique serait donc de proposer une mammographie de référence à 40 ans et d'adapter ensuite la surveillance en fonction des facteurs de risque retenus. De même, Van Ravensteyn *et al.* proposent de définir le seuil de risque chez les femmes de

POINTS FORTS

- Il existe le même nombre de cancers du sein entre 45 et 50 ans qu'entre 50 et 55 ans.
- Le dépistage organisé entre 40 et 50 ans réduit la mortalité d'environ 15 %.
- Pour cette tranche d'âge, il semble qu'une mammographie tous les 12/18 mois soit plus efficace que tous les 24 mois, en raison des particularités biologiques des cancers dépistés.
- La tomosynthèse pourrait augmenter le taux de détection et diminuer les faux positifs chez les femmes jeunes ayant des seins denses.

Revues générales
Sénologie

40-50 ans pour lequel le rapport bénéfice/risque du dépistage est identique à celui des femmes de 50-74 ans. Si le risque relatif est ≥ 1,9, on a le même rapport bénéfice/risque (année de vie gagnée/faux positifs) avec une mammographie tous les 2 ans [23].

Plusieurs études ont été menées chez des femmes avec des antécédents familiaux de cancer du sein (hors contexte *BRCA*) L'étude FHO1, par exemple, concernait des femmes ayant un risque minimum de 3 % de développer un cancer du sein. 6 710 femmes ont été recrutées entre 2003 et 2007, et se sont vues proposer d'effectuer une mammographie annuelle avec deux incidences. Cette population a été comparée à celle de l'étude AGE et à une étude hollandaise. 105 cancers ont été diagnostiqués lors du *screening* et 28 dans l'intervalle. Dans le groupe dépisté, les tumeurs ont été plus petites (p = 0,0094), moins souvent N+ (p = 0,0083) et avec un grade plus favorable (p = 0,0072) que dans le bras témoin de l'étude AGE. Ces tumeurs avaient un meilleur NPI (p = 0,00079). À 10 ans, on notait une réduction de 20 % de la mortalité : RR = 0,8 (0,66-0,96) p = 0,022 [24].

Cette étude a été actualisée en 2013 avec 165 cancers dépistés : 122 cancers ont été diagnostiqués lors du dépistage (74 %), on a noté 39 cancers d'intervalle (24 %), et 4 (2 %) ont été diagnostiqués chez des femmes qui ne sont pas venues au dépistage. On a mis en évidence 26 % de cancer intracanalaire, des cancers plus petits (p = 0,004), moins souvent N+ (p = 0,003), avec un grade plus favorable (p = 0,002) que dans le bras témoin de l'étude AGE. 40 % de réduction de la mortalité ont été mis en évidence : HR = 0,60 (0,37-0,98) p = 0,04 [25].

>>> Schousboe *et al.* [26] proposent d'effectuer une mammographie de référence à 40 ans et de débuter un dépistage par mammographie tous les 2 ans si la densité mammaire est BI-RADS 3 ou 4 (C ou D), ou s'il existe un antécédent de biopsie mammaire et d'antécédent familial. En revanche, si la mammographie est BI-RADS 1 ou 2 (A ou B) et qu'il n'existe pas d'autres facteurs de risque, le dépistage à 50 ans est à débuter à 50 ans.

>>> Vilaprinyo *et al.* [27] proposent de définir quatre groupes avec un modèle prenant en compte la densité mammaire, un antécédent familial au premier degré, un antécédent personnel de biopsie mammaire.

- Un groupe à **faible risque** : BI-RADS 1 et au plus un facteur de risque, ou BI-RADS 2 sans facteur de risque associé.
- Un groupe à **risque moyen-faible** : BI-RADS 1 + deux facteurs de risque, ou BI-RADS 2 + un facteur, ou BI-RADS 3 ou 4 sans risque associé.
- Un **risque moyen haut** : BI-RADS 2 et deux facteurs de risque, ou BI-RADS 3 ou 4 et un facteur de risque.
- Un **risque élevé** : BI-RADS 3 ou 4 et deux facteurs de risque.

Le dépistage est à adapter en fonction de chaque groupe : annuel pour le risque élevé, tous les 2 ans pour le risque moyen haut, tous les 3 ans pour le risque moyen faible et tous les 5 ans pour le risque faible.

Quelles recommandations internationales ?

– USPSTF : à partir de 50 ans, avant d'individualiser le dépistage et si oui, tous les 2 ans ;
– *American Cancer Society* : tous les ans à partir de 45 ans et discuter avec la patiente du rapport bénéfice/risque dès 40 ans (mammographie annuelle entre 45 et 55 ans, puis tous les 2 ans tant que l'espérance de vie est supérieure à 10 ans) ;
– NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) : tous les ans à partir de 40 ans ;
– NCI (*National Cancer Institute*) : tous les ans ou tous les 2 ans dès 40 ans ;
– *American College of Physicians* : individualiser le dépistage et si oui, tous les 1 ou 2 ans ;
– *American College of Radiology* : tous les ans à partir de 40 ans ;
– *American College of Obstetricians and Gynecologists* : tous les ans ou tous les 2 ans à partir de 40 ans ;
– *Canadian Task Force* : à partir de 50 ans, avant individualiser la décision, si oui tous les ans ou 2 ans ;
– NHS UK (*National Health Service*) : tous les 3 ans, entre 47 et 73 ans ;
– HAS (Haute Autorité de santé) : 50-74 ans, avant 50 ans ne prendre en compte que les facteurs de risque génétique ≥ 3 (score de risque d'Eisinger) et adresser à l'oncogénéticien !?

Comment améliorer le dépistage ?

La tomosynthèse semble prometteuse, notamment chez les femmes jeunes ayant des seins denses. Il faut cependant noter le supplément d'irradiation induit, tout du moins actuellement. Skaane *et al.* [28] ont publié un essai randomisé chez 29 652 femmes invitées, dont 12 631 ont été d'accord pour participer à l'étude qui comparait la mammographie à la mammographie associée à la tomosynthèse. Le taux de détection a été de 6,1 pour 1 000 *vs* 8,0 pour 1 000 (27 % de plus ; p = 0,001) Ils ont observé au niveau des faux positifs : 61,1 pour 1 000 *vs* 53,1 pour 1 000 (15 % en moins ; p < 0,001), et 25 cancers infiltrants en plus ont été détectés (40 % ; p < 0,001).

Friedewald *et al.* [29] ont rapporté une étude en pratique "courante". 454 850 examens ont été analysés : 281 187 par mammographie numérique et 173 663 par mammographie numérique + tomosynthèse. Avec la mammographie, il y a eu 29 726 rappels, 5 056 biopsies et 1 207 cancers (815 infiltrants et 392 *in situ*)

mis en évidence. Avec la tomosynthèse, il y a eu 15 541 rappels, 3 285 biopsies et 950 cancers (707 infiltrants, 243 *in situ*), soit pour 1 000 dépistages 15 % de rappels en moins (91 *vs* 107 ; p < 0,001) et un taux accru de détection de cancers infiltrants (4,1 *vs* 2,9/1 000 soit 41 % ; p < 0,001).

Une deuxième piste d'amélioration serait l'utilisation de l'ABUS, qui permet une analyse automatisée par échographie de l'ensemble du sein. Giuliano *et al.* [30] ont rapporté une étude chez 3 418 femmes avec des seins denses (> 50 %). L'ajout à la mammographie a augmenté le taux de dépistage des cancers : 12,3/1 000 *vs* 4,6/1 000 par mammographie numérique seule.

La sensibilité de la mammographie a été de 76 % (54,87 % – 90,58 %) et sa spécificité de 98,2 % (97,76 % – 98,59 %). La sensibilité de la mammographie et du système ABUS a été de 97,67 % (87,67 % – 99,61 %) et la spécificité de 99,70 %, (99,46 % – 99,86 %), avec une moindre taille des cancers dépistés.

Conclusion

Il est probablement illusoire, pour des problèmes de coûts/efficacité, d'envisager de mettre en place en France un dépistage organisé du cancer du sein dès 40 ans. Le cancer du sein n'est cependant pas numériquement négligeable pour cette tranche d'âge. L'efficacité du dépistage est démontrée avec un risque de faux positifs plus élevé.

La position de la HAS est critiquable, comme le montre les recommandations de l'*American Cancer Society*. À titre personnel, une mammographie de référence à 40 ans me semble souhaitable en adaptant le dépistage individuel en fonction des facteurs de risque de chaque femme, héréditaires certes mais pas uniquement. À nous de faire notre métier de médecin !

Bibliographie

1. Pierce JP *et al.* Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA*, 2007;298:289-298.
2. Thomson CA *et al.* Cancer Incidence and Mortality during the Intervention and Postintervention Periods of the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014;23:2924-2935.
3. Evans DG *et al.* Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2013;140:135-142.
4. Metcalfe K *et al.* Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*, 2014;348:g226.
5. Humphrey LL *et al.* Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2002;137:347-360.
6. Armstrong K *et al.* Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2007;146:516-526.
7. Nelson HD *et al.* Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2009;151:727-737, W237-42.
8. Moss SM *et al.* Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006;368:2053-2060.
9. Moss SM *et al.* Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:1123-1132.
10. Hellquist BN *et al.* Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer*, 2011;117:714-722.
11. van Schoor G *et al.* Effective biennial mammographic screening in women aged 40-49. *Eur J Cancer*, 2010;46:3137-3140.
12. Tabár L *et al.* What is the optimum interval between mammographic screening examinations? an analysis based on the latest results of the Swedish tow-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer*, 1987;55:547-551.
13. Miglioretti DL *et al.* Breast Tumor Prognostic Characteristics and Biennial vs Annual Mammography, Age, and Menopausal Status. *JAMA Oncol*, 2015;1:1069-1077.
14. Yaffe MJ *et al.* Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology*, 2011;258:98-105.
15. Paci E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*, 2012;19:5-13.
16. Smith-Bindman R *et al.* Comparison of screening mammography in the United States and the United kingdom. *JAMA*, 2003;290:2129-2137.
17. Otten JD *et al.* Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J Natl Cancer Inst*, 2005;97:748-754.
18. Hendrick RE *et al.* Mammography screening: a new estimate of number needed to screen to prevent one breast cancer death. *Am J Roentgenol*, 2012;198:723-728.
19. Myers ER *et al.* Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*, 2015;314:1615-1634.
20. Tabár L *et al.* Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*, 2011;260:658-663.
21. Nelson HD *et al.* Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2012;156:635-648.
22. Kerlikowske K *et al.* Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol*, 2010;28:3830-3837.
23. van Ravesteyn NT *et al.* Tipping the balance of benefits and harms to favor screening mammography starting at age 40 years: a comparative modeling study of risk. *Ann Intern Med*, 2012;156:609-617.
24. FK01 Collaborative teams. Mammographic surveillance in women younger than 50 years who have a family history of breast cancer: tumour characteristics and projected effect on mortality in the prospective, single-arm, FH01 study. *Lancet Oncol*, 2010;11:1127-1134.
25. Duffy SW *et al.* Evaluation of mammographic surveillance services in women aged 40-49 years with a moderate family history of breast cancer: a single-arm cohort study. *Health Technol Assess*, 2013;17:1-95.
26. Schousboe JT *et al.* Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med*, 2011;155:10-20.
27. Vilaprinyo E *et al.* Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS ONE*, 2014;9:e86858.
28. Skaane P *et al.* Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*, 2013;267:47-56.
29. Friedewald SM *et al.* Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA*, 2014;311:2499-2507.
30. Giuliano V *et al.* Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. *Clin Imaging*, 2013;37:480-486.

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

REVUES GÉNÉRALES
Cancérologie

Conduite à tenir devant un FCV ASCUS

RÉSUMÉ : Les frottis cervicovaginaux (FCV) ASCUS (*Atypical squamous cells of undetermined significance*) représentent 150 000 frottis sur les 6 millions de frottis annuels français, soit 2,5 %. C'est l'anomalie la plus souvent rencontrée lors d'anomalies cytologiques, avec une prévalence importante jusqu'à l'âge de 50 ans.
La difficulté réside à faire le dépistage de lésion cervicale de grade élevé, sans inquiéter une population de femmes indemnes de lésion.
La réalisation de frottis en phase liquide permet, dans un deuxième temps, la recherche du génotype de l'HPV (*Human papillomavirus*) qui va orienter la prise en charge diagnostique. L'avantage du test viral est sa plus grande sensibilité par rapport à la répétition des frottis et du "triage" des patientes à risque.
La colposcopie est l'examen final à réaliser devant une patiente frottis ASCUS-HPV positif afin d'éliminer une lésion de haut grade.

→ O. FERAUD
Gynécologue-obstétricien, PARIS.

La terminologie de Bethesda (version 2001) propose que le frottis de dépistage donne des informations claires sur la qualité de l'échantillon et une catégorisation générale (négatif, anomalie cellulaire, épithéliale pavimenteuse, glandulaire ou autre). Parmi les anomalies pavimenteuses, se trouvent les ASCUS atypies des cellules pavimenteuses de nature mal définie. Le plus souvent il s'agit de modifications inflammatoires ou réactionnelles très banales. Toutefois, il ne faut pas méconnaître la prévalence d'une lésion de haut grade d'environ 5-10 %. Toute la difficulté réside à diagnostiquer la lésion de grade élevée.

Dans une étude IVS sur quatre départements pilotes (Isère, Bas-Rhin, Haut-Rhin et la Martinique) en 2007, le taux de frottis ASCUS variait entre 0,8 et 3,5 % des frottis (***fig. 1***). Il existe une évolution des frottis ASCUS en fonction

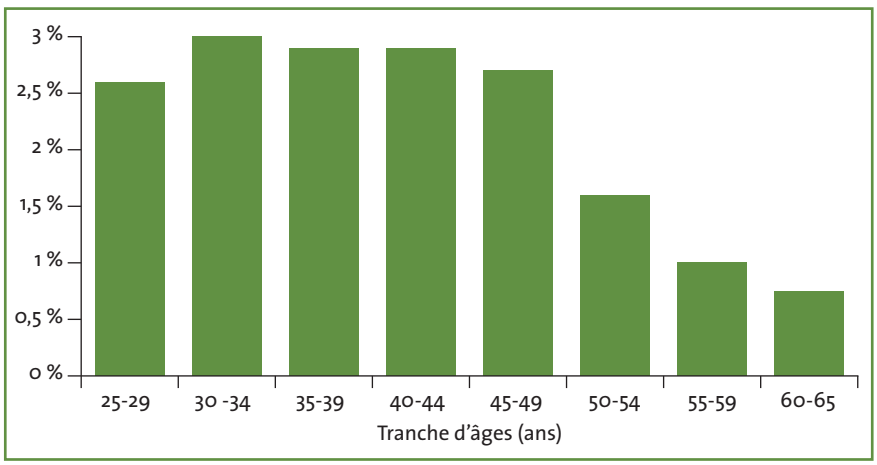


FIG. 1 : Arbre diagnostique devant un frottis ASCUS.

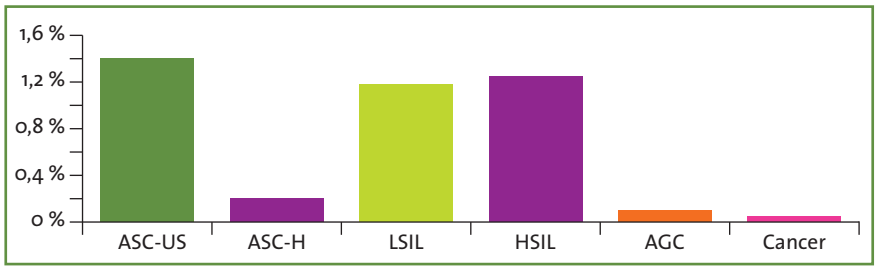


FIG. 2 : Taux d'accus en fonction de l'âge selon l'étude IVS.

de l'âge des femmes, avec une chute du nombre après 50 ans. Entre 25 et 50 ans, le taux d'ASCUS est quasi constant : entre 2,8 et 3,5 % (***fig. 2***).

La prise en charge des frottis ASCUS comporte trois options possibles.

Première option : frottis

Réalisation d'un frottis de contrôle à 6 mois et à 12 mois ; puis, en l'absence d'anomalie, passage à un rythme habituel. Cette première option est facile à réaliser ; derrière un frottis ASCUS, 80 % des cols sont normaux. Cependant, pour les 20 % des frottis restants (12 % de frottis bas grade et 8 % de frottis haut grade), ils resteront ASCUS ou autre lors du contrôle à 6 mois, et ne seront toujours pas bien identifiés. Le problème de clarification de la situation est juste déplacé dans le temps.

Deuxième option : réalisation d'un test HPV

Le test HPV est indiqué par la Haute Autorité de santé (HAS), et est pris en charge dans cette indication. Il doit faire l'objet d'un prélèvement dédié à la recherche du génome des HPV oncogènes par biologie moléculaire ou, beaucoup plus simple, fait directement sur les frottis réalisés en phase liquide.

Dans l'étude de la Cochrane du 13 mars, le triage HPV est recommandé pour les femmes présentant un frottis ASCUS, car sa précision est plus grande que celle de la cytologie à répétition. La sensibilité est significativement plus élevée, avec une spécificité similaire à la cytologie.

Le risque de développer une lésion précancéreuse ou un cancer du col est significativement plus élevé chez les femmes porteuses d'un HPV 16/18, comparé à celles qui sont porteuses d'un HPV à haut risque.

D'après l'étude ATHENA, portant sur 47 000 femmes américaines, les femmes de plus de 21 ans avec une cytologie ASCUS, ont un risque de développer une lésion de CIN2+ avec le génotype HPV 16/18 qui est 2,5 fois plus important qu'avec les 12 autres HPV à risque.

Cette procédure de recherche d'un HPV à risque est-elle vraiment adaptée aux très jeunes femmes dont nous savons que cet HPV peut être présent de manière temporaire dans plus de 15 % des cas ?

>>> Dans l'étude de Wright, portant sur 1 290 patientes présentant un frottis ASCUS, le taux d'infection à HPV oncogène était de 55 % avant 25 ans et de 12 % après 50 ans. Alors que l'incidence cumulée de haut grade passe de 12 % avant 25 ans à 24 % après 50 ans. En présence d'un frottis ASCUS, cette étude confirme la forte prévalence d'un HPV à haut risque chez des jeunes femmes associé à une faible incidence de lésions de haut grade. Cette conclusion remet en question la pratique de certains médecins, souvent sous la pression de leurs jeunes patientes, de réaliser des frottis puis des tests HPV. Celles-ci sont inquiètes et prises en charge prématurément pour une situation épidémiologiquement physiologique dans cette tranche d'âge.

>>> En France, C. Bergeron a également évalué les performances du test HPV devant un frottis ASCUS en fonction de l'âge (***fig. 3***). Un test HPV a été réalisé chez 3 047 patientes, avec un suivi cytologique et histologique. La spécificité pour diagnostiquer une lésion de grade 2 est de 44,9 % chez

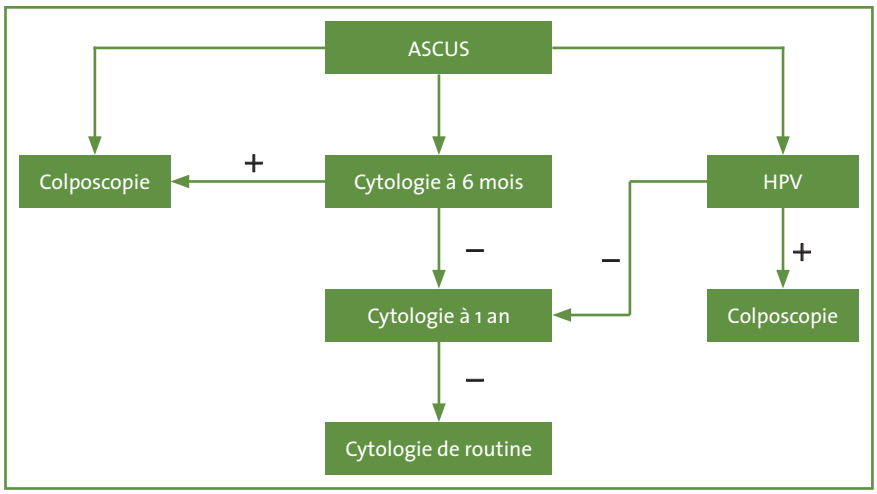


FIG. 3 : Répartition des frottis anormaux en Île-de-France en 02.

Revues générales
Cancérologie

une patiente de plus de 30 ans. Chez la femme de moins de 30 ans, le test HPV a une faible valeur discriminante.

Les patientes ayant un test HPV négatif bénéficieront d'une cytologie à 1 an. Les autres ayant un frottis ASCUS-HPV+, quel que soit le génotype, se verront proposer une colposcopie associée ou non à des biopsies.

Troisième option : colposcopie d'emblée

La colposcopie est performante pour reconnaître des lésions de haut grade sous-jacentes aux frottis ASCUS, avec une sensibilité d'environ 90 %. Cependant, la pratique de la colposcopie à toute femme ayant un frottis ASCUS va reconnaître des anomalies visuelles qui correspondent à des modifications subnormales du col, la spécificité est inférieure à 50 %. Aussi, la pratique de la colposcopie a évolué depuis l'introduction du test HPV dans la pratique clinique sur des frottis ASCUS. En pratique, seules les patientes ayant un frottis ASCUS avec test HPV+ ont une colposcopie, ce qui augmente sa spécificité.

POINTS FORTS

- Il est recommandé de privilégier les frottis en phase liquide pour permettre la réalisation d'un test HPV sans convocation de la patiente.
- La réalisation d'un test HPV sur frottis liquide est d'une grande simplicité.
- Ne pas passer à côté d'une lésion de haut grade, la prévalence des CIN2-3 représente 5 % des frottis ASCUS.

En conclusion, lors de la découverte d'un frottis ASCUS chez une femme après 25 ans, le mieux est de réaliser un typage HPV afin de sélectionner le groupe de femmes à risque de lésion cervicale. Seules ces patientes bénéficieront alors de la colposcopie afin d'éliminer une lésion de haut grade.

Pour en savoir plus

- MONSONEGO J. Colposcopie : apport du test HPV en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2004;32:62-74.
- CASTLE PE *et al.* Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol*, 2011;12:880-890.
- WRIGHT JD *et al.* Human papillomavirus triage for young women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol*, 2006;107:822-829.
- BERGERON C. Assessment of human papillomavirus testing on liquid-based Cyto-screen system for women with atypical squamous cells of undetermined significance. Effect of age. *Gynecol Obstet Fertil*, 2006;34:312-316.

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

Androbiane Conception

Les laboratoires PiLeJe annoncent la commercialisation d'Androbiane Conception, un complément alimentaire à base de L-carnitine, de N-acétyl-L-carnitine, de magnésium, de coenzyme Q10, de zinc, de vitamines et de sélénium :
– le zinc contribue à une fertilité et une reproduction normales ;
– le sélénium contribue à une spermatogenèse normale ;
– le zinc et le sélénium contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif ;
– le magnésium contribue au fonctionnement normal du système nerveux.

Posologie : 1 à 2 sachets par jour, à diluer dans un verre d'eau, un verre de jus de fruits, une compote, un yaourt.

J.N.
D'après un communiqué de presse des laboratoires PiLeJe

REVUES GÉNÉRALES
Acné

Androcur® : les inquiétudes des patientes

RÉSUMÉ : L'acétate de cyprotérone est un progestatif, à la fois antigonadotrope et anti-androgénique. L'effet anti-androgénique est dose-dépendant. L'acétate de cyprotérone est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral (idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques). Il n'a pas l'AMM dans le traitement de l'acné ou de l'alopécie androgénogénétique.

Des effets secondaires sont possibles, mais ils sont rares aux doses utilisées dans ces indications. Un bilan préthérapeutique est nécessaire pour vérifier l'absence de contre-indications, les plus importantes étant les antécédents d'accidents thromboemboliques, une grossesse, un méningiome ou une altération de la fonction hépatique.

→ **F. BALLANGER-DESOLNEUX**
Dermatologue, BORDEAUX.

L'Androcur®, ou acétate de cyprotérone, est un anti-androgène utilisé à fortes doses dans le traitement des cancers de la prostate, pour le traitement de certaines pulsions sexuelles appelées paraphilies et, à plus petites doses, dans le cadre de l'hyperandrogénie biologique et/ou clinique chez les femmes. Le terme anti-androgène est réservé aux seules molécules qui inhibent directement, de façon compétitive, la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur. Depuis la suppression temporaire de Diane 35® et de ses génériques du marché français, certaines jeunes femmes acnéiques se sont vu proposer l'Androcur®. Beaucoup d'informations circulent dans les médias et peuvent inquiéter les patientes : s'agit-il de la nouvelle "pilule" qui fait peur ? Comment expliquer ces inquiétudes et rassurer les patientes ?

Structure chimique

L'acétate de cyprotérone est un anti-androgène de structure stéroïdienne. C'est un progestatif de synthèse dérivé de 17-hydroxyprogestérone. Sa formule est développée dans la ***figure 1***.

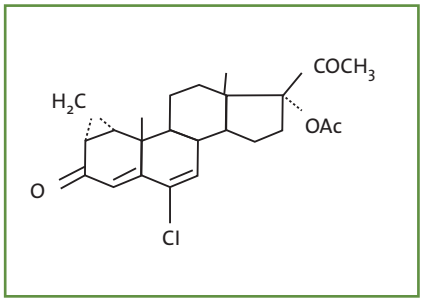


FIG. 1 : Structure chimique de l'acétate de cyprotérone.

Pharmacocinétique

Après absorption rapide et totale, l'acétate de cyprotérone circule sans biotransformation et sans dégradation première au niveau du foie. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 42 h (de 36 à 48 h). Il présente une affinité préférentielle pour le tissu adipeux où il est stocké : cet effet réservoir peut persister jusqu'à 8 jours et augmente encore en cas de surpoids. L'acétate de cyprotérone est donc un

Revues générales
Acné

produit à action retardée. Il est ensuite libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. L'élimination est complète : pour 1/3 urinaire et 2/3 fécale, à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est le 15β-hydroxy-cyprotérone.

Les actions de l'acétate de cyprotérone

C'est un progestatif, le plus puissant de la classe des 17-hydroxyprogestérones, à la fois antigonadotrope et anti-androgénique. L'effet anti-androgénique est dose-dépendant. Plusieurs mécanismes d'action se potentialisent pour rendre compte de l'effet anti-androgénique :
– son action centrale antigonadotrope : il freine la sécrétion de FSH et de LH. Prescrit seul, à la dose de 50 mg/j, à raison de 20 jours par mois, il entraîne une inhibition complète de la fonction ovarienne. Il diminue ainsi les taux circulants d'androgènes ;
– son action périphérique anti-androgène : il inhibe la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur. Il inhibe également la liaison du complexe dihydrotestostérone-récepteur à la protéine nucléaire de liaison des androgènes et diminue l'activité de la 5-alpha réductase.

Par ailleurs, il freine directement l'action de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse corticosurrénalienne [1, 2]. Enfin, il diminuerait la formation des comédons en augmentant la concentration d'acide linoléique dans le sébum [3].

Indications chez les femmes

L'acétate de cyprotérone est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral (idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques). Il se révèle également utile dans la prise en charge d'une acné :
– chez la femme, en cas d'hirsutisme et/ou d'alopécie androgénogénétique associée ;
– en cas d'acné sévère, chez la femme, même en l'absence d'hirsutisme, comme alternative à l'isotrétinoïne [1, 4] (***fig. 2 et 3***).

Il est important de rappeler que l'acétate de cyprotérone a une AMM pour l'hirsutisme, mais pas pour l'acné ni pour l'alopécie androgénogénétique.

Fig. 2 : Jeune femme de 34 ans, avant traitement.

Par ailleurs, l'association œstroprogestative Diane 35® (2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 g d'éthinylestradiol) donné 21 jours sur 28 est un traitement réservé en 2e intention dans les acnés avec hyperandrogénie résistantes aux autres thérapeutiques.

Selon la Commission de transparence de 2012, l'Androcur® 50 mg a fait l'objet de 142 000 prescriptions : dans le cadre de contraception (22,8 %), d'hypertrichoses (22,8 %), de dysfonctions ovariennes (8,9 %), d'acné (8,6 %) et de cancers de la prostate (7,2 %, mais il est alors le plus souvent nécessaire de passer à des doses plus fortes, et donc à l'Androcur 100 mg).

Schémas thérapeutiques

Actuellement, la majorité des auteurs utilisent l'acétate de cyprotérone associé à l'estradiol donné soit par voie orale, soit par voie cutanée, et ce 20 jours sur 28. Le début d'un traitement correspondra au 1er jour des règles. D'après les mentions légales, ce schéma n'est contraceptif qu'à partir du 3e cycle de traitement.

Fig. 3 : Après 6 mois d'Androcur 50 mg.

L'œstrogénothérapie complémentaire est importante pour améliorer le confort des patientes et obtenir des hémorragies de privation régulières. En effet, l'acétate de cyprotérone est responsable, dans 60 % des cas, soit d'aménorrhées, soit d'oligoménorrhées. Cet effet secondaire est uniquement fonctionnel. Il est dû à l'atrophie endométriale provoquée par cette molécule et qui est dose-dépendante. Pour que ce schéma thérapeutique soit totalement contraceptif, l'arrêt ne doit jamais excéder 8 jours, qu'il y ait ou non des règles [1, 4, 5].

L'association de l'acétate de cyprotérone à une pilule – classiquement les 10 ou 15 premiers jours de la plaquette – n'est plus recommandée par nos confrères gynécologues, car elle exposerait à un surrisque thromboembolique. Il est donc préférable d'associer l'Androcur® à un œstrogène de type 17β-estradiol : Oromone® ou Provames®. Dans le cas de facteurs de risque vasculaire, l'œstrogène sera proposé par voie percutanée.

Effets indésirables

Les effets secondaires dépendent, d'une part, de la dose et de la durée de prescription par cycle de l'acétate de cyprotérone et, d'autre part, du type d'œstrogène associé. Les principaux effets indésirables observés sont les troubles menstruels, dus à l'action progestative du produit.

Sont également rapportés chez les femmes traitées :

>>> Prise de poids comparable à celles observées avec d'autres œstroprogestatifs.

>>> Sensation de tension mammaire.

>>> Nausées, vomissements et douleurs épigastriques.

>>> Effets sur la tension artérielle : des cas d'hypertension artérielle sont rapportés lors de l'utilisation de fortes doses d'Androcur®.

>>> Troubles de la libido.

>>> États dépressifs : comme tout progestatif, l'acétate de cyprotérone peut aggraver un état dépressif. Il est donc contre-indiqué dans le cas de dépression connue, mais peut avoir un intérêt dans le cas de dépression réactionnelle aux symptômes d'hyperandrogénie, car l'amélioration des symptômes permettra d'améliorer la thymie.

>>> Céphalées et migraines : il est important de rechercher la présence de céphalées avant d'instaurer un traitement par Androcur® et de surveiller l'apparition de céphalées sous traitement. En effet, la question de l'augmentation du risque de méningiome sous traitement par Androcur® a été soulevée.

En fait, le lien entre traitement hormonal (et particulièrement les progestatifs) et méningiome n'est pas élucidé. Cependant, cette tumeur est plus fréquente chez les femmes et plusieurs études ont montré la présence de récepteurs à la progestérone dans le tissu de méningiome. En 2006, l'étude cas-témoins de Custer *et al.* suggère que certaines expositions hormonales pourraient influencer la biologie tumorale chez des femmes qui développent un méningiome [6]. Dans une large étude de cohorte menée sur 745 patients par Cea-Soriano *et al.*, il n'est pas retrouvé de surrisque de méningiome parmi les patientes sous contraceptifs oraux, sous traitement hormonal substitutif ou sous petites doses d'acétate de cyprotérone. En revanche, ce risque était significativement élevé chez les patients masculins utilisant l'Androcur® le plus souvent à fortes doses [7]. Ainsi, une étude de cohorte rétrospective a conclu à une augmentation de l'incidence des méningiomes chez les patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone : le rapport des taux d'incidence ajusté sur l'âge et le genre des patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone (ayant reçu au moins 1 dose de 50 mg) par rapport aux personnes n'ayant jamais été traitées était de 11,4 [8].

Plus récemment, plusieurs publications ont fait état de la régression de méningiomes à l'arrêt du traitement par acétate de cyprotérone pris au long cours par des patientes. Ainsi, Bernat *et al.* rapportent une série de 12 patients sous Androcur® au long cours (âge moyen 20,4 ans) présentant 1 ou plusieurs méningiomes. À l'arrêt de l'Androcur®, une diminution de volume significative des lésions cérébrales était observée [9]. De même, Botella *et al.* rapportent 2 cas de patientes sous Androcur® à petites doses au long cours chez lesquelles une réduction ou une stabilisation de la taille des méningiomes à l'arrêt du traitement hormonal était observée [10].

>>> Augmentation du risque thromboembolique : des études cliniques ont démontré que la monothérapie par Androcur® avait un effet minime sur les facteurs de la coagulation sanguine. En France, certaines équipes utilisent depuis de nombreuses années les molécules du groupe pregnanes (Luteran® ou Androcur® seuls) comme contraception chez des patientes à risque thrombotique du type maladie lupique ou syndrome des antiphospholipides (hors AMM). Les études sont peu nombreuses, mais le Luteran® ou l'Androcur® seuls n'augmenteraient vraisemblablement pas le risque de thrombose. Toutefois, lorsque l'Androcur® est associé à l'éthinylestradiol, on constate une augmentation de la capacité de coagulation. En effet, le progestatif de type pregnane démasque encore plus l'effet œstrogénique (donc prothrombotique) de l'éthinylestradiol [11]. Des événements thromboemboliques ont été signalés chez des patients traités par Androcur®, mais un rapport de causalité n'a pas été clairement établi. Le niveau de risque, aux doses utilisées chez les femmes, serait équivalent à celui

REVUES GÉNÉRALES
Acné

POINTS FORTS

- L'acétate de cyprotérone est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral (idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques).
- L'acétate de cyprotérone n'a pas l'AMM dans le traitement de l'acné ou de l'alopécie androgénogénétique. Cependant, en cas d'acné sévère, il peut être proposé comme alternative à l'isotrétinoïne.
- L'acétate de cyprotérone est contre-indiqué au cours de la grossesse.
- L'existence ou des antécédents d'accident thromboembolique représentent une contre-indication à l'acétate de cyprotérone.
- Le lien entre acétate de cyprotérone et méningiome n'est pas élucidé. L'effet porterait plus sur la croissance tumorale que sur le déclenchement d'un méningiome.

des pilules de 3e génération. Le risque d'accident thromboembolique veineux sous Androcur® augmente avec la dose d'œstrogènes, la durée du traitement et l'âge de la patiente [12]. Récemment, le premier cas d'hypertension artérielle pulmonaire post-embolie pulmonaire a été rapporté chez une patiente de 55 ans, fumeuse, traitée par Androcur® pendant 18 ans pour une acné sévère [13]. Dans le cas d'existence d'un facteur de risque vasculaire (obésité, insulinorésistance ou dyslipidémie), il est préférable d'associer l'Androcur® à un œstrogène naturel de type β-estradiol.

>>> Augmentation du risque d'ostéoporose : l'Androcur® 50 mg peut induire une déminéralisation osseuse, laquelle constitue un facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. L'œstrogénothérapie complémentaire est importante pour diminuer le risque osseux lié à l'hypo-estrogénie secondaire au puissant effet antigonadotrope.

Biologiquement, les effets suivants ont été rapportés sous Androcur® :

>>> Augmentation du cholestérol total et HDL-cholestérol : le rôle des œstrogènes semble très prédominant car cette augmentation est observée essentiellement lors de l'association de l'Androcur® avec de l'éthinylestradiol.

>>> Discrète insulinorésistance transitoire, en particulier lors de l'utilisation d'éthinylestradiol.

>>> Augmentation des transaminases : des cas d'hépatite fulminante ont été décrits, mais uniquement sous fortes doses (200 mg/j) chez des patients masculins traités pour des cancers de la prostate [14]. Cependant, lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone associé à de l'éthinylestradiol, des hépatites cholestatiques ont été décrites, comparables à celles observées sous œstroprogestatifs. À ce jour, il n'a pas été mis en évidence de surrisque d'hépatocarcinome sous acétate de cyprotérone.

Ces effets secondaires sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Un traitement par Androcur® est contre-indiqué chez la femme enceinte, en raison du risque majeur de féminisation d'un fœtus masculin. Il est déconseillé en association avec le millepertuis. Les patients qui prennent Androcur® en association avec des antidiabétiques, des anticonvulsivants ou l'oxcarbazépine doivent être étroitement surveillés.

Comment répondre aux inquiétudes des patientes ?

L'Androcur® est un médicament efficace, proposé en dermatologie à petites doses : 25 à 50 mg dans l'hirsutisme ou l'acné résistante aux autres thérapeutiques (hors AMM). On est loin des 200 mg proposés chez les hommes dans le cadre d'un traitement du cancer de la prostate.

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

Les effets secondaires étant dose-dépendants, ils sont donc peu fréquents aux doses utilisées en dermatologie.

Il convient de rechercher à l'interrogatoire :
– l'absence d'antécédents thromboemboliques personnels et familiaux (et de vérifier l'absence de contre-indication aux œstrogènes utilisés en association) ;
– un syndrome dépressif, des troubles de la libido et des céphalées ou migraines, en informant la patiente de leur survenue possible sous traitement ;
– la présence de céphalées au cours du traitement doit faire suspecter un méningiome, mais il est important de préciser que le lien entre progestatifs et méningiome n'est pas élucidé. L'effet de l'Androcur® porterait plus sur la croissance tumorale que sur l'induction d'un méningiome. Il n'est actuellement pas recommandé de détecter un méningiome silencieux éventuel avant la mise

en route du traitement. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas prescrire d'Androcur® sur des périodes trop longues.

Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire pour s'assurer de l'absence de contre-indication. Il convient donc de :
– vérifier l'absence de grossesse par dosage de bêta-HCG plasmatique et mise en route au premier jour des règles ;
– vérifier l'absence d'altération de la fonction hépatique, mais les effets secondaires hépatiques sont observés à fortes doses (> 200 mg/j).

Un suivi clinique régulier est nécessaire.

Bibliographie

1. FAURE M, DRAPIER-FAURE E. Les traitements hormonaux. *Ann Dermatol Venereol*, 2003;130:142-147.
2. BEYLOT C, DOUTRE MS, BEYLOT-BARRY M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology*, 1998;196:148-152.
3. STEWART ME, GREENWOOD R, CUNLIFFE WJ *et al.* Effect of cyproterone acetate-ethinyl estradiol treatment on the proportions of linoleic and sebaleic acids in various skin surface lipid classes. *Arch Dermatol Res*, 1986:278:481-485.
4. ZOUBOULIS CC, RABE T. Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010;8:S60-74.
5. BETTOLI V, ZAULI S, VIRGILI A. Is hormonal treatment still an option in acne today ? *Br J Dermal*, 2015;172:37-46.
6. CUSTER B, LONGSTRETH WT JR, PHILLIPS LE *et al.* Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women : a population-based case-control study. *BMC Cancer*, 2006;6:152.
7. CEA-SORIANO L, BLENK T, WALLANDER MA *et al.* Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer Epidemiol*, 2012;36:198-205.
8. GIL M, OLIVA B, TIMONER J *et al.* Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population : evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72:965-968.
9. BERNAT AL, OYAMA K, HAMDI S *et al.* Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir*, 2015;157:1741-1746.
10. BOTELLA C, COLL G, LEMAIRE JJ *et al.* Intra cranial meningiomas and long term use of cyproterone acetate with conventional dose in women. A report of two cases of tumor decrease after treatment withdrawal. *Neurochirurgie*, 2015;61:339-342.
11. GOMPEL A. Contraception et impact vasculaire. *Médecine de la Reproduction*, 2005;7:63-68.
12. VAN HYLCKAMA VLIEG A, HELMERHORST FM, VANDENBROUCKE JP *et al.* The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*, 2009;339:b2921.
13. MONTANI D, BERTOLETTI L, CHAUMAIS MC *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicating long-term cyproterone acetate therapy. *Eur Respir Rev*, 2014;23:260-263.
14. KIM JH, YOO BW, YANG WJ. Hepatic failure induced by cyproterone acetate: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J*, 2014;8:e458-461.

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

PARIS BREAST
WWW.PARISBREASTRENDEZVOUS.COM
MAY 19-21, 2016
IMPROVE YOUR SKILLS IN BREAST SURGERY
MEET THE INTERNATIONAL EXPERTS IN AESTHETIC AND RECONSTRUCTIVE BREAST SURGERY
CONGRESS VENUE:
SALONS DE L'AVEYRON - PARIS
ORGANIZATION: ComiCo, Etienne Jarry - ejarry@comnco.com

Enjeux éthiques du dépistage prénatal de la trisomie 21 à l'heure de l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant

RÉSUMÉ : Depuis 2013, l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant à des fins de dépistage de la trisomie 21 est de plus en plus utilisée, hors de toute stratégie nationale de dépistage. À l'heure où la Haute Autorité de santé (HAS) envisage les modalités d'intégration de cette approche dans la stratégie actuelle, il est essentiel que certains enjeux éthiques en rapport avec le dépistage prénatal non invasif (DPNI) soient envisagés dans le contexte économique contraint qui est le nôtre.

Ce dépistage, plus performant semble-t-il que le dépistage combiné du premier trimestre et répondant à des attentes sociétales légitimes, ne favorise-t-il pas plus encore une sélection des enfants à naître ? Cette question, qui est celle de la finalité de la performance technologique appliquée au champ du dépistage prénatal, nous amènera à examiner le problème central de l'information des professionnels et des patientes, indispensable pour envisager un choix éclairé et autonome.

→ E. AZRIA[1, 2, 3], C. LECLER[1, 3]
[1] Maternité Notre-Dame de Bon Secours, Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Université Paris Descartes, PARIS.
[2] Inserm UMR 1153, Équipe de recherche en Épidémiologie obstétricale, périnatale et pédiatrique (EPOPé), PARIS.
[3] DHU Risques et Grossesse, PARIS.

Alors qu'en France l'utilisation des tests de dépistage prénatal non invasif (DPNI) n'a fait l'objet d'aucune décision des tutelles quant à la place qu'ils devaient occuper dans la stratégie de dépistage et leurs remboursements, force est de constater que leurs utilisations sont croissantes depuis 2013, cela en dehors de tout cadre défini. Le caractère séduisant de la démarche et la forte pression commerciale ne sont pas étrangers à l'adhésion large des patientes et des professionnels, sans pour autant qu'il soit aujourd'hui possible de chiffrer le nombre de tests réalisés annuellement.

Après la détermination du Rhésus fœtal puis du sexe fœtal dans le cadre des anomalies génétiques liées au sexe, l'utilisation la plus importante en termes de volume concerne aujourd'hui les aneuploïdies, particulièrement la trisomie 21.

Le dépistage de la trisomie 21 a été mis en place en 1997, et ses modalités ont été modifiées en 2009 par les articles L. 2131-1 et R. 2131-2 du Code de la santé publique, avec l'introduction du dépistage combiné du 1er trimestre. Actuellement et conformément à ces directives, toute femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir au dépistage de la trisomie 21 au 1er trimestre de la grossesse par un test combinant un examen échographique et une analyse des marqueurs sériques maternels. Cette évolution a non seulement permis entre 2009 et 2013 de gagner en sensibilité et spécificité, réduisant le nombre de prélève-

Revues générales
Dépistage prénatal

ments invasifs réalisés pour caryotype fœtal (9,6 % en 2009 contre 5,3 % en 2013) mais aussi celui des pertes fœtales associées à ces gestes. Ainsi, on estime qu'entre 180 et 360 pertes fœtales ont été évitées en 2013 grâce à l'introduction du dépistage combiné du 1er trimestre et à l'extension du dépistage aux femmes de plus de 38 ans (estimation faite pour un risque de perte fœtale liée aux prélèvements invasifs compris entre 0,5 et 1 %) [1].

Avec les perspectives offertes par les techniques d'analyse de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et la mise à disposition de ces tests par les industriels, cette stratégie de dépistage de la trisomie 21 se trouve aujourd'hui *de facto* bouleversée. L'utilisation de ces tests hors essais est trop souvent hasardeuse. Outre le fait que certains laboratoires utilisent des tests sans marquage CE – comme le stipule la réglementation sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* – ceux-ci, avec le concours de praticiens gynécologues obstétriciens ou généticiens, fixent bien souvent eux-mêmes les indications des tests, n'hésitant pas pour certain à aller au-delà de celles pour lesquelles existe une validation scientifique.

Dans la majorité des pays européens, les pouvoirs publics ont choisi de rendre accessible un dépistage de la trisomie 21, intégrant le DPNI à toute femme enceinte suivant des modalités organisationnelles et de remboursement variables. La France suivra sous peu cette voie en entérinant par des dispositions législatives une stratégie de dépistage individuelle à l'échelle nationale. Si la HAS n'a pas encore précisé les conditions d'utilisation de ce test, elle le fera en se basant sur les résultats des études publiées et d'études en cours, notamment l'étude multicentrique SAFE21 qui permettra de connaître les performances du test en situation réelle, l'impact sur le nombre de prélèvements invasifs, les préférences des femmes et l'impact économique de l'intégration des tests de DPNI.

Alors que nous sommes dans l'inconfort de cette phase de transition – inconfort en raison de l'inégalité flagrante d'accès à ces tests coûteux en l'absence d'inscription à la nomenclature des actes médicaux et de l'absence de cadre pour en garantir une utilisation pertinente et raisonnée – il paraît nécessaire de discuter quelques-uns des enjeux éthiques d'un dépistage de la trisomie 21 intégrant l'analyse de l'ADN fœtal circulant.

Principes du DPNI

Pour saisir les enjeux du DPNI, il convient d'en comprendre les principes de base et les limites. Le développement de ce test a été permis par la mise en évidence dans les années 90 de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel [2], puis par le développement conjoint des techniques de séquençage, des approches permettant le dosage relatif des chromosomes 21 d'origine maternelle et fœtale [3] et par l'essor de la bioinformatique.

Le DPNI, dépistage prénatal non invasif est un test de dépistage aujourd'hui principalement centré sur la détection de la trisomie 21, basé sur l'analyse de fragments d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel. L'ADN fœtal libre dans la circulation maternelle est majoritairement issu des cellules trophoblastiques, et les informations obtenues à partir de son analyse proviennent du placenta, non du fœtus directement. Il s'agit de petits fragments très rapidement dégradés, puisque cet ADN n'est plus détectable 48 heures après l'accouchement. Cette demi-vie très courte évite des erreurs qui pourraient être liées à la présence d'ADN résiduel d'une grossesse précédente, mais leur origine trophoblastique est susceptible de générer des faux positifs. Cet ADN est détectable dès la 6e semaine d'aménorrhée, et sa concentration augmente durant la grossesse.

La part de l'ADN fœtal libre circulant est relativement faible, et varie aux 1er et 2e trimestre de grossesse entre 3 et 10 % de l'ADN libre circulant total, la part la plus importante étant celle de l'ADN maternel [4]. La fraction fœtale est également dépendante d'autres paramètres, notamment l'indice de masse corporelle maternelle. Elle diminue lorsque l'IMC augmente.

S'agissant de fragments d'ADN, il est impossible d'étudier le génome fœtal ou d'avoir un caryotype à partir du sang maternel. Il s'agit, pour ce qui est du DPNI, de rechercher une surreprésentation éventuelle du chromosome 21 à travers certaines de ses séquences, sans distinguer celles d'origine maternelle de celle d'origine fœtale. Cela passe par le séquençage de ces fragments d'ADN libre. En cas de trisomie 21, l'analyse des milliers de séquences d'ADN circulant permet de mettre en évidence une surreprésentation statistique des fragments issus de chromosomes 21 par rapport à un génome de référence euploïde. Le résultat est le plus souvent donné sous la forme d'un Z-score qui exprime la déviation par rapport à la référence ou en pourcentage de risque. Plus la fraction fœtale est élevée, plus le test sera discriminant, et on estime que le test n'est valide qu'à partir de 4 %.

Plusieurs approches de séquençage haut débit sont validées. Une approche pangénomique, qui est la plus utilisée, consiste à analyser l'intégralité du génome, il s'agit du séquençage massif parallèle (MPS). Une autre technique est celle ciblée sur les séquences spécifiques du chromosome 21 (CSS).

On comprendra donc que le résultat fourni par ce test est de nature probabiliste. Ainsi, un résultat négatif (absence de surreprésentation des séquences du chromosome 21 identifiées) sera très

rassurant sans exclure une trisomie 21 de manière certaine. De la même façon, un résultat positif ne constitue pas un diagnostic de certitude, et devra impérativement être confirmé par un caryotype avant toute décision. Dans 1 à 5 % des cas, le test ne fournit pas de résultats interprétables.

"D" pour Dépistage

La confusion déjà présente entre dépistage anténatal (DAN) et diagnostic anténatal (DAN) est un problème bien réel dans le champ de la surveillance et du soin prénatal, qu'il s'agisse d'échographie ou de marqueurs biologiques. Cette confusion trouve matière à exacerbation avec l'analyse de l'ADN libre fœtal dans la circulation maternelle utilisée pour la trisomie 21, et est probablement entretenue par l'utilisation de l'acronyme DPNI. L'apparition très récente de ces techniques, leur complexité, les propos de certains qui souhaitent en faire le test de première intention – tout particulièrement en France – l'absence de positionnement des tutelles, sont autant de phénomènes qui renforcent cette confusion. Si la signification du "D" est évidente pour certains, elle l'est beaucoup moins pour d'autres, patientes et même professionnels.

Dépistage, diagnostic ? La chose n'est pas claire, et des appellations utilisées comme celle de test de quasi-diagnostic accroissent encore la confusion. La rhétorique employée par certaines entreprises commerciales, qui proposent les tests, et certains centres de soins privés prescripteurs contribuent à entretenir cette confusion en occultant ou minimisant la nature probabiliste des résultats et en laissant penser qu'il s'agit là d'une alternative au caryotype. Une très récente revue des sites communiquant sur la question dans le cadre des aneuploïdies, disponibles sur Internet, révèle que dans la majorité des cas c'est une information biaisée et déséquilibrée qui est proposée au lecteur [5].

Pourtant, les limites de la méthode de ce test font qu'il est impossible de l'envisager aujourd'hui comme un test diagnostique. Ce qui est analysé, c'est l'ADN libre circulant et celui-ci est composé d'un mélange où domine largement l'ADN maternel. Ainsi, des anomalies ou particularités maternelles (variants de copies) peuvent masquer le génotype fœtal. De plus, l'ADN fœtal est d'origine placentaire et peut ainsi, en cas de mosaïque confinée au placenta, présenter des caractéristiques génétiques différentes de celles du fœtus. Pour ces raisons, il n'est pas envisageable en cas de positivité du DPNI de s'affranchir d'un caryotype fœtal sur liquide amniotique, qui seul déterminera avec certitude l'existence d'une trisomie 21. Le DPNI est donc un test de dépistage de la trisomie 21, et ne saurait en aucun cas être un test diagnostique.

Cette qualification de test diagnostique renvoie aux enjeux éthiques assez généraux du dépistage de la trisomie 21, enjeux qu'il convient de ne pas perdre de vue. Une action de dépistage en médecine est, par essence, une action de prévention. Pourtant, comme le soulignait le CCNE en 2009, considérer une mesure de dépistage prénatal dont une des implications possibles est l'interruption médicale de grossesse (IMG) comme outil de prévention n'est pas sans poser de problème [6]. Le dépistage ne peut être considéré comme un moyen de prévention dans le cas de la trisomie 21 puisque, même s'il est susceptible de prévenir la souffrance morale des couples, celui-ci n'est pas tourné prioritairement vers l'intérêt du sujet.

Cette situation n'est toutefois pas figée, et on peut imaginer que la découverte d'un traitement améliorant le pronostic des personnes trisomiques 21 pourrait changer le regard sur cette anomalie et ainsi, à terme, changer la finalité de la démarche de dépistage. S'il n'y a pas d'obstacle éthique au dépistage prénatal, sa finalité renvoie aux déséquilibres que l'on observe encore 4 ans après la révision des lois relatives à la bioéthique, entre les moyens toujours plus importants mis au service du dépistage et ceux alloués aux travaux destinés à améliorer le pronostic cognitif et de vie des personnes trisomiques 21. Davantage d'efforts devraient être entrepris pour que la recherche médicale permette de faire en sorte que la suppression du malade ne soit qu'une solution retenue de manière temporaire, la finalité devant rester comme pour la médecine postnatale : la suppression de la maladie, ou au moins l'amélioration de son pronostic.

Les performances du dépistage : un problème éthique ?

Avec l'introduction du dépistage combiné du 1er trimestre, le dépistage de la trisomie 21 a connu des avancées importantes, lui permettant d'accéder à une sensibilité qui varie suivant les études entre 80 et 90 % et à une réduction considérable du taux de faux positifs. L'intégration dans la stratégie de dépistage de l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant pourrait amener à une sensibilité bien plus élevée encore, et ainsi une réduction conséquente du nombre de prélèvements invasifs est avancée.

En effet, d'après une méta-analyse anglaise récente [7] et une autre encore plus récente, conduite sous l'égide de la HAS [1], le DPNI pour la trisomie 21 dans le cadre des grossesses monofœtales présente, toutes populations confondues, une sensibilité de 98 % et une spécificité de 99,9 %. Chez les femmes à haut risque (20 études), la sensibilité agrégée est estimée à 98,4 % et la spécificité à 99,8 %. Dans

cette population, hors signe d'appel échographique, les performances de ce test pour la trisomie 21 sont donc très bonnes et les données de la littérature apparaissent aujourd'hui suffisantes pour le valider. Reste toutefois à définir le seuil de risque à partir duquel l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant sera proposée. Un seuil à 1/1 000 est actuellement recommandé par l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) [8]. Ce seuil concernerait 12 % de la population des femmes qui se seraient prêtées au dépistage combiné du 1er trimestre, et permettrait le diagnostic de 50 % des fœtus trisomiques 21 non diagnostiqués avec la stratégie actuelle dont le seuil est fixé à 1/250.

En population générale, c'est-à-dire chez des femmes non sélectionnées par le niveau de risque (13 études), la sensibilité agrégée (96,9 %) est légèrement moins bonne, et la spécificité est de 99,9 % [1]. Toutefois, les performances du DPNI semblent significativement supérieures à celles du dépistage combiné du 1er trimestre [9, 10].

Ces résultats en population générale, qui demandent à être confirmés, laissent à penser que ce test pourrait être proposé à toutes les femmes au 1er trimestre de la grossesse supplanter les méthodes actuelles de dépistage.

Toutefois, le coût et le taux d'échec de la technique font qu'intégrer le DPNI dans la stratégie de dépistage actuelle en en faisant une méthode avancée de dépistage (DPANI : dépistage avancé non invasif) pourrait être la solution la plus intéressante, en conjuguant les avantages des deux approches et en réduisant le nombre de prélèvements fœtaux. C'est, aujourd'hui, l'option retenue par la majorité des pays qui ne recommandent pas l'utilisation du test en première intention, mais plutôt en seconde ligne après un test combiné positif.

Bien qu'il faille confirmer un DPNI positif par un prélèvement invasif, la performance élevée de ce test devrait permettre de diminuer le nombre de prélèvements invasifs et ainsi le risque de pertes fœtales. Toutefois, d'après une méta-analyse récente, le taux de pertes fœtales est probablement moindre que ce qui était jusque-là avancé, et ne serait "que" de 0,11 % et 0,22 % respectivement pour l'amniocentèse et la choriocentèse, là où l'on parlait de risque de 0,5 à 1 % [11]. Ce taux de perte lié aux procédures invasives est donc bien plus bas que ce qui était envisagé. Par ailleurs, en intégrant l'analyse de l'ADN fœtal circulant à la stratégie actuelle avec un seuil de risque à 1/1 000, la réduction des prélèvements invasifs serait moins importante que ce qui était avancé.

Dans les situations à haut risque sur le dépistage du 1er trimestre – celles où sont observés des déséquilibres significatifs des marqueurs, ou dans les situations d'anomalies échographiques, hyperclartés nucales notamment (30 % des femmes à risque) – le DPNI ne pourrait être proposé. Si on ajoute à cela les 1 à 5 % d'échecs de la technique et la nécessité d'un caryotype de confirmation en cas de test positif, l'argument marketing principal des vendeurs de DPNI, celui de la réduction des gestes invasifs et des pertes fœtales est à nuancer. La mise en balance de deux risques est pourtant au centre du processus décisionnel des femmes dans la stratégie actuelle : le risque de perte fœtal d'un côté, celui de naissance d'un enfant trisomique 21 de l'autre. S'il s'agit de risques de nature très différente, c'est bien leur hiérarchisation qui permet de faire le choix de s'engager ou non dans la démarche de dépistage et de diagnostic.

Si certains se sont alarmés des progrès accumulés en matière de détection au motif qu'ils sont susceptibles de concourir à l'élimination *in utero* de tous les fœtus trisomiques 21, et ont ce faisant attaqué la démarche scientifique qui sous-tend ces tests, ils se trompent de cible. Ces tests, en augmentant le taux de détection, répondent au cahier des charges qui leur a été assigné. Les ressources que la science et la technologie proposent ne sauraient être tenues responsables de l'utilisation qui en est faite. D'un point de vue purement technique et scientifique, pour ceux qui souhaitent réellement se prêter au dépistage (c'est-à-dire après une information adaptée), cette approche est opératoire et efficiente.

Ainsi, dès lors que l'on est dans le cadre d'un dépistage authentiquement choisi, il n'y a pas de doute sur le fait que faire reposer nos décisions sur des données issues de démarches mettant à contribution une approche scientifique, sera toujours plus pertinent que de le faire sur la base de croyances. L'approche scientifique est moralement neutre, et ne peut être tenue pour responsable d'une dérive vers un dépistage quasi systématique. C'est donc davantage la volonté de généralisation de ce dépistage, ou ce qui concourt à cette généralisation, qu'il faut mettre en cause.

Un pas de plus dans l'organisation de la sélection des enfants à naître ?

Le dépistage de la trisomie 21, par sa très large utilisation en France, a fait l'objet d'attaques dénonçant la manifestation d'une politique eugénique. Le Comité international de bioéthique (CIB), dans son rapport publié en octobre 2015, s'inquiète que "*l'utilisation généralisée du dépistage génétique et en particulier du DPNI peut favoriser une culture de 'perfectionnisme' ou 'zéro défaut', et même renouveler certaines tendances eugéniques*" [12].

L'eugénisme est un programme politique idéologique visant à amélio-

rer l'espèce humaine. Il constitue en France un délit passible de poursuites. Cette accusation grave mérite qu'on s'y arrête, afin de voir si elle est fondée et si l'introduction du DPNI est de nature à modifier la situation.

Le fait qu'aucune des étapes du dépistage ne soit obligatoire et qu'aucun test n'est en principe imposé aux couples, devrait être suffisant pour balayer pareille accusation. De plus, outre la prescription des tests de dépistage, il faut noter que l'interruption médicale de grossesse ne peut être imposée aux femmes dont le fœtus serait atteint de trisomie 21, et qu'aucune directive émanant des pouvoirs publics n'astreint de quelque manière que ce soit les professionnels à inciter les couples à y recourir. La seule obligation faite est celle d'informer sur la nature, les conséquences et les moyens de prise en charge de l'affection en question. Le choix individuel reste ainsi, en apparence tout au moins, un élément central du dispositif de dépistage de la trisomie 21, écartant le spectre de l'organisation d'une sélection des enfants à naître.

Si l'habileté déployée par les rédacteurs des textes réglementaires permet d'éviter l'assimilation de ce dépistage à une politique eugéniste qui tomberait sous le coup de l'article 16-4 du Code civil, notamment par la nécessité d'un consentement éclairé de nature à transformer une politique condamnable en un choix individuel acceptable, il faut reconnaître que dans les faits l'existence réelle d'un choix libre et éclairé fait l'objet de questionnements.

À la lecture des enquêtes publiées par Favre *et al.* [13] ou Seror et Ville [14], il apparaît que les choix des patientes qui se prêtent au dépistage de la trisomie 21 sont loin d'être toujours éclairés. Une information insuffisante, inadéquate ou mal comprise, entame trop souvent la liberté de choix des femmes ou des couples. Les modalités de prescription des marqueurs sériques, qu'ils soient du 1er ou du 2e trimestre, ne sont pas seules en cause. Si le dosage des marqueurs est en effet soumis à un consentement écrit, il n'en va pas de même de la mesure échographique de la clarté nucale et du calcul de risque qu'elle permet, très souvent fait sans demande ou information préalable [13].

Que dire de cette information lorsque l'étape de l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant aura été ajoutée à la stratégie de dépistage ? Si l'information était insuffisante et souvent inadaptée, à l'ère du dépistage par les marqueurs sériques du 2e trimestre et à celle du dépistage combiné du 1er trimestre, comment croire à une amélioration des pratiques avec l'introduction de l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant dans la stratégie ? Si la technique est complexe et qu'il est difficile d'en saisir non seulement les principes mais également les limites, il est probable que la proportion de femmes qui adhéreront à la stratégie de dépistage, sans un consentement réellement éclairé, soit encore plus importante qu'elle ne l'est actuellement.

Les lacunes majeures en termes d'information relevées dans le dispositif de dépistage actuel sont susceptibles de transformer un choix qui devrait être individuel en un choix collectif, et ce à plus forte raison qu'il existe une pression sociale parfois relayée par les professionnels de santé. Le déficit de solidarité dont pâtissent les personnes handicapées, qu'il s'agisse de soutien matériel ou de sollicitude, pèse très lourd dans les choix des couples pour qui – bien souvent – l'interruption médicale de grossesse est le seul choix possible. Ce regard d'une société est, comme le précisait le CCNE, de nature à induire des choix abortifs à contre-cœur par le biais d'un climat fortement incitatif [6], et ce avant même l'apparition du DPNI.

C'est en redonnant aux femmes la liberté de choix à laquelle elles ont droit, que les craintes concernant le dépistage de la trisomie 21 intégrant le DPNI pourront être dépassées. L'intégration du DPNI à la stratégie est même peut-être l'occasion de repenser l'information sur le dépistage de la trisomie 21, afin que celle-ci garantisse un choix plus éclairé. Cela passe par une information

POINTS **FORTS**

- L'analyse de l'ADN fœtal circulant est un test de dépistage de la trisomie 21. Ce n'est pas un test diagnostique. Un test positif doit être confirmé par un prélèvement de liquide amniotique pour réalisation d'un caryotype.
- L'absence d'information ou une information inadaptée sont de nature à entraver la liberté décisionnelle des femmes enceintes par rapport au choix de se prêter ou non au test de dépistage de la trisomie 21, quel qu'il soit.
- L'intégration de l'analyse de l'ADN fœtal circulant à la stratégie de dépistage se devra d'être accompagnée d'un dispositif de formation des professionnels et d'information des patientes.
- Les efforts consentis en matière de recherche d'éventuelles voies thérapeutiques ou préventives sont aujourd'hui encore insuffisants. C'est pourtant par l'ouverture de nouvelles perspectives que le regard porté sur les personnes porteuses de cette anomalie chromosomique pourra changer.

délivrée par des professionnels compétents, parfaitement au fait des mesures de dépistage, de leurs modalités, leur interprétation, leurs tenants et aboutissants.

Une information faite en totale indépendance des entreprises commerciales qui mettent ces tests à disposition et des structures de soins qui les prescrivent [5]. Une information sans parti pris exprimé et qui ne serait pas unidirectionnelle mais conçue comme un échange, permettant au praticien non seulement de s'assurer de la bonne compréhension d'un dépistage aux implications complexes, mais également de saisir la position de la femme enceinte ou du couple.

Un tel processus ne peut se concevoir sans prendre le temps. Le temps pour délivrer l'information, le temps pour l'assimiler, le temps de la décision. Le temps est quelque chose de rare dans la pratique médicale telle que nous la connaissons. Cette limite organisationnelle ne saurait pourtant être opposée à la liberté de choix des patientes et des couples qui sont souvent eux même demandeurs que tout soit fait au plus vite. C'est notamment en portant nos efforts sur la mise en place d'une information de qualité que l'on pourra redonner à une signature au bas d'un formulaire le sens de consentement éclairé et aux femmes, une authentique liberté de choix.

Conclusion

Si l'objectif n'est pas de réduire le nombre de naissances d'enfants trisomiques 21 mais de permettre aux femmes et aux couples qui le souhaitent d'avoir accès à une stratégie de dépistage qui soit à la fois performante et la moins risquée possible, alors l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant – dès lors que son utilisation aura été validée par nos tutelles et que son remboursement garantira un égal accès à tous – constituera un progrès certain.

Cette intégration suppose que les conditions d'utilisation de ces tests soient clairement précisées, que les indications soient limitées à ce qui aura fait l'objet d'une validation scientifique et que les laboratoires qui les réalisent soient agréés. La recherche systématique d'un panel de microdélétions proposée par certains laboratoires et généticiens, alors que le rationnel scientifique pour le faire est insuffisant, constitue un exemple de ce qu'un cadre pourrait apporter en matière de pertinence.

Le cadre ne serait certes que national. Et si aujourd'hui le dépistage des aneuploïdies *via* le portail Internet de sociétés basées à l'étranger – passant outre l'information et la prescription de professionnels de santé, comme cela existe pour des diagnostics de maladie monogénique, le diagnostic de sexe ou encore des tests de paternité – n'est pas encore proposé, les enjeux financiers risquent de voir les choses changer. Ce que certains appellent le tourisme procréatif dans le domaine de l'aide médical à la procréation, laisse entrevoir les limites de l'efficacité d'un cadre national. Ce n'est pas pour autant qu'il faut y renoncer.

Quant à l'organisation de l'utilisation d'un outil qui, par ses performances, pourrait servir une cause eugéniste, il est fondamental de faire en sorte que toute l'attention nécessaire soit portée à former en toute indépendance les professionnels à son utilisation, dans le cadre qui lui aura été assigné. De même, le dispositif relatif à l'information de la patiente doit être organisé de manière à ce qu'elle soit au cœur de celui-ci. Pour que ce progrès technologique soit un progrès médical et humain, les logiques commerciales et eugénistes ne doivent en aucun cas s'immiscer dans nos arbitrages collectifs et individuels.

Bibliographie

1. Haute Autorité de santé. Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 29]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf
2. Dennis Lo YM *et al*. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 1997;350: 485-487.
3. Chiu RWK *et al*. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008; 105:20458-20463.
4. Lo YMD *et al*. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med*, 2010;2:61ra91.
5. Skirton H *et al*. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: a systematic review of Internet advertising to potential users by commercial companies and private health providers. *Prenat Diagn*, 2015;35:1167-1175.
6. Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Avis n°107 : Avis sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals : le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI). 2009.
7. Gil MM *et al*. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015;45:249-266.
8. ACLF. Recommandations pour le dépistage non invasif des anomalies chromosomiques fœtales (DPNI) [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 29]. Available from: http://www.eaclf.org/docs/recommandation-ACLF_DPNI-V2.pdf
9. Bianchi DW *et al*. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*, 2014;370:799-808.
10. Norton ME *et al*. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*, 2015; 372:1589-1597.
11. Akolekar R *et al*. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015;45:16-26.
12. Rapport du CIB sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme ; 2015 - 233258f.pdf [Internet]. [cited 2015 Dec 29]. Available from: http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258f.pdf
13. Favre R *et al*. What about informed consent in first-trimester ultrasound screening for Down syndrome? *Fetal Diagn Ther*, 2008;23:173-184.
14. Seror V *et al*. Prenatal screening for Down syndrome: women's involvement in decision-making and their attitudes to screening. *Prenat Diagn*, 2009;29:120-128.

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

REVUES GÉNÉRALES
HPV

Effets secondaires des vaccins HPV : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : Depuis l'introduction de la vaccination anti-HPV (HPV, *Human papillomavirus*), en 2007, 80 millions de doses ont été injectées dans le monde et 4 millions en France. La tolérance des vaccins à court et moyen terme est très satisfaisante. Les effets indésirables sont fréquents sur le site d'injection (> 80 %) et peuvent s'accompagner d'effets systémiques transitoires dans 20 à 30 % des cas. Ils sont de faible intensité et n'ont quasiment aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal.

La fréquence de survenue d'EIS (effets indésirables sévères) n'est pas influencée par la vaccination. Aucun décès n'a été attribué à la vaccination anti-HPV. Malgré l'efficacité et la tolérance remarquable de la vaccination anti-HPV, elle fait malheureusement l'objet de rumeurs négatives qui empêchent sa diffusion et l'obtention d'une couverture vaccinale efficace en termes de santé publique dans plusieurs pays.

→ F. AUBIN, J. MOREAU, F. PELLETIER
Université de Franche-Comté, EA3181 et Centre Hospitalier Universitaire, Service de Dermatologie, BESANÇON.

Compte tenu de la prévalence de l'infection HPV (*Human papillomavirus*) chez les jeunes filles dès leurs premiers rapports et de leur bonne réponse immunitaire, les adolescentes, avant le début de leur activité sexuelle, sont la cible privilégiée de la vaccination anti-HPV. Les HPV 16 et 18 ont été privilégiés, car ces HPV à haut risque sont responsables de plus de 70 % des cancers du col dans les pays occidentaux. Deux vaccins sont sur le marché depuis 2006. Le quadrivalent Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) est dirigé contre les HPV 16 et 18, ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11. Il protège donc à la fois du cancer du col de l'utérus et des condylomes. Le vaccin bivalent Cervarix® (GlaxoSmithKline) est dirigé uniquement contre les HPV oncogènes à haut risque 16 et 18. Le schéma de vaccination comporte 3 injections intramusculaires. Pour les 2 vaccins, l'efficacité vaccinale est proche de 100 %.

Les vaccins induisent une immunité humorale stable et durable, avec près de 10 ans de recul. Elle est supérieure à celle obtenue après infection naturelle. La nécessité d'un rappel à moyen ou long terme ne peut être précisée à ce jour, mais elle semble peu probable. Enfin, un vaccin nonavalent (avec 9 valences oncogéniques) va être prochainement commercialisé et pourra diminuer le risque de cancer de plus de 90 % et le risque de lésion précancéreuse de près de 80 % [1].

Le calendrier vaccinal

Le ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique, recommande depuis 2013 que la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus puisse être pratiquée entre les âges de 11 et 14 ans. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, le vaccin est désormais recommandé pour les jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans révolus. Une nouvelle étude [2] suggère même l'efficacité préventive d'une seule dose de vaccin [3-5].

Revues générales
HPV

Impact de la vaccination anti-HPV

L'efficacité vaccinale des 2 vaccins (Cervarix® et Gardasil®) est proche de 100 % pour la prévention des dysplasies et cancers cervicaux, et pour la prévention des condylomes (Gardasil®). Plus de 110 pays recommandent cette vaccination. En Australie, la campagne de vaccination contre les HPV a débuté en avril 2007, et propose gratuitement le vaccin aux jeunes filles et femmes âgées de 12 à 26 ans. La couverture vaccinale atteint 70 %. Plusieurs études observationnelles ont montré une quasi-disparition des verrues génitales chez les femmes vaccinées, 4 ans après le début de la vaccination tétravalente. Une diminution quasi complète des condylomes était également constatée chez les hommes hétérosexuels de moins de 21 ans non vaccinés, témoignant d'une diminution du réservoir viral chez leurs partenaires. Si l'impact réel de la vaccination sur le cancer du col utérin n'est pas encore connu, une étude récente a déjà montré une forte diminution (38 %) de la prévalence des dysplasies cervicales de haut grade chez les jeunes femmes vaccinées [6]. L'impact de cette vaccination reste encore sous-estimé puisqu'il semble aussi que la grande majorité des cancers de l'anus et certains cancers de l'oropharynx seront aussi potentiellement prévenus.

Tolérance

1. Avant la mise sur le marché

Les effets secondaires [7, 8] de la vaccination anti-HPV ont déjà été étudiés dans les différents essais réalisés avant la mise sur le marché du vaccin. Les réactions aux sites d'injection (érythème, papule, plaque urticarienne, œdème, douleur) ainsi que les signes généraux (fièvre, nausées, céphalées, vertiges) étaient significativement plus fréquents que dans le groupe placebo. En revanche, il n'existait pas de différence significative pour les effets indésirables sévères (EIS) ou les décès (< 0,1 %) entre les 2 groupes de patientes ayant reçu le vaccin ou le placebo [9].

2. Après la mise sur le marché

Depuis la mise sur le marché des vaccins anti-HPV, de nombreux systèmes de surveillance des effets secondaires ont été mis en place dans différents pays (Australie, Canada, USA, etc.), ainsi qu'au niveau européen (EudraVigilance) et mondial (OMS). La fréquence des réactions aux sites d'injection est confirmée, en particulier la douleur, dont l'incidence variait entre 83 et 93 % dans les essais randomisés [8]. Les effets généraux les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et l'asthénie, notamment chez les jeunes filles les plus âgées par rapport aux préadolescentes. En ce qui concerne le déclenchement de malaises syncopaux, leur prévalence est similaire à celle observée avec les autres vaccinations, et une simple surveillance des patientes pendant 15 min après l'injection est recommandée [10].

>>> Effets secondaires sévères (EIS)

Deux études [11,12] ont observé une incidence d'EIS de 7 %, sans pouvoir toutefois établir de relation causale avec la vaccination anti-HPV. Dans une étude de cohorte de 200 000 jeunes femmes, dont 44 000 avaient reçu les 3 injections du vaccin, il n'était pas mis en évidence de EIS particulier lié à la vaccination [13]. Parmi les EIS rapportés, les accidents veineux thromboemboliques étaient associés à d'autres facteurs de risque. En ce qui concerne le syndrome de Guillain-Barré, les données collectées par le Centre américain pour le contrôle et la prévention des maladies (*Center for Disease Control and Prevention*) indiquaient que le nombre de cas déclarés après la vaccination anti-HPV n'excédait pas le nombre de cas attendus dans la population générale. Dans une étude rétrospective conduite à partir de 600 000 doses de vaccin administrées, les auteurs [10] ne retrouvaient pas d'association significative entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré. De même, plusieurs autres études n'ont pas retrouvé de liens entre la vaccination et l'induction de manifestations auto-immunes ou auto-inflammatoires (lupus érythémateux systémique, diabète de type 1, syndrome de Raynaud, maladie de Behçet, thyroïdite, purpura thrombopénique idiopathique, sclérose en plaques). Un risque plus faible de sclérose en plaques a même été mis en évidence (OR [odds ratio] = 0,3 ; IC 95 % = 0,1-0,9) après vaccination quadrivalente dans une étude française cas-témoins [14]. Néanmoins, des poussées de lupus érythémateux systémique ont été décrites après vaccination anti-HPV [15].

>>> Décès

Les taux de décès des femmes vaccinées (< 0,06 %) sont similaires à ceux observés dans les groupes de femmes contôles (0,07 %). Les cas de décès rapportés après vaccination ont été attribués à d'autres causes de mortalité préexistantes [7, 12, 16].

>>> Tolérance de la vaccination anti-HPV chez les hommes

Les réactions aux sites de vaccination semblent moins fréquentes que chez les femmes, en particulier la douleur. La fréquence des EIS était également similaire entre les hommes vaccinés et non vaccinés. De même, la prévalence des manifestations auto-immunes post-vaccinales était similaire à celle observée dans la population masculine générale [7].

>>> Tolérance de la vaccination anti-HPV chez les patients infectés par le VIH

Comme pour les hommes, il existe peu d'études et le recul est faible. Cependant, il ne semble pas exister de risque plus

élevé que chez les femmes immunocompétentes vaccinées [7]. La vaccination préventive anti-HPV est donc recommandée chez les patients immunodéprimés ou avant immunosuppression.

En France

Un bilan des effets indésirables notifiés avec les 2 vaccins anti-VPH a été présenté à la Commission nationale de pharmacovigilance le 22 novembre 2011. Ce bilan, qui inclut les cas de grossesses exposées à la vaccination, rapporte environ 1 700 notifications pour plus de 4 millions de doses délivrées destinées à vacciner plus de 1,5 million de jeunes filles ou jeunes femmes. Près de 82 % des notifications concernaient des effets indésirables connus, transitoires et bénins. En outre, les résultats préliminaires de l'étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes, conduite par l'Afssaps à partir des données de l'Assurance maladie, ne montrent pas d'augmentation des cas d'affections auto-immunes chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux non-vaccinées. Compte tenu de ces données, l'Afssaps a confirmé le rapport bénéfice/risque favorable pour cette vaccination. Ces conclusions concordent avec l'avis du Haut Conseil de la santé publique publié le 21 octobre 2011.

Rumeurs sur la vaccination anti-HPV

Malgré l'efficacité et la tolérance remarquable de la vaccination anti-HPV, celle-ci fait l'objet de rumeurs négatives [7] qui empêchent sa diffusion et l'obtention d'une couverture vaccinale efficace en termes de santé publique dans plusieurs pays (France, Colombie, Espagne, Angleterre, Japon). En France, la couverture vaccinale n'était que de 42 % à la fin décembre 2009. Au cours des derniers mois, la progression de la vaccination anti-HPV a fortement ralenti en raison d'une controverse médiatique alimentée par les craintes sur les effets secondaires. Elle n'était que de 38 % en 2013 chez les jeunes filles de 20 ans et de 16 % à l'âge de 16 ans. La couverture vaccinale en France doit donc encore être améliorée si l'on veut espérer une prévention des lésions génitales induites par les HPV [17-19].

POINTS FORTS

- Les vaccins anti-HPV bi- et tétravalents sont très efficaces et bien tolérés.
- Les réactions aux sites d'injection sont très fréquentes, en particulier la douleur.
- La fréquence de survenue d'effets indésirables sévères (EIS) est similaire à celle observée dans les groupes contrôles.
- Aucun décès n'a été attribué à la vaccination anti-HPV.

Conclusion

Depuis l'introduction de la vaccination anti-VPH en 2007, 80 millions de doses ont été injectées dans le monde et 4 millions en France. La tolérance des vaccins à court et moyen terme est très satisfaisante. Les effets indésirables sont fréquents sur le site d'injection (> 80 %) et peuvent s'accompagner d'effets systémiques transitoires dans 20 à 30 % des cas. Ils sont de faible intensité et n'ont quasiment aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal. La fréquence de survenue d'EIS n'est pas influencée par la vaccination. Aucun décès n'a été attribué à la vaccination anti-HPV. Les difficultés du message de prophylaxie sont aujourd'hui multiples et complexifient le discours. Cela est lié à l'âge même de la cible, les adolescentes étant peu réceptives aux notions de cancer et de prévention du fait d'un sentiment d'immortalité. Ce message intègre aussi des repères parfois "tabous" pour les parents, tels que la sexualité de leurs chers bambins. En outre, la polémique actuelle et la communication parfois mal expliquée des différentes grippes et de leur prophylaxie ajoutent certainement au trouble. Il faut donc poursuivre la promotion de cette vaccination dans le cadre des recommandations françaises pour améliorer la couverture vaccinale de la population et son observance, afin que l'impact direct de cette prophylaxie bénéficie au plus grand nombre [19]. Un plan de rénovation de la politique vaccinale a d'ailleurs été lancé le 12 janvier 2016 par la ministre de la Santé afin d'améliorer la couverture vaccinale.

Bibliographie

1. RIETHMULLER D, JACQUARD AC, LACAU ST GUILY J *et al*. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health*, 2015;15:453.
2. KREIMER AR, STRUYF F, DEL ROSARIO-RAYMUNDO MR *et al*. Costa Rica Vaccine Trial and PATRICIA study groups. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol*, 2015;16:775-786.
3. HERRERO R, GONZÁLEZ P, MARKOWITZ LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *Lancet Oncol*, 2015;16:e206-e216.
4. MAYOR S. One dose of HPV vaccine could prevent most cervical cancers, studies show. *BMJ*, 2015;350:h3198.
5. BROTHERTON JM. Could one dose of bivalent HPV vaccine prevent cervical cancer? *Lancet Oncol*, 2015;16:739-740.

Revues générales
HPV

6. Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. *Clin Ther*, 2014;36:17-23.
7. Stillo M, Carrillo Santisteve P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf,* 2015;14:697-712.
8. Lu B, Kumar A, Castellsagué X *et al.* Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2011;11:13.
9. Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM *et al.* Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine*, 2009;27:7270-7281.
10. Gee J, Naleway A, Shui I *et al.* Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*, 2011;29:8279-8284.
11. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY *et al.* Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:1255-1261.
12. Harris T, Williams DM, Fediurek J *et al.* Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine*, 2014;32:1061-1066.
13. Klein NP, Hansen J, Chao C *et al.* Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012;166: 1140-1148.
14. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B. PGRx-AID Study Group. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*, 2014;275:398-408.
15. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A *et al.* Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2013;32:1301-1307.
16. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C *et al.* Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*, 2009;302:750-757.
17. Aubin F. Vaccination contre le papillomavirus humain: état des lieux. *Ann Dermatol Venereol*, 2012 :139:339-343.
18. Judlin P, Jacquard AC, Carcopino X *et al.* Potential impact of human papillomavirus vaccine on the incidence of genital warts in French women (EFFICAE study): A multicentric observational study. *Sex Health*, 2015, doi:10.1071/SH14218. [Epub ahead of print]
19. Riethmuller D. [HP vaccines: the current disorder and the absolute necessity of returning to basics]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2011;40:385-386.

F. Aubin a déclaré recevoir des honoraires de Sanofi Pasteur MSD pour des activités de consultant et de recherche clinique.
J. Moreau et F. Pelletier ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Analyse bibliographique

L'acupuncture pour l'induction du travail

SMITH CA, CROWTHER CA, GRANT SJ. Acupuncture for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Aug 15;8:CD002962. doi: 10.1002/14651858.CD002962.pub3.

La médicine alternative est de plus en plus répandue dans les pays développés. Entre 36 % et 62 % des patients ont recours à ce type de traitements pour prévenir ou traiter leurs problèmes de santé. En Europe, 12 à 19 % de la population déclarent utiliser l'acupuncture comme méthode de soin. Selon l'étude américaine de Dallaire en 2000, 20 % des sages-femmes utilisent l'acupuncture pendant la grossesse, et 6 % la recommandent pour l'induction du travail.

L'acupuncture est utilisée depuis plus de deux mille ans en Chine et au Japon. Le principe consiste à insérer des fines aiguilles sous la peau au niveau de certains points précis du corps. L'aiguille peut être stimulée mécaniquement en la tournant ou par du courant électrique. Le traitement par l'acupuncture ne prend pas en compte seulement le choix des points à stimuler et des techniques à employer, mais également d'autres facteurs tels que le diagnostic de la pathologie, le traitement déjà instauré et les croyances du patient. L'hypothèse avancée dans le mécanisme d'action de l'acupuncture pour l'induction du travail serait une stimulation de la contractilité utérine par des modifications hormonales (sécrétion de l'oxytocine) et du système nerveux parasympathique.

Les patients perçoivent la médecine alternative plus naturelle que la médecine conventionnelle et dépourvue d'effets secondaires. Des études observationnelles suggèrent que l'acupuncture apparaît sans risques, et pourrait être efficace sur le déclenchement du travail.

Afin de confirmer les résultats de ces études et ainsi répondre aux exigences d'un nombre croissant de patientes, les auteurs ont procédé à une révision de la littérature à ce sujet, avec l'objectif d'établir l'efficacité et la sécurité de l'acupuncture dans l'induction du travail.

Matériel et méthodes

Cette revue de la littérature a sélectionné les études cliniques randomisées qui ont comparé l'acupuncture au placebo/pas de traitement à l'acupuncture simulée, ou aux méthodes traditionnelles d'induction du travail telles que l'amniotomie, l'oxytocine, les prostaglandines, les méthodes mécaniques à type de ballonnet intracervical et d'autres méthodes.

La recherche a été menée à partir du registre des essais de la Cochrane des groupes Grossesses et naissances. Les autres bases de données étaient PubMed, EMBASE, CINAHL, Dissertation Abstracts et le registre de l'OMS des essais cliniques.

Résultats

Quatorze études ont été incluses sur les 22 retrouvées pour un total de 2 200 femmes. Il s'agit d'études comparatives. Sept essais ont utilisé l'acupuncture simulée comme groupe contrôle et 8 les techniques conventionnelles d'induction du travail. Les populations impliquées comprenaient entre 16 et 553 patientes. L'acupuncture manuelle a été employée dans 8 essais, l'électroacupuncture dans un seul essai et les deux dans 3 essais. Les points d'acupuncture utilisés étaient variés.

Douze essais ont été randomisés de façon adéquate selon les auteurs, alors que le protocole de randomisation n'était pas clairement rapporté pour les deux restants. Seulement 4 études ont été conduites en double aveugle. Plus de 20 % de données manquantes ont été jugés comme un critère de risque élevé de biais : 2 essais étaient concernés. Finalement, 11 études ont été incluses dans la méta-analyse pour un total de 1 689 patientes.

- ***Critères principaux***

■ **Taux de césarienne :** les données ont été réunies pour 9 essais, et aucune différence significative n'a été retrouvée dans les différents groupes.
■ **Morbidité néonatale :** pas de différence significative entre les groupes acupuncture et acupuncture simulée.
■ **Les autres critères principaux** (accouchement par voie basse dans les 24 heures après l'induction du travail, anomalies du rythme cardiaque fœtal secondaires à une hyperstimulation utérine, morbidité et mortalité maternelle) n'ont pas été analysés.

- ***Critères secondaires***

■ **Modifications cervicales entre 12 et 24 heures après l'induction du travail :** deux essais inclus dans la méta-analyse ont étudié cette variable, et ont retrouvé une supériorité significative chez les patientes traitées par acupuncture par rapport aux groupes contrôles (acupuncture simulée et méthode conventionnelle). Le score de Bishop a été utilisé pour l'évaluation des caractéristiques cervicales.
■ **Utilisation d'oxytocine :** pas de différence significative entre les groupes acupuncture, acupuncture simulée et méthode standard.
■ **Besoin d'anesthésie péridurale :** 8 études ont analysé ce paramètre, et n'ont pas retrouvé de différence entre les trois groupes.

Analyse bibliographique

■ **Extractions instrumentales :** les résultats issus de 8 essais étaient similaires dans les groupes acupuncture, acupuncture simulée et technique conventionnelle.
■ **Liquide méconial :** pas de différence entre acupuncture et acupuncture simulée (une seule étude incluse).
■ **Apgar < 7 à 5 minutes :** les données ont été relevées dans 6 études. Aucune étude n'a montré de différence significative parmi les trois groupes.
■ **Hospitalisation en unité de soins intensifs :** pas de différence dans 3 essais inclus.
■ **Mortalité périnatale :** pas de décès constaté dans la seule analyse qui a étudié cette variable.
■ **Déchirure périnéale :** pas de différence entre acupuncture et méthode standard, mais une seule étude incluse.
■ **Infection maternelle :** pas de différence significative ni avec l'acupuncture simulée ni avec l'induction traditionnelle.
■ Pas d'**infection fœtale** rapportée dans les différentes études.
■ **Hémorragie du *post-partum* :** pas de différence significative dans les 3 essais inclus.
■ Il n'y pas eu de **décès maternels** dans la seule étude qui a analysé cette donnée.
■ **Délai entre l'induction et la mise en travail :** pas de différence significative parmi les trois groupes.
■ **Satisfaction maternelle :** seulement une étude s'est intéressée à ce sujet, et n'a pas montré de différence significative entre le groupe acupuncture et méthode conventionnelle.
■ **Durée du travail :** dans le groupe induction avec méthode standard, le travail a été significativement plus court par rapport au groupe acupuncture dans 4 études.

Discussion

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent un bénéfice limité de l'acupuncture pour l'induction du travail. L'acupuncture semble supérieure à l'acupuncture simulée et aux méthodes conventionnelles sur les modifications cervicales. En revanche, la durée du travail est inférieure chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement hormonal ou mécanique standard. En ce qui concerne les autres paramètres étudiés, notamment le taux de césarienne et la morbi-mortalité périnatale, il n'y aurait pas de différence significative parmi les trois techniques d'induction du travail. Dans l'analyse des données exposées, il faut tout de même tenir compte du fait que le nombre d'études statistiquement valables concernant l'acupuncture dans l'induction du travail est peu important, et que les essais sont caractérisés par une certaine hétérogénéité, notamment dans le choix des points d'acupuncture, le mode de stimulation, la durée du traitement et la profondeur à laquelle les aiguilles sont positionnées. De plus, les populations sont souvent composées d'un faible effectif et la puissance des études pas assez forte pour pouvoir détecter des différences significatives. Les essais comparatifs entre acupuncture et techniques standard sont à haut risque de biais du fait de la difficulté de les réaliser en double aveugle. Les résultats de cette revue doivent alors être interprétés avec précaution.

Conclusion

Les données analysées sont insuffisantes pour démontrer si l'acupuncture est plus efficace que l'acupuncture simulée ou les techniques conventionnelles dans l'induction du travail. D'autres études plus puissantes doivent être entreprises, et une compréhension plus globale de l'acupuncture dans tous ses aspects est nécessaire.

Commentaires

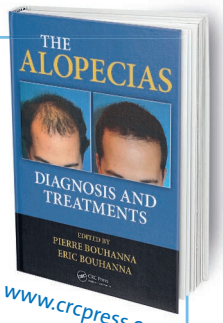
Il est bien montré, dans cette revue, la nécessité d'études avec des effectifs plus importants afin de pouvoir conclure.

Il faut tout de même garder à l'esprit que l'acupuncture est une méthode avec un mécanisme d'action multifactoriel et que son efficacité est liée à différents paramètres, certains individuels, propres à chaque patient, tels que les croyances. Il est alors difficile de reproduire ces effets dans une population randomisée.

Une analyse des effets secondaires de l'acupuncture – en comparaison notamment avec les techniques standard d'induction du travail – devrait être réalisée, car son utilisation pourrait être envisagée comme une alternative thérapeutique en cas de contre-indications à ces dernières (asthme sévère pour les prostaglandines par exemple).

E. OLDANI
Service Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Livre



www.crcpress.com

The Alopecias : Diagnosis and Treatments

Drs P. Bouhanna, E. Bouhanna

La chute de cheveu avec alopécie est l'un des problèmes les plus fréquents en dermatologie. Les experts internationaux les plus éminents dans le domaine du cuir chevelu ont été réunis dans cet ouvrage et abordent de façon pratique toutes les facettes de cette spécialité, telles que :

– la biologie du cheveu ;
– les différentes pathologies capillaires médicales ;
– les méthodes d'exploration : la trichoscopie, le phototrichogramme ;
– les différents traitements médicaux ;
– les diverses techniques de chirurgie réparatrice et esthétique : greffes à cheveux longs FUL ou greffes par extraction FUE par moteur ou robot, injections plaquettaires (PRP) ;
– les perspectives futures de traitement par les cellules souches ;
– les dernières recherches sur le clonage.

La spécificité des problèmes capillaires selon les différentes ethnies y est détaillée pour les patients afro-américains ou asiatiques.

Les traitements adjuvants, la dermopigmentation, les prothèses capillaires, les produits de camouflage et de cosmétologie y sont également abordés.

Le but de ce livre est de permettre à chaque praticien concerné par la pathologie du cheveu et du cuir chevelu d'arriver au diagnostic et au traitement approprié de façon concise, claire et éminemment pratique.

réalités
en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités en Gynécologie-Obstétrique***

Médecin : ☐ **1 an : 35 €** ☐ **2 ans : 60 €**

Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 25 €** ☐ **2 ans : 45 €**
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ **1 an : 45 €** ☐ **2 ans : 80 €**
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
91, avenue de la République
75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement
☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)
Date d'expiration : |_|_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Premiers signes évocateurs d'un cancer épithélial de l'ovaire ?

Associez HE4 et CA125 pour mieux orienter le diagnostic

Le cancer ovarien est la quatrième cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde. Il est le cancer gynécologique le plus grave alors qu'il est potentiellement curable s'il est diagnostiqué en phase précoce.[1, 2]

Les premiers symptômes peuvent être une augmentation de la taille abdominale, des ballonnements, des urgences urinaires, des douleurs abdominales ou pelviennes.[3]

Marqueur de meilleure sensibilité et précocité*

Utilisé comme marqueur tumoral seul, HE4 a montré la meilleure sensibilité pour la détection du cancer épithélial de l'ovaire, en particulier au stade I de la maladie, stade précoce asymptomatique. Combinés, CA 125 et HE4 atteignent la meilleure sensibilité de 76,4 % pour une spécificité de 95 %.

Marqueur de meilleure prédictivité*

L'association de CA 125 et HE4 peut aider à déterminer si une masse pelvienne est bénigne ou maligne chez les femmes pré- et postménopausées. La combinaison des deux marqueurs est un meilleur prédicteur de malignité que chacun des marqueurs utilisé individuellement.

Marqueur de récidive*

Les taux d'HE4 corrèlent avec la réponse clinique au traitement ou avec le statut de récurrence chez les femmes chez lesquelles un cancer épithélial ovarien a été diagnostiqué par imagerie tomographique (CT). L'HE4 pourrait donc être un indicateur précoce de récidive important.[4]

Le score ROMA peut être calculé par le laboratoire. Il permet d'évaluer le risque de malignité en associant HE4, CA125 et statut ménopausal.

ROMA : Risk of Ovarian Malignancy Algorithm / HE4 : Human Epididymaw I Protein 4 / CA125 : Carbohydrate Antigen 125.

*Fiche Technique HE4 Protéine épididymaire humaine de type 4 2015-10, V 7.0 Français.

1. Pickle LW, Hao Y, Jemal A, et al. A new method of estimating United States and state-level cancer incidence counts for the current calendar year. CA Cancer J Clin 2007;57:30-42.
2. Cancer Mondial Statistical Information System: http://www-dep.iarc.fr/.
3. Barbara A.Goff et al. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. JAMA, June 9, 2004 – vol 291,No.22 2705-2712.
4. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. Tumor Biol 2010;31:113-119.

CA125 II : Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* des déterminants réactifs OC125 dans le sérum et le plasma humain. HE4 : Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de HE4 dans le sérum et le plasma humain. Utilisé en association avec le test Elecsys CA 125 II, le test peut également permettre d'estimer le risque de cancer épithélial ovarien chez les femmes présentant une masse pelvienne. Les résultats doivent être interprétés en association avec ceux d'autres méthodes, conformément aux directives de suivi clinique standard.
Dispositif médical de diagnostic *in vitro*.
Fabricant : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne) – Distributeur : Roche Diagnostics France
Lire attentivement les instructions figurant dans la fiche technique

5793 - proG 01/2016 PA 158-15 www.pro-g.eu

*Apportons des solutions à nos patients

Roche

cobas®
Life needs answers