



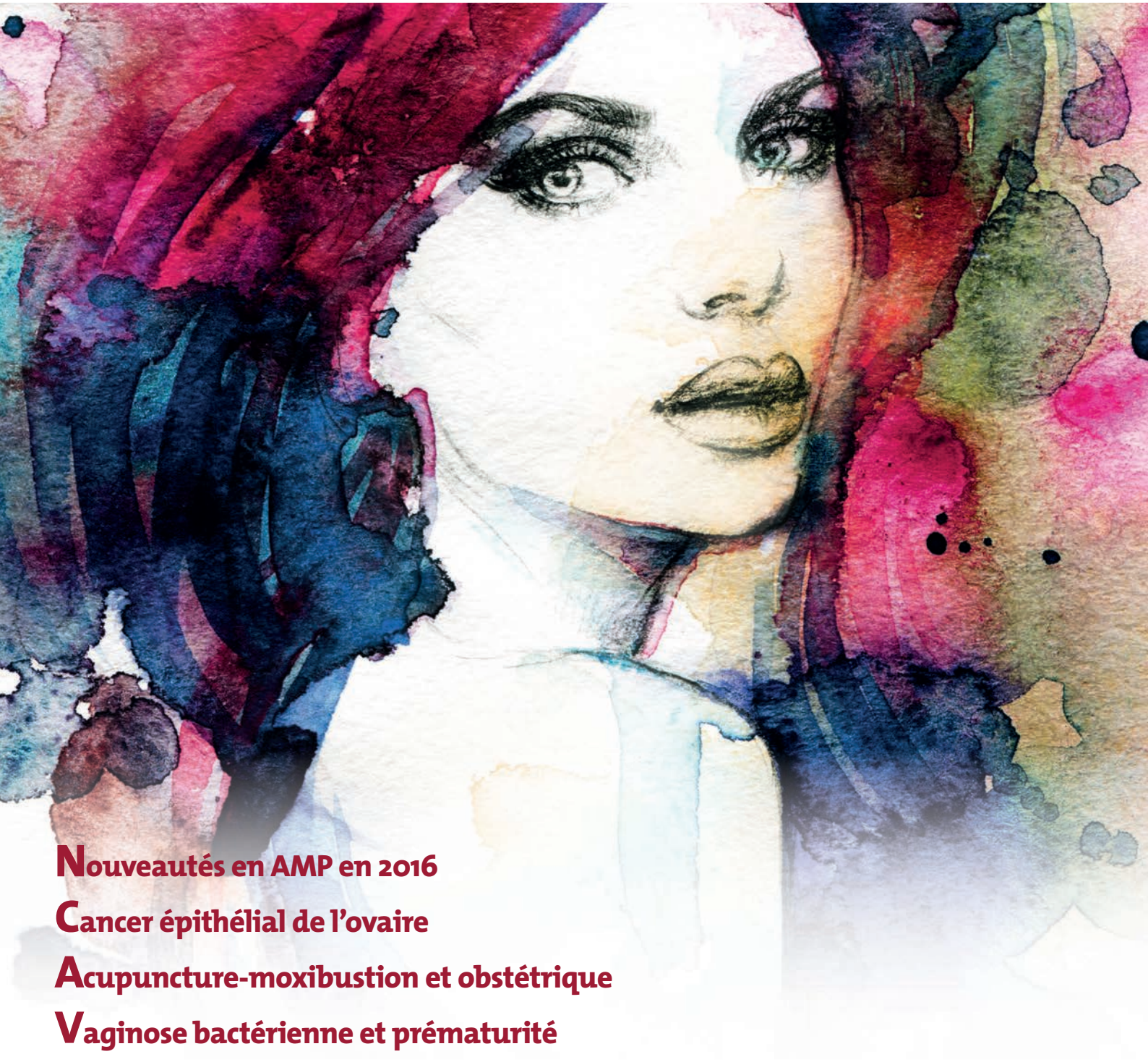
Bimestriel #

182

• Juin 2016

réalités

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE



Nouveautés en AMP en 2016

Cancer épithélial de l'ovaire

Acupuncture-moxibustion et obstétrique

Vaginose bactérienne et prématurité

Human papillomavirus : épidémiologie et vaccination

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. Reyat, Dr J. Salvat

RÉDACTEUR EN CHEF

Pr O. Sibony

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

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 : 2^e trimestre 2016



Juin 2016 #182

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 3** Nouveautés en AMP en 2016
Ph. Merviel, M.-T. Le Martelot,
S. Roche, C. Lelièvre, M. Menard,
C. Rince
- 8** Cancer épithélial de l'ovaire
Y. Delpech
- 14** Acupuncture-moxibustion
et obstétrique
C. Coulon
- 18** Vaginose bactérienne et prématurité
I. Chougrani
- 22** Human papillomavirus :
épidémiologie et vaccination
D. Héquet

➔ ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 26** Comparaison entre l'application
locale d'acide hyaluronique et
d'estrogène dans le traitement de
l'atrophie vaginale chez les femmes
ménopausées : un article contrôlé
randomisé
G. Dray

Un bulletin d'abonnement est en page 27.

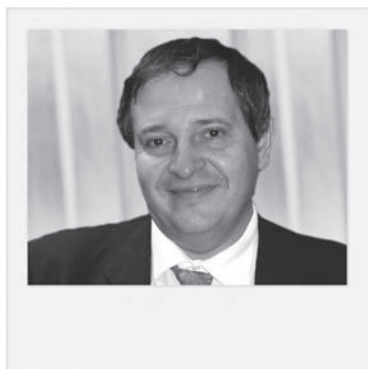
Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com.

Nouveautés en AMP en 2016

RÉSUMÉ : On sait aujourd'hui pratiquement tout faire en assistance médicale à la procréation (AMP), mais deux domaines restent problématiques : l'implantation embryonnaire et la stimulation hormonale en cas d'insuffisance ovarienne.

En choisissant de congeler les ovocytes ou embryons obtenus par la stimulation ovarienne, on transfère secondairement des embryons sur un endomètre plus synchron par rapport au développement embryonnaire et on améliore ainsi les taux de grossesse, en diminuant le risque d'hyperstimulation ovarienne.

En cas d'insuffisance ovarienne débutante, la stimulation ovarienne reste peu performante. L'alternative est représentée aujourd'hui par le don d'ovocytes (dont la pénurie sera peut-être évitée par le stockage d'ovocytes vitrifiés) et demain par l'obtention de gamètes artificiels.



→ **PH. MERVIEL,**
M.-T. LE MARTELOT,
S. ROCHE, C. LELIÈVRE,
M. MENARD, C. RINCE
Centre d'AMP, Service de
Gynécologie-Obstétrique et
Médecine de la Reproduction,
CHRU, BREST.

Les nouveautés en assistance médicale à la procréation (AMP) ont été nombreuses en 2015. Cependant, le but de cet article n'est pas d'en faire une liste exhaustive, mais de tracer ce que pourrait devenir la prise en charge en AMP à l'avenir. La stimulation ovarienne en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV) comporte des risques pour la femme (thromboses), ne donne pas toujours une réponse ovarienne satisfaisante et est associée à des taux de grossesse insuffisants. Il est donc essentiel de diminuer les cas d'hyperstimulation ovarienne, d'améliorer la réponse des femmes présentant une insuffisance ovarienne débutante et d'augmenter les taux de grossesse en essayant de comprendre pourquoi 20 % seulement des couples obtiendront un enfant. Nous avons donc choisi de traiter deux sujets en rapport avec ces souhaits : l'AMP en deux temps et la gestion des gamètes.

AMP en deux temps

Toute stimulation ovarienne comporte le risque d'entraîner une hyperstimulation ovarienne de l'ordre de 10 % des cas, dont 0,5 % de sévères [1].

L'hyperstimulation ovarienne peut avoir des conséquences importantes (thromboses veineuses et artérielles) pouvant aller jusqu'à la mort de la femme (1/400 000 cycles). Avant toute stimulation ovarienne, les paramètres cliniques (âge, indice de masse corporelle, longueur du cycle menstruel) et paracliniques (bilan hormonal avec AMH [hormone antimüllérienne], échographie ovarienne avec compte des follicules antraux) permettront d'adapter au mieux la dose initiale de gonadotrophines et de choisir le protocole de désensibilisation hypophysaire (agoniste ou antagoniste de la GnRH [gonadolibérine], ce dernier diminuant par trois le risque d'hyperstimulation ovarienne). Ainsi, un taux d'œstradiolémie contrôlé le jour du déclenchement de l'ovulation et un déclenchement adapté (agoniste de la GnRH en cas de protocole antagoniste, *coasting* puis déclenchement en cas de protocole agoniste) éviteront une hyperstimulation ovarienne précoce.

L'hyperstimulation ovarienne tardive est secondaire à la sécrétion d'hCG (hormone gonadotrophine chorionique) par l'embryon, conduisant à l'activation du

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) et à une perméabilité vasculaire accrue chez la femme avec création d'un troisième secteur. Ainsi, l'une des réflexions actuelles porte sur le fait de désynchroniser la stimulation de l'ovulation du transfert embryonnaire (pour éviter ces hyperstimulations secondaires plus graves), autrement dit faire une AMP en deux temps.

Toute stimulation ovarienne entraîne une avance dans la maturation endométriale (**fig. 1**), comme l'avaient montré Kolibianakis *et al.* [2], avec une absence de grossesse lorsque l'avance endométriale était supérieure à 3 jours. Nous ne connaissons pas le seuil d'œstradiolémie impactant l'endomètre. Il se situe, dans la littérature, entre 2 500 et 5 000 pg/mL, ce qui représente un écart notable. L'explication de l'effet de l'œstradiol sur l'endomètre est liée en grande partie à la progestérone. On sait qu'une élévation de la progestérone est en rapport avec le nombre de follicules matures, secondairement à la lutéinisation prématurée des cellules de la granulosa de ces follicules. Ainsi, plus la réponse ovarienne à la stimulation est forte, plus le taux de progestérone risque d'augmenter prématurément avant le déclenchement de l'ovulation, comme l'avaient observé Bosch *et al.* [3]. Les auteurs retrouvaient un impact négatif sur les chances de grossesse lorsque la progestéronémie dépassait 1,5 ng/mL le jour du déclenchement.

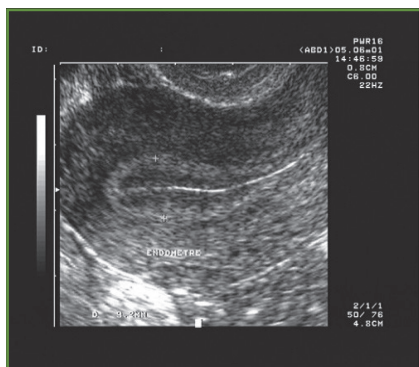


FIG. 1: Endomètre en phase péri-ovulatoire.

Huang *et al.* [4] considèrent que la durée d'élévation de la progestérone avant déclenchement ($> 1,5$ ng/mL) est plus délétère (baisse de 50 % des taux de grossesse si durée ≥ 3 jours) que le taux de progestéronémie le jour du déclenchement. Cela pourrait expliquer qu'un transfert au stade blastocyste pourrait en partie compenser cette élévation prématurée.

Roque *et al.* [5] ont étudié des cycles de FIV après un protocole antagoniste de la GnRH flexible + FSH (*Follicle stimulating hormone*) (150 à 450 UI/j selon l'âge féminin, en protocole *step-down*) chez des femmes âgées de 20 à 45 ans. Les embryons étaient soit tous congelés (vitrification à J3 en système ouvert), soit transférés à J3 (6 à 10 blastomères, de taille égale et avec 20 % ou moins de fragmentation) selon le taux de progestérone le jour du déclenchement ($\pm 1,5$ ng/mL). Dans cette étude, les auteurs montrent que seuls trois critères interviennent dans les chances de grossesse évolutive : l'âge de la femme (OR: 0,90; p: 0,001), le nombre d'embryons transférés (OR: 1,78; p: 0,0001) et le type de cycle de transfert (*freeze all* – tous congelés ou frais). Tandis que le taux de fécondation ($80,12 \pm 16,97$ vs $76,78 \pm 17,10$ % ; p: 0,04) et le nombre d'embryons transférés ($2,27 \pm 0,79$ vs $2,07 \pm 0,65$; p: 0,003) étaient plus élevés dans le groupe transfert frais, les taux de grossesse débutée, clinique et évolutive étaient tous significativement (p < 0,05) plus élevés dans le groupe *freeze all* par rapport au groupe transfert frais, soit respectivement 50,3 vs 41 %, 46,4 vs 35,9 % et 39,7 vs 31,1 %.

Shapiro *et al.* [6], en protocole long agoniste de la GnRH, ont montré que la congélation embryonnaire améliorait les taux de grossesse en cas de transfert de blastocyste, par rapport à un transfert frais au même stade (84 contre 54,7 % de grossesses cliniques ; p: 0,013). Pour ces auteurs, le risque d'échec de l'implantation était lié à une mauvaise réceptivité

endométriale pendant les transferts frais dans plus de 60 % des cas.

Dans leur méta-analyse de 64 articles, Roque *et al.* [7] n'ont finalement retenu que trois études randomisées (2010-2011) qui comparaient les résultats après transfert d'embryons frais (TEF) ou transfert d'embryons décongelés (TEC). Ces études incluaient 633 cycles chez des femmes de 27 à 33 ans, avec deux études sous antagonistes et une sous agonistes de la GnRH. Le TEC était toujours réalisé en cycle substitué avec injection d'agoniste de la GnRH et supplémentation par œstrogène oral ou vaginal et progestérone par voie intramusculaire. Les auteurs montrent que cette approche en deux étapes (stimulation ovarienne, congélation embryonnaire, puis transfert d'embryons décongelés) donne de meilleurs taux de grossesse par rapport à un transfert d'embryons frais immédiat (RR: 1,32; IC 95 % : 1,10-1,59).

À l'inverse, P. Celada (Congrès ESHRE Lisbonne 2015) a mené une étude rétrospective chez 882 femmes de 20 à 44 ans au cours de leur 1^{er} ou 2^e cycle de FIV. Parmi elles, 364 ont eu un transfert frais et 518 un transfert différé après congélation de tous les embryons. Aucune différence statistique entre les deux groupes n'est apparue sur les critères démographiques ou les paramètres de la stimulation : les taux de grossesse évolutive (33,2 vs 32,9 %) et de naissance vivante (36,2 vs 33,8 %) étaient équivalents.

Le déclenchement de l'ovulation par une injection d'agoniste de la GnRH (0,1 à 0,2 mg) comme alternative à l'hCG est devenu un choix dans les protocoles avec antagoniste du GnRH afin d'empêcher l'hyperstimulation ovarienne. Un des avantages est la courte durée du pic de LH (hormone lutéinisante) secondaire à l'injection de l'agoniste, conférant une ovulation plus physiologique que celle secondaire à l'hCG et sa demi-

vie de 6 jours. Si de nombreuses études ont montré l'effet bénéfique du déclenchement par agoniste de la GnRH, la question du type de supplémentation de la phase lutéale au décours demeure, comme l'a expliqué la revue *Cochrane* [8]. Celle-ci ne recommande d'ailleurs pas l'utilisation systématique de l'agoniste de la GnRH comme méthode de déclenchement de l'ovulation, car les taux de grossesse sont diminués dans ce cas, probablement en rapport avec la forte lutéolyse observée. De nombreuses supplémentations ont été proposées, telles que l'administration concomitante de faibles doses d'hCG (1 500 UI), des doses répétées d'agoniste de la GnRH durant la phase lutéale, des injections multiples de LH recombinante (rLH) ou un soutien intense de la phase lutéale par de fortes doses de progestérone et des *patches* d'œstradiol.

Enfin, Sunkara *et al.* [9] ont montré une augmentation du risque de prématurité (+ 15 %) et de petit poids de naissance (+ 17 %) en cas de réponse excessive à la stimulation (> 20 ovocytes, par rapport à 10-15 ovocytes au recueil). Wang *et al.* [10] et Maheshwari *et al.* [11] avaient, quant à eux, observé que l'état de santé des enfants issus d'une congélation embryonnaire était meilleur que celui des enfants issus d'embryons frais.

Cette AMP en deux temps a été rendue possible grâce aux progrès de la congélation ovocytaire et embryonnaire, en particulier la vitrification. La vitrification ovocytaire a été autorisée en France par la loi de bioéthique de 2011, avec des résultats très positifs en termes de survie après réchauffement, de fécondation et d'obtention de grossesse au décours par rapport à la congélation lente. La vitrification embryonnaire est supérieure à la congélation lente pour les embryons de 3 jours, davantage de blastocystes étant obtenus grâce à cette première technique [12]. Il en va de même pour les blastocystes vitrifiés (survie de 93 % et taux de grossesse de 49 %) [13].

POINTS FORTS

- ➔ Toute stimulation ovarienne entraîne une avance de maturation endométriale préjudiciable à l'implantation embryonnaire.
- ➔ La congélation d'ovocytes ou d'embryons évite l'hyperstimulation ovarienne, et le transfert secondaire des embryons décongelés améliore le taux de grossesse.
- ➔ Une stimulation ovarienne en cas d'insuffisance ovarienne débutante conduit à des taux de grossesse de l'ordre de 15 %.
- ➔ L'avenir de l'assistance médicale à la procréation fera appel aux gamètes artificiels et aux greffes ovariennes ou utérines.

Imaginons un couple présentant une infertilité idiopathique de courte durée sur lequel nous déciderions de pratiquer directement une FIV, comme le font les équipes du nord de l'Europe. Et considérons maintenant que cette technique en deux temps devienne le "*gold standard*" : nous stimulons une femme avec des antagonistes de la GnRH, nous déclenchons l'ovulation avec un agoniste de la GnRH, nous vitrifions une grande partie des ovocytes pour ne pas encombrer nos cuves d'azote d'embryons surnuméraires et nous cultivons les autres jusqu'au stade blastocyste, puis nous vitrifions ces blastocystes et nous les transférons secondairement. La femme est enceinte. Non seulement nous améliorons les taux de grossesse, mais nous avons créé une banque d'ovocytes pour la femme, correspondant à une sorte de cryoconservation "sociétale". Ces ovocytes pourront être décongelés plus tard, à un âge auquel la femme aura perdu sa qualité ovocytaire.

Ainsi, l'étude de Devine *et al.* [14] a étudié trois stratégies (S) : cryoconserver au moins 16 ovocytes matures à 35 ans, puis, à 40 ans, tenter une grossesse spontanée durant 6 mois (S1) ; ou utiliser les ovocytes cryoconservés au cours de deux tentatives de FIV (S2) ; ou entreprendre deux cycles de FIV à 40 ans sans cryoconservation antérieure (S3).

La deuxième stratégie est plus efficace que la première (74 vs 62 % de grossesses) quoique plus coûteuse (55 000 vs 35 000 euros). Cependant, il ne faut pas laisser croire que la cryoconservation ovocytaire va permettre à toutes les femmes de mener une grossesse : les équipes espagnoles estiment ainsi que 8 à 12 ovocytes vitrifiés sont nécessaires pour l'obtention d'une grossesse, alors que les équipes belges (Stoop et Devroey, 2012) évoquent un nombre de 22 ovocytes en métaphase II pour un prélèvement entre 23 et 37 ans (55 ovocytes au-delà de 37 ans !), bien loin des 16 ovocytes de l'étude de Devine.

Gestion des gamètes

La gestion des gamètes passe par quatre niveaux : la prévention de leur dégradation, la récupération des gamètes restants, le don de gamètes ou l'élaboration de gamètes artificiels.

>>> **La prévention de la dégradation des gamètes** comprend toutes les mesures déjà connues (âge, indice de masse corporelle, tabac, traitements cytotoxiques...), mais également la lutte contre les polluants extérieurs comme les pesticides. Merviel (*in press*) a étudié l'impact des pesticides sur la qualité ovocytaire (**fig. 2**). Il a

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

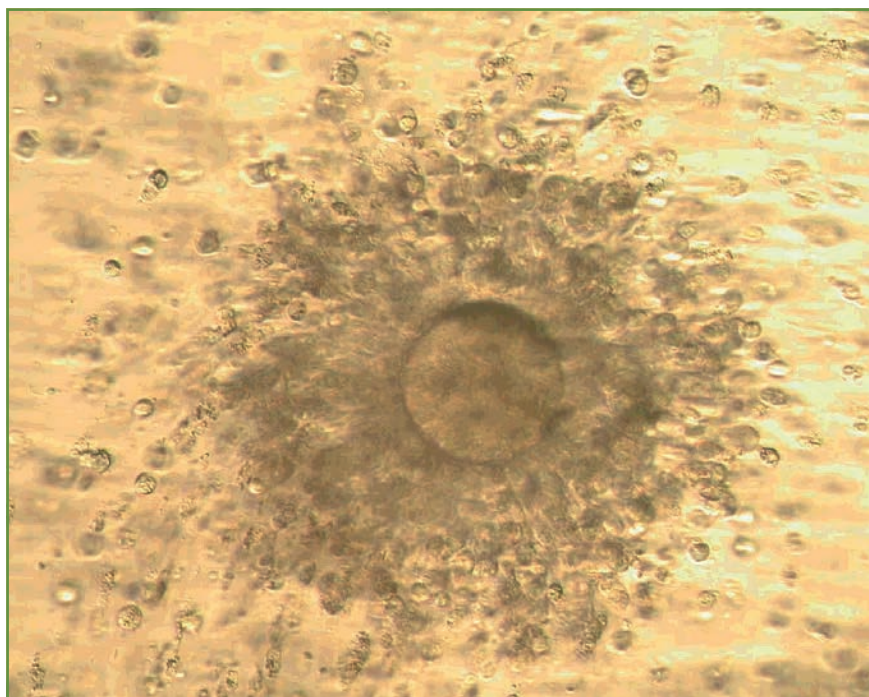


FIG. 2 : Ovocyte entouré des cellules de la granulosa.

montré une corrélation significative entre le taux d'ovocytes à cytoplasme granuleux (agrégation du réticulum endoplasmique et des mitochondries au sein du cytoplasme) et les zones d'épandage de pesticides, avec comme conséquence une augmentation par 4 du taux de fausse couche spontanée du 1^{er} trimestre de la grossesse. De même, l'équipe de Chiu [15] a montré une diminution de la qualité du sperme chez les hommes exposés (fruits et légumes) aux pesticides. Les hommes dont la consommation de fruits et légumes contenant des résidus de pesticides est la plus élevée présentent une diminution de 49 % du nombre total de spermatozoïdes et une baisse de 32 % des formes typiques par rapport à ceux dont la consommation est la moins importante.

>>> **La récupération des gamètes restants** passe par la stimulation des femmes dites "faibles répondeuses". Cette année, plusieurs études ont mis en évidence des résultats discordants en termes de grossesse. Merviel *et al.* [16]

ont montré qu'un protocole antagoniste de la GnRH ou agoniste de la GnRH court microdose (avec prétraitement par une pilule) étaient équivalents en termes de grossesse évolutive chez les mauvaises répondeuses sélectionnées par un cycle précédent (agoniste de la GnRH long) ramenant moins de 4 ovocytes matures. L'amélioration des résultats observés était liée à l'augmentation du nombre de complexes cumulo-ovocytaires obtenus ($3,8 \pm 2,8$ vs $4,5 \pm 3,9$) lors du deuxième niveau de prise en charge (taux de grossesse évolutive passant de 6,6 à 14,4 %).

La deuxième question qui se pose est l'apport de nouvelles molécules pour obtenir une meilleure réponse folliculaire. Kolibianakis *et al.* [17] ont étudié de façon randomisée l'administration de 150 µg de corifollitropine α, équivalent à 200 UI/j de rFSHβ, (*Recombinant follicle stimulating hormone* β) (n : 40), suivie de 450 UI/j de rFSHβ vs une stimulation courte avec 450 UI/j de rFSHβ (n : 39) en protocole antagoniste de la

GnRH. Les mauvaises répondeuses répondaient aux critères de Bologne. Les auteurs n'ont montré aucune différence entre ces deux groupes pour les critères démographiques (comptage des follicules antraux [CFA] à 7 et FSH de base à 10 UI/L). Le nombre de complexes cumulo-ovocytaires était identique dans les deux groupes (2,5 vs 2), tout comme le nombre d'embryons transférés (1,5 vs 1,3) et le taux de grossesse évolutive (7,9 vs 3,6 %). Notons que certains auteurs remettent en cause la validité de ces critères de Bologne pour définir une faible répondeuse...

Enfin, Quinquin *et al.* [18] ont montré l'intérêt de la prise en charge en FIV – même lorsque deux follicules matures seulement étaient obtenus après stimulation ovarienne chez les mauvaises répondeuses de moins de 40 ans – par rapport à la réalisation d'une insémination intra-utérine de secours (IAC) (13,1 % de grossesses évolutives en FIV vs 2 % en IAC). En revanche, dans le cas d'un recrutement monofolliculaire, les taux de grossesse évolutive sont équivalents (5,1 vs 4,8 %).

>>> **La gestion du don d'ovocytes** peut bénéficier du développement de la vitrification ovocytaire afin de lutter contre la pénurie d'ovocytes [19]. L'étude du Cecos de Rennes met en avant l'apport d'une banque d'ovocytes afin de mieux répondre aux demandes de dons d'ovocytes. Depuis 2014, 779 ovocytes ont été vitrifiés (taux de survie de 78 %), 2 sont attribués à la receveuse (possibilité de trois tentatives) et les taux de grossesse sont équivalents à ceux secondaires à un transfert d'embryons obtenus à partir d'ovocytes frais (22 vs 22,8 %). Le principal intérêt est la meilleure gestion des listes d'attente pour le don d'ovocytes, à une époque où les soins effectués à l'étranger dans le cadre de l'AMP (dont le don d'ovocytes rémunéré) sont en constante augmentation (+ 7,8 % en 2014 selon le rapport du Centre national des soins à l'étranger).

>>> Enfin, l'**élaboration des gamètes artificiels** passe par la dérivation des cellules souches diploïdes vers un phénotype gamétique haploïde. Chez l'animal, des naissances vivantes ont été obtenues en utilisant des ovocytes produits à partir de cellules souches germinales (GSC), embryonnaires (ESC) ou par reprogrammation génétique de cellules somatiques (iPSC). Chez la femme, des ovocytes artificiels ont été obtenus à partir de GSC, d'ESC ou de cellules somatiques, mais sans naissance à ce jour (Hendriks, 2015). Pour les spermatozoïdes, des cellules ES ou iPS ont été transformées en cellules germinales primordiales, puis transférées dans les tubes séminifères, avec obtention de spermatozoïdes fertiles pour l'ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde) (Hayashi, 2011). Chez l'homme, de la même façon, des spermatogonies ont pu être obtenues (Easley, 2012). En 2015, la société lyonnaise Kallistem a annoncé avoir réalisé, pour la première fois au monde, une spermatogénèse humaine complète *in vitro*. La production consiste en la culture de cellules germinales immatures en 72 jours à partir de biopsies testiculaires réalisées aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte infertiles.

Et demain, la grossesse grâce à une double greffe

En novembre 2014, une équipe belge (Demeestere, 2015) a rapporté une naissance après greffe ovarienne à partir de tissus ovariens recueillis dans l'enfance. Cette femme congolaise était atteinte d'une drépanocytose nécessitant une allogreffe après intensification. Avant la chimiothérapie, elle a subi un prélèvement ovarien à l'âge de 14 ans (avant sa puberté). Après la greffe, elle a présenté des règles régulières durant 2 ans, avant la survenue de la grossesse spontanée qui a permis la naissance d'un garçon de 3 140 g en bonne santé.

En septembre 2014, une Suédoise de 35 ans, qui avait subi 2 ans plus tôt une greffe d'utérus, a donné naissance (à 32 SA par césarienne à cause d'une prééclampsie) à un petit garçon de 1 775 g en bonne santé. Il s'agit de la première naissance (deux autres ont suivi depuis) obtenue par l'équipe du Pr M. Brännström de l'université de Göteborg [20]. En France, deux équipes travaillent dans ce domaine : le CHU de Limoges (T. Gauthier et P. Piver), en faisant appel à des donneuses en état de mort encéphalique, et l'hôpital Foch à Suresnes (J.-M. Ayoubi et R. Frydman) à partir de donneuses vivantes transsexuelles. L'Académie nationale de Médecine a produit un avis mettant en garde contre des problèmes médicaux (taux de succès en cas de donneuses décédées, complications du recueil du greffon, complications gravidiques chez la receveuse) et éthiques. L'alternative à cette technique lourde pourrait être la gestation pour autrui, toujours non autorisée dans notre pays alors qu'elle l'est dans de nombreux autres pays.

BIBLIOGRAPHIE

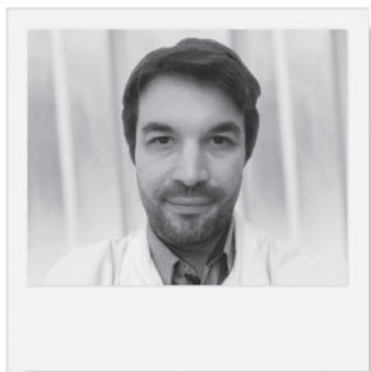
- MERVIEL P *et al.* Ovarian stimulation and follicular puncture risks. *Gynecol Obstet Fertil*, 2009;37:926-33.
- KOLIBIANAKIS E *et al.* Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril*, 2002;78:1025-1029.
- BOSCH E *et al.* Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod*, 2010;25:2092-2100.
- HUANG CC *et al.* The duration of pre-ovulatory serum progesterone elevation before hCG administration affects the outcome of IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*, 2012;27:2036-2045.
- ROQUE M *et al.* Freeze-all policy : fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril*, 2015;103:1190-1193.
- SHAPIRO BS *et al.* Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in high responders. *Fertil Steril*, 2011;96:516-518.
- ROQUE M *et al.* Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2013;99:156-162.
- YOUSSEF MA *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist versus hCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;10:CD008046.
- SUNKARA SK *et al.* Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod*, 2015;30:1473-1480.
- WANG YA *et al.* Better perinatal outcomes following transfer of fresh blastocysts and blastocysts cultured from thawed cleavage embryos: a population-based study. *Hum Reprod*, 2010;25:1536-1542.
- MAHESHWARI A *et al.* Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2012;98:368-377.
- BALABAN B *et al.* A randomized controlled study of human day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod*, 2008;23:1976-1982.
- MUKAIDA T. Perinatal outcome of vitrified human blastocysts in 9 years experience (53601 attempted cycles) inducing the incidence rate of monozygotic twinning. In proceedings of ESHRE meeting 2009, Amsterdam, n° 0-072.
- DEVINE K *et al.* Baby budgeting : oocyte cryopreservation in women delaying reproduction can reduce cost per live birth. *Fertil Steril*, 2015;103:1446-1453.
- CHIU YH *et al.* Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Hum Reprod*, 2015;30:1342-1351.
- MERVIEL P *et al.* Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: effect on implantation rate and ongoing pregnancy. *Reprod Health*, 2015;12:52.
- KOLIBIANAKIS EM *et al.* Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2015;30:432-440.
- QUINQUIN M *et al.* In vitro fertilization versus conversion to intrauterine insemination in Bologna-criteria poor responders: how to decide which option? *Fertil Steril*, 2014;102:1596-1601.
- COBO A *et al.* Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril*, 2012;98:1138-1146.
- BRÄNNSTRÖM M *et al.* Livebirth after uterus transplantation – Authors' reply. *Lancet*, 2015;385:2352-2353.

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

Cancer épithélial de l'ovaire

RÉSUMÉ : Le cancer épithélial de l'ovaire est la cause la plus fréquente de décès par cancer gynécologique en 2015. Typiquement, le diagnostic est porté chez des patientes post-ménopausées ayant présenté pendant quelques mois une symptomatologie de douleur et distension abdominale.

À ce stade, la plupart des patientes présentent une maladie avancée (stade FIGO III) pour laquelle le traitement de référence reste l'association d'une chimiothérapie cytotoxique à base de sels de platine et d'une résection chirurgicale ultraradicale. Même si ce traitement peut être curatif, notamment en cas de stade limité, la plupart des patientes vont développer des récives avec des intervalles libres de plus en plus courts. Pour les patientes ayant une sensibilité aux sels de platine, la maladie peut être contrôlée souvent plus de 5 ans. Les thérapies ciblées, comme les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de PARP ou Poly(ADP-ribose) polymerase-1, offrent des perspectives d'amélioration de survie. Les dépistages systématiques en population générale, dont l'objectif serait de permettre un diagnostic plus précoce, restent à ce jour sans bénéfice démontré.



→ Y. DELPECH

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Lariboisière – Université Paris
Diderot, Paris 7, PARIS.

Le cancer épithélial de l'ovaire est le sixième cancer féminin à l'échelle mondiale, mais seulement le huitième en France après les cancers du sein, colorectal, du poumon, de l'endomètre, de la thyroïde, du pancréas et le mélanome. On note 4 615 nouveaux cas et 3 140 décès par an en France, en 2012. C'est le cancer gynécologique le plus sévère avec une survie globale à 5 ans de 40 %. En fonction du stade FIGO, la survie globale à 5 ans passe de 80 % pour un stade limité à l'ovaire à seulement 10 % en cas de stade IV.

La gestion des tumeurs épithéliales de l'ovaire demande une expertise chirurgicale, oncologique, radiologique, en anatomopathologie et en soins palliatifs. Une équipe multidisciplinaire spécialisée est essentielle afin de garantir une prise en charge optimale.

L'anatomopathologie des cancers épithéliaux ovariens est hétérogène.

Chaque sous-type de cancer ovarien arbore des mutations génétiques, qui sont en cours d'investigation pour leur potentiel de prédiction de l'efficacité des thérapies ciblées.

Facteurs de risque

Certaines mutations germinales sont clairement associées à un risque accru de cancer de l'ovaire. Les mécanismes exacts, qui expliquent comment ces gènes sont impliqués, ne sont pas encore élucidés. Les gènes les plus communément atteints sont ceux associés à la réparation par recombinaison homologue des cassures double brin de l'ADN, comme *BRCA1* et *BRCA2*, ou l'un des quatre gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (appelé *MMR*) qui intéresse le syndrome de Lynch (associés aux cancers de l'endomètre et du côlon). On estime que 10 % environ des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique.

D'autres associations ont été retrouvées *via* les grandes études épidémiologiques. Le risque de cancer de l'ovaire paraît diminué lorsque le nombre de cycles anovulatoires augmente, comme dans le cas d'une grossesse ou lors de l'utilisation d'une contraception orale [1]. Les stimulations ovariennes supra-physiologiques, dans le cadre du traitement de l'infertilité, ont été incriminées pour augmenter le risque de tumeur ovarienne *borderline*, mais rien n'a été prouvé [2]. En cas de ligature tubaire, le risque de cancer ovarien serait diminué probablement par réduction du reflux menstruel.

L'endométriose a également été reliée au cancer de l'ovaire. En effet, l'endométriose est parfois retrouvée adjacente à un adénocarcinome endométrioïde, ou à un adénocarcinome à cellules claires [3]. Certaines études prospectives cas-contrôle ont montré une incidence augmentée de cancer de l'ovaire chez des femmes porteuses d'une endométriose documentée.

Le dépistage

L'âge médian de découverte d'un cancer de l'ovaire est de 63 ans en population générale et 10 ans plus tôt en cas de prédisposition génétique. Le risque de développer un cancer ovarien au cours de sa vie est de l'ordre de 1/60 dans les pays occidentaux.

Aucun dépistage n'est actuellement recommandé en population générale. De nombreuses publications se sont penchées sur l'intérêt du CA 125 et de l'échographie pelvienne endovaginale systématique. Le principal écueil du CA 125 est sa très faible spécificité, avec une faible sensibilité en cas de cancer ovarien précoce. En effet, près de la moitié des carcinomes ovariens précoces ont un dosage du CA 125 normal. Quant à l'échographie, elle est également peu sensible dans ce contexte. La combi-

naison échographie et CA 125 n'offre aucun avantage. La valeur prédictive de l'association n'est que de 23,5 % [4].

Le dosage du CA 19-9 a montré un intérêt dans le diagnostic des tumeurs mucineuses. Cependant, compte tenu de l'absence de spécificité du CA 19-9 et de la faible prévalence des tumeurs ovariennes mucineuses, le dosage du CA 19-9 systématique n'est pas recommandé devant la découverte d'une masse ovarienne.

Plus récemment, un nouveau marqueur, le HE4 (*Human epididymal protein 4*), est proposé par certains laboratoires. Il s'agit d'une glycoprotéine, exprimée dans les cellules épithéliales ovariennes. Sa spécificité semble supérieure au CA 125. Les taux moyens normaux varient en fonction de la période du cycle menstruel et du statut ménopausique. Les résultats sont le plus souvent proposés sous la forme d'un algorithme appelé score ROMA (*Risk of ovarian malignancy algorithm*) qui intègre le résultat du HE4 couplé au CA 125. La performance de l'algorithme ROMA est inférieure à celle du modèle échographique pour la caractérisation des masses ovariennes. L'algorithme ROMA nécessite des études complémentaires avant une utilisation en routine.

Anatomopathologie

Les tumeurs épithéliales représentent 90 % des cancers de l'ovaire. La variété séreuse est la plus commune. On peut, plus rarement, observer des tumeurs mucineuses, endométrioïdes, à cellules claires, de Brenner, mixtes ou indifférenciées. Elles sont classées par grade histologique de 1 à 3.

Une classification prenant en compte les données de biologie moléculaire a été proposée par l'équipe de Kurman, et devient de plus en plus utilisée en

pratique courante. On observe deux grands groupes [5]:

– **les tumeurs de type 1** qui réunissent les carcinomes séreux de bas grade, les carcinomes mucineux, les carcinomes endométrioïdes, les carcinomes à cellules claires et les tumeurs de Brenner. Les tumeurs de type 1 sont d'évolution plutôt lente, avec un index de prolifération faible (Ki67);

– **les tumeurs de type 2** qui regroupent les carcinomes séreux de haut grade, les carcinomes indifférenciés et les carcinosarcomes. Elles sont de pronostic beaucoup plus péjoratif que le type 1. Leur index de prolifération est élevé, les rendant très chimiosensibles, au moins au début de leur évolution, mais par là même très agressives et récidivantes. Au niveau moléculaire, les tumeurs de type 2 sont associées à des mutations génétiques portant sur la réparation de l'ADN, notamment les gènes *p53* et *BRCA*.

Place de l'imagerie

>>> **L'échographie** est l'examen de première intention pour la caractérisation des masses annexielles. Certains critères morphologiques sont évocateurs de malignité : masse hétérogène, présence de cloison épaisse, végétation ou épaississement focal de la paroi, association à un épanchement abdominal. L'échographie couplée au Doppler permet de faire la distinction entre bénin/malin dans 80 à 85 % des cas.

>>> **L'IRM abdominopelvienne** est proposée pour la caractérisation des masses ovariennes pour lesquelles l'échographie n'est pas formelle, en particulier lorsqu'elles sont volumineuses. L'IRM avec injection de gadolinium a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 94 %. Elle permet également de mieux évaluer l'envahissement locorégional.

>>> **Le scanner thoraco-abdominopelvien** avec injection de produit de contraste

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

est recommandé dans tous les cas pour réaliser le bilan d'extension. La sensibilité du scanner dépend de la taille des lésions. Elle est d'environ 85 % pour les lésions centimétriques et seulement de 25-50 % pour les lésions de petite taille. Pour ce qui est de l'évaluation ganglionnaire, le scanner reste le *gold standard*, mais avec une sensibilité de seulement 40 %. En cas de maladie avancée, il permet également de rechercher des critères de non-résécabilité chirurgicale, en particulier dans les zones difficilement explorées par la cœlioscopie comme en rétropéritonéal.

>>> **Le TEP TDM** ne constitue pas un examen standard dans le bilan des cancers ovariens.

Stratégie thérapeutique

1. Chirurgie

L'objectif de la chirurgie est d'obtenir un diagnostic histologique, de réaliser l'exérèse de l'ensemble des lésions cancéreuses et d'établir la classification FIGO, qui a été récemment mise à jour en 2014 (**tableau 1**). La chirurgie inclut au minimum une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie et un "débulking" de toute lésion tumorale visible. Ce traitement doit être réalisé par un chirurgien familiarisé avec la chirurgie oncologique gynécologique, et est classiquement réalisée par laparotomie médiane. La lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est nécessaire à l'établissement de la classification FIGO, mais les essais cliniques n'ont jamais pu démontrer un bénéfice de ce geste en termes de survie. Dans les stades très précoces (IA, IB grade 1 ou 2), la lymphadénectomie peut permettre d'éviter l'administration de chimiothérapie en permettant d'éliminer d'éventuelles métastases ganglionnaires occultes, qui surclasseraient les patientes en stade III (30 % des stades présumés limités à l'ovaire).

Stades FIGO	Définition
Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les deux)
Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
Stade IC*	Tumeur limitée à un ou aux deux ovaires, avec soit rupture capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
Stade II	Tumeur intéressant un ou les deux ovaires avec extension pelvienne
Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
Stade IIIA**	Métastases rétropéritonéales ± péritoine.
Stade IIIB	Métastases péritonéales extrapelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies.
Stade IIIC	Métastases péritonéales extrapelviennes > 2 cm ± adénopathies
Stade IV***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)
* stade IC : IC1 : rupture peropératoire ; IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface ; IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.	
** stade IIIA : IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvée par cytologie/histologie) ; IIIA1 (i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm ; IIIA1 (ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie > 10 mm ; IIIA2 : extension péritonéale ± adénopathies.	
*** stade IV : cancer de l'ovaire avec métastases à distance.	
IVA : plevre (cytologie positive) ; IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.	

TABLEAU 1 : Mise à jour 2014 de la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique des cancers de l'ovaire (FIGO).

Chez les femmes fertiles présentant un stade I unilatéral confirmé par une stadification adéquate, un traitement chirurgical conservateur peut être considéré après consultation d'oncofertilité. L'utérus et l'ovaire controlatéral peuvent être préservés en cas de tumeur bien différenciée, sans lésion visible macroscopique, visible controlatérale. Il s'agit principalement des formes séreuses de bas grade, des formes endométrioïdes grade 1 ou 2 et des formes mucineuses. Une chimiothérapie peut être réalisée même en cas de préservation de la fertilité. Dans les formes avancées, la cœlioscopie diagnostique est souvent la première étape

(**fig. 1**). De plus, la cœlioscopie permet de confirmer le diagnostic, d'évaluer la résécabilité des lésions. Pour cela, des scores de résécabilité ont été créés puis validés sur des cohortes prospectives.

Le score le plus adapté à l'évaluation de la résécabilité par cœlioscopie est le score de Fagotti, qui contient sept paramètres : l'atteinte de l'épiploon, la carcinose péritonéale, l'atteinte des coupes diaphragmatique, la rétraction mésentérique, l'infiltration intestinale, l'infiltration de l'estomac et la présence de métastases hépatiques [6]. Chaque item est noté 2 ou 0 selon qu'il est présent ou non. Lorsque le score est

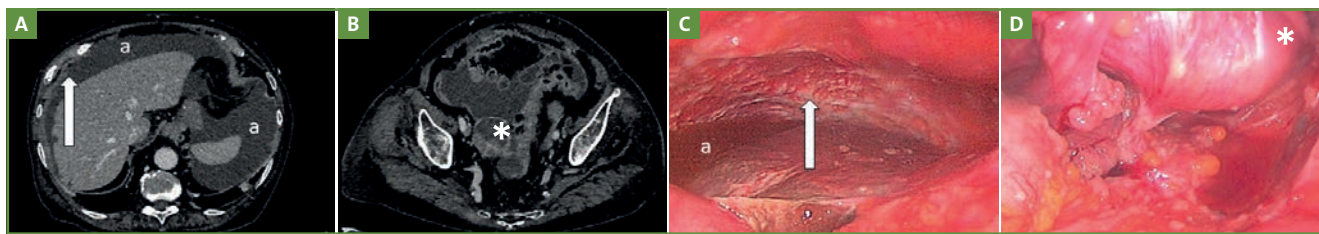


FIG. 1 : Carcinose péritonéale dans un cancer de l'ovaire avancé, parallélisme entre les images scannographiques (A et B) et coelioscopiques (C et D). Patiente de 82 ans avec un carcinome séreux de haut grade stade IIIC (A et C), volumineuse ascite périhépatique (a) et péricapsulaire avec nodules de carcinoses sur la coupole diaphragmatique droite (flèche), (B et D) masse ovarienne (*) avec carcinose pelvienne.

supérieur à 8, la probabilité de parvenir à une cytoréduction optimale lors de la laparotomie est nulle. Quoiqu'il en soit, les scores doivent toujours être mis en balance avec l'état général de la patiente, faisant décider de la faisabilité de la chirurgie.

Lorsqu'une chirurgie extensive est décidée, celle-ci doit toujours être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le bilan nutritionnel et une nutrition adaptée sont indispensables en préopératoire. En cas d'âge supérieur à 75 ans, une évaluation oncogériatrique doit également être réalisée. Le reliquat macroscopique en fin d'intervention est l'un des facteurs pronostiques principaux dans les formes avancées du cancer de l'ovaire. Il existe un consensus pour ne plus réaliser de chirurgie suboptimale, c'est-à-dire que la chirurgie de "débulking" ne doit être réalisée que lorsque celle-ci permet un reliquat macroscopique nul.

Dans les formes avancées, la question du moment de la chirurgie par rapport à la chimiothérapie est largement débattue. Initiale ou intervalaire, il est encore difficile de conclure. La chimiothérapie première augmente le taux de résection complète, limite la morbidité et la mortalité associées au geste opératoire. Sur le plan de la survie, les résultats critiqués de l'essai randomisé de Vergote *et al.* étaient en faveur de la non-infériorité de la chimiothérapie néoadjuvante par rapport à la chirurgie première.

2. Chimiothérapie de première ligne

• Dans les formes précoces (stade I ou II)

La chimiothérapie adjuvante, en cas de tumeur de l'ovaire de stade précoce, est indiquée dans tous les cas sauf s'il s'agit d'un stade IA ou IB grade 1 ou 2. La chimiothérapie permet une amélioration des taux de survie globale de 8 %, avec un *hazard ratio* à 0,67. Dans cette situation, l'attitude actuelle est la réalisation d'au moins trois cycles de carboplatine-paclitaxel après la chirurgie complète, l'option étant d'aller jusqu'à six cures.

• Dans les formes avancées

La chimiothérapie améliore la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire stade III et IV, que la chirurgie soit complète ou suboptimale.

Depuis de nombreuses années, le standard reste carboplatine (AUC5 ou 6), paclitaxel (175 mg/m² 3 h) délivrés jusqu'à un total de six cycles. Les essais ayant testé l'adjonction d'un troisième agent cytotoxique n'ont jamais montré de bénéfice de survie.

Concernant les anti-angiogéniques, deux essais randomisés – GOG 218 et ICON7 – ont montré un bénéfice de survie sans progression grâce à l'utilisation du bevacizumab (Avastin) chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire avancé après chirurgie à intention

maximale, ou définitivement inopérable [7, 8]. Le bevacizumab était débuté au premier ou au deuxième cycle, puis poursuivi en traitement d'entretien pendant 9 à 12 mois. Cependant, le bénéfice paraissait transitoire, disparaissant complètement 1 an après l'arrêt du traitement. Aucune des deux études n'a montré de bénéfice en termes de survie globale. En France, l'AMM du bevacizumab en situation adjuvante concerne les patientes de stades III ou IV après chirurgie complète, incomplète, ou inopérable.

La chimiothérapie intrapéritonéale a, depuis de nombreuses années, été proposée comme voie d'administration de la chimiothérapie. En effet, la cavité péritonéale est le lieu de diffusion et souvent de récurrence chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. L'instillation de chimiothérapie à haute concentration directement en intra-abdominal augmenterait le pouvoir cytotoxique des substances, tout en limitant leur concentration plasmatique. Les survies globales et sans récurrence des patientes sont significativement meilleures après traitement intrapéritonéal. Cependant, les données de la littérature rapportent une tolérance médiocre avec des toxicités importantes (digestive, abdominale, hématologique) et des complications liées au cathéter. De fait, en France, la voie intrapéritonéale est proposée seulement en option par des équipes entraînées après chirurgie radicale complète.

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

• Les inhibiteurs de PARP : olaparib

L'olaparib est une nouvelle thérapie ciblée ayant montré des résultats spectaculaires dans le traitement des cystadénocarcinomes séreux de haut grade chez des patientes *BRCA* mutées [9].

Les PARP sont des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN. La voie de réparation de l'ADN *via* les PARP est complémentaire de la voie sous la dépendance de *BRCA*. Ainsi, si l'une des voies est déficiente (la recombinaison homologue par mutation) et si l'autre est bloquée (grâce à un inhibiteur de PARP comme l'olaparib), la cellule meurt par apoptose, alors que la cellule reste viable si une seule des voies est déficiente. Ce mécanisme de létalité s'appelle la létalité synthétique. L'olaparib est administrable par voie orale. La tolérance de ce traitement est acceptable en termes de qualité de vie ; les effets hématologiques, les nausées et la fatigue sont les principaux effets secondaires rapportés. Il s'agit de la première molécule ciblée en oncologie gynécologique dont l'administration est dépendante d'un biomarqueur (*BRCA*). En France, l'AMM date de décembre 2014 et concerne le traitement de maintenance chez les patientes avec une mutation *BRCA* en rechute tardive (> 6 mois), dites sensibles au platine d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade ou de la trompe ou du péritoine.

Pronostic

Le pronostic du cancer de l'ovaire est associé au *performance status*, au stade FIGO, au volume de maladie résiduelle après chirurgie radicale. La survie médiane à 10 ans est de 73-92 % pour les stades I, 45-55 % pour les stades II, 21 % pour les stades III et < 6 % pour les stades IV.

Près de 50 % des patientes de stade FIGO III, qui présentent une réponse

POINTS FORTS

- ➔ Le cancer épithélial de l'ovaire est la cause la plus fréquente de décès par cancer gynécologique en 2015.
- ➔ Le diagnostic est porté chez des patientes postménopausées, ayant présenté pendant quelques mois une symptomatologie de douleur et distension abdominale.
- ➔ La plupart des patientes présentent une maladie avancée (stade FIGO III) pour laquelle le traitement de référence reste l'association d'une chimiothérapie cytotoxique à base de sels de platine et d'une résection chirurgicale ultraradicale.
- ➔ Même si ce traitement peut être curatif, notamment en cas de stade limité, la plupart des patientes vont développer des récurrences avec des intervalles libres de plus en plus courts.
- ➔ Pour les patientes ayant une sensibilité aux sels de platine, la maladie peut être contrôlée souvent plus de 5 ans.
- ➔ Les thérapies ciblées, comme les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de PARP, offrent des perspectives d'amélioration de survie.
- ➔ Les dépistages systématiques en population générale, dont l'objectif serait de permettre un diagnostic plus précoce, restent à ce jour sans bénéfice démontré.

complète après chirurgie et chimiothérapie, récidivent avant 5 ans. La récurrence est classiquement incurable mais traitable. La médiane de survie après récurrence chez les patientes platines sensibles (récurrence > 6 mois après la fin des traitements) est de 3 ans, tandis qu'elle n'est que de 1 an chez les patientes platines résistantes (récurrence < 6 mois traitements). Classiquement, il s'agit du traitement d'une maladie chronique où les patientes reçoivent de multiples lignes de chimiothérapie cytotoxiques. Le choix des réintroductions des chimiothérapies dans cette situation est à mettre en balance en fonction de la qualité de vie, du contrôle des symptômes et de l'état psychologique de la patiente.

Bibliographie

1. TSLIDIS KK *et al.* Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*, 2011;105:1436-1442.

2. STEWART LM *et al.* In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecologic Oncology*, 2013;129:372-376.
3. WIEGAND KC *et al.* ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*, 2010;363:1532-1543.
4. PARTRIDGE EE *et al.* Assessing the risk of ovarian malignancy in asymptomatic women with abnormal CA 125 and transvaginal ultrasound scans in the prostate, lung, colorectal, and ovarian screening trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2013;121:25-31.
5. SHIH IE M *et al.* Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 2004;164:1511-1518.
6. FAGOTTI A *et al.* A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol*, 2006;13:1156-1161.
7. BURGER RA *et al.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011;365:2473-2483.
8. PERREN T *et al.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011;365:2484-2496.
9. LEDERMANN J *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014;15:852-861.

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

NOUVEAU

TRAITEMENT DE LA VAGINITE ATROPHIQUE
(DUE À UN DÉFICIT EN ESTROGÈNE) CHEZ LA
FEMME MÉNOPAUSÉE* (1)



1 anneau
vaginal =
90 jours
d'utilisation



Non remboursé
Sécurité Sociale

estRing®
Estradiol 2 mg Système de
diffusion vaginal

*Seul anneau
indiqué dans le traitement
de la **vaginite atrophique****

Pour accéder aux mentions légales du médicament, suivez ce lien :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
ou flashez ce code



(1) Résumé des Caractéristiques Produit d'Estring®

Pfizer

Acupuncture-moxibustion et obstétrique

RÉSUMÉ : L'acupuncture, associée ou non à la moxibustion, constitue un complément intéressant dans la prise en charge des femmes enceintes. Elle suscite un engouement de la part des patientes, en raison de son innocuité et du fait qu'elle véhicule une idée de la médecine plus axée sur la physiologie.

Comme pour la médecine traditionnelle, elle est soumise à l'*evidence-based-medicine* et on compte dans la littérature bon nombre d'articles de qualité méthodologique satisfaisante. Les indications retenues en obstétrique sont multiples : douleurs pelviennes et dorsolombaires, nausées et vomissements gravidiques, induction du travail, version des sièges...

La revue de la littérature montre qu'il existe un effet bénéfique de l'acupuncture relatif à l'amélioration des symptômes en cas de nausées, mais aussi de douleurs pelviennes et dorsolombaires.



→ C. COULON
Hôpital Jeanne de Flandre,
CHRU de LILLE.

L'acupuncture fait partie de la médecine traditionnelle chinoise. Elle est utilisée depuis plus de 5 000 ans. Elle occupe aujourd'hui une place à part dans l'offre de soins. En Europe, elle a trouvé sa place dans de nombreux services de maternité, du début de la grossesse jusqu'au *post-partum*. Son domaine d'application est large en obstétrique [1] : vomissements gravidiques, syndrome douloureux pelvien gravidique (syndrome de Lacomme), version des fœtus en présentation du siège, maturation du col et induction du travail, analgésie obstétricale pendant l'accouchement, engorgement ou encore mastite du *post-partum*. Afin d'accroître les effets du traitement, les acupuncteurs peuvent recourir à des procédés complémentaires tels que la moxibustion par exemple (technique de stimulation des points d'acupuncture par la chaleur). Le bâton de moxibustion est

traditionnellement constitué d'armoise séchée ou de carbone.

Cette médecine est également soumise à l'*evidence-based-medicine* et les publications d'essais de bonne qualité méthodologique sont florissantes. En obstétrique, elle pourrait constituer une alternative intéressante, ou en complément de la médecine traditionnelle, et ce d'autant plus que la prudence et la méfiance (de la part des femmes et des médecins) vis-à-vis des prescriptions médicamenteuses pharmacologiques sont de mise. L'innocuité de l'acupuncture provoque, à juste titre, un certain engouement de la part des patientes.

La discipline fait l'objet d'un enseignement universitaire en France (DIU d'acupuncture obstétricale). Les indications dans lesquelles l'acupuncture peut être proposée sont nombreuses, même si celles qui ont fait l'objet d'éva-

luations rigoureuses sur le plan scientifique restent rares.

Quelles indications en obstétrique ?

1. Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements concernent une grande proportion des femmes enceintes au 1^{er} trimestre. Outre le désagrément qu'ils procurent, ils peuvent être à l'origine de troubles hydroélectrolytiques graves. Devant l'échec de médications traditionnelles, l'acupuncture est une option envisageable.

Le point d'acupuncture P6 peut être stimulé lors de la survenue de nausées et vomissements gravidiques (*fig. 1*) ; il est localisé à la face antérieure du poignet. Une méta-analyse de 41 essais randomisés, incluant plus de 5 400 patientes, était publiée en 2015 [2], étudiant l'efficacité de méthodes alternatives. Deux études (incluant 648 femmes) s'intéressaient au traitement par acupuncture. Smith *et al.* [3] ont publié un essai randomisé qui incluait environ 600 patientes dans 4 groupes au 1^{er} trimestre de la grossesse (acupuncture, acupression, aiguilles non pénétrantes [SHAM], expectative) pour une durée de 4 semaines. Les femmes bénéficiant du traitement par acupuncture rapportaient une amélioration des nausées au cours du traitement. Un effet bénéfique était mis en évidence pour le SHAM contre placebo et contre expectative. Les auteurs rapportaient également un effet bénéfique de type placebo pour certaines patientes. L'autre étude [4] ne montrait pas d'effet bénéfique statistiquement significatif.

2. Dorsolombalgies et douleurs pelviennes

Une méta-analyse publiée en 2015 a évalué l'effet de l'acupuncture et d'autres traitements dans la prise en charge des

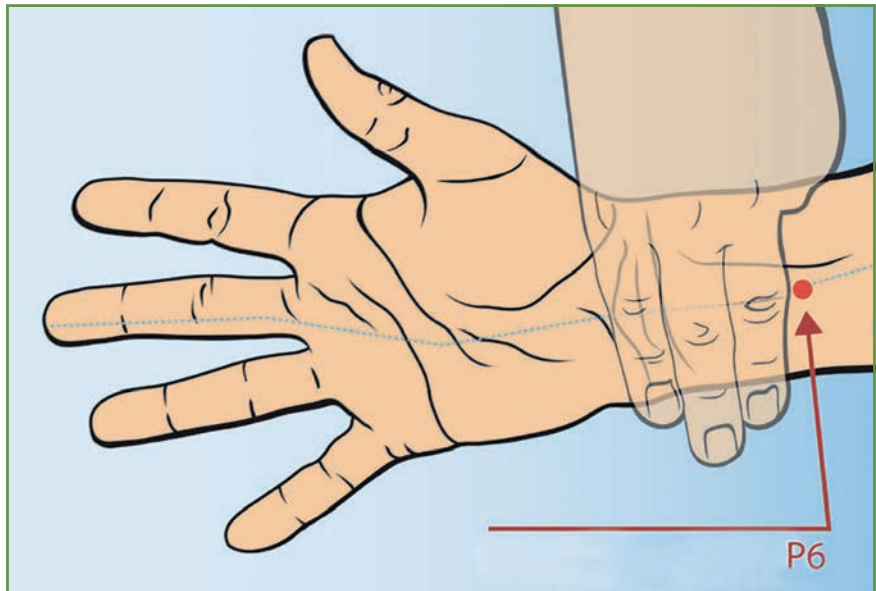


FIG. 1 : Point P6.

dorsolombalgies et douleurs pelviennes de la femme enceinte [5]. Deux études s'intéressaient à la réduction du taux de dorsolombalgies chez les femmes enceintes traitées par acupuncture. La première comparait la physiothérapie à l'acupuncture : les patientes bénéficiaient de 10 séances de physiothérapie ou d'acupuncture sur des points variables [6]. Dans le groupe acupuncture, une amélioration des symptômes douloureux était constatée, comparé au groupe physiothérapie, même si les abandons et le type de douleur peuvent limiter l'interprétation de ces données. Dans une autre étude, l'acupuncture sur différents points permettait de réduire de 60 % les scores douloureux dans le groupe intervention *versus* 14 % dans le groupe contrôle.

Il existe un seul essai méthodologiquement acceptable, incluant 386 femmes, qui évalue l'effet de l'acupuncture [7]. Les auteurs ont comparé l'acupuncture – associée aux soins dits standard – aux soins standard associés à des exercices posturaux, et aux soins standard seuls. Cet essai randomisé a montré une réduction significative des

douleurs dans le groupe acupuncture par rapport aux deux autres groupes. La même équipe a publié en 2008 [8] un nouvel essai comparant l'acupuncture à l'application d'aiguilles non pénétrantes (SHAM) qui constituait le placebo. Cet essai randomisé ne montrait pas de réduction significative des douleurs ni d'amélioration de la qualité de vie.

3. VME par acupuncture-moxibustion

L'accouchement des fœtus en présentation du siège concerne environ 3 % des grossesses. Depuis l'essai randomisé publié par Hannah *et al.* en 2000 [9], le taux de césariennes dans les présentations du siège à terme a augmenté dans de nombreuses régions du monde, y compris en France [10]. Réalisée à partir de 36 SA (semaines d'aménorrhée), la version par manœuvre externe (VME) diminue à la fois les risques de présentation du siège et de césarienne à l'accouchement [11]. Cependant, elle est redoutée par les patientes en raison des douleurs fréquentes qu'elle entraîne et des rares complications fœtales qui lui sont liées. La recherche de méthodes

REVUES GÉNÉRALES

Obstétrique

alternatives de version du fœtus est donc justifiée.

La stimulation du point BL67 (*fig. 2*) agirait en favorisant l'activité fœtale, augmentant la probabilité que le fœtus en siège se retourne. Si le mécanisme d'action reste encore mal connu, et difficilement acceptable pour une médecine occidentale qui se veut basée sur les preuves, l'intervention est suffisamment simple et reproductible pour permettre une évaluation scientifiquement acceptable.

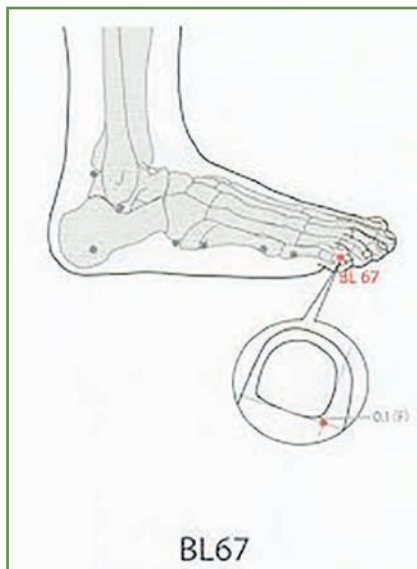


FIG. 2 : Point BL67.

Depuis 1988, la VME du fœtus par moxibustion au point BL67, seule [12-14] ou associée à l'acupuncture [15], a fait l'objet d'études randomisées dont les résultats sont discordants. Un seul essai avait étudié l'association moxibustion + acupuncture et avait conclu à un effet bénéfique de cette association [15]. Les méta-analyses indiquent qu'il pourrait exister une réduction du risque de présentation du siège à l'accouchement en cas de moxibustion associée ou non à l'acupuncture, mais les auteurs soulignent le caractère hétérogène de la qualité des études et des protocoles utilisés [16, 17].

Un essai randomisé contre placebo a été mené dans notre service [18], évaluant l'efficacité de la moxibustion associée à l'acupuncture dans la version des sièges après 33 SA + 4 jours, dans le but de diminuer le taux de présentations du siège à 37 SA ainsi qu'au moment de l'accouchement. 328 patientes étaient randomisées, sans différence significative entre les groupes concernant les caractéristiques maternelles ni le type de siège à l'inclusion. Les résultats n'ont pas montré de différence significative pour le pourcentage de sièges à 37 SA + 2 jours entre les groupes (72 % dans le groupe acupuncture-moxibustion *versus* 63,4 % dans le groupe placebo (RR = 1,13 [0,98-1,32]), qu'il s'agisse des patientes nullipares (83,2 *versus* 79,3 % ; RR = 1,05 [0,91-1,20]) ou multipares (56,5 *versus* 43,1 % ; RR = 1,31 [0,94-1,84]).

À l'accouchement, le pourcentage de fœtus en présentation du siège n'était pas modifié non plus entre les deux groupes (56,7 *versus* 54,3 % ; RR = 1,04 [0,86-1,27]), qu'il s'agisse des femmes nullipares (69,6 *versus* 73,9 % ; RR = 0,94 [0,78-1,13]) ou multipares (23,2 *versus* 16,7 % ; RR = 1,39 [0,71-2,72]). Le pourcentage de césariennes n'était pas différent non plus selon le traitement (34,8 *versus* 31,7 % ; RR = 1,10 [0,81-1,49]), qu'il s'agisse des femmes nullipares (43,2 *versus* 43,5 % ; RR = 0,99 [0,72-1,38]) ou multipares (23,2 *versus* 16,7 % ; RR = 1,39 [0,71-2,72]).

4. Induction du travail et acupuncture en cours de travail

La physiopathologie de l'induction du travail met en jeu plusieurs phénomènes complexes qui, malgré les progrès de la médecine, restent encore mal compris. Les méthodes que nous utilisons aujourd'hui pour la maturation cervicale et l'induction du travail ne sont que partiellement efficaces, avec un taux de césariennes pour échec de déclenchement encore important. Le

recours à l'acupuncture pour favoriser l'induction du travail et la maturation cervicale peut être proposé. Les mécanismes d'action expliquant l'effet de l'acupuncture dans l'induction du travail sont purement hypothétiques et pourraient être mis en rapport avec une stimulation utérine par libération d'ocytocine.

Une méta-analyse publiée en 2013 [19] a comparé l'effet de l'acupuncture par rapport à la prise en charge habituelle ou par rapport à un placebo (SHAM). Les résultats de ces études, incluant plus de 2 200 patientes, suggèrent un bénéfice très limité de l'acupuncture dans l'induction du travail. Aucune différence significative dans le taux de césariennes n'était retrouvée entre le groupe acupuncture *versus* le groupe SHAM contrôle (RR = 0,95 [0,69-1,30]) au cours de 6 essais incluant 654 patientes, ni entre le groupe acupuncture *versus* prise en charge habituelle (RR = 0,69 [0,40-1,20]) au cours de 6 essais incluant 361 femmes.

Une différence significative était retrouvée en termes de maturation cervicale dans les 6 à 12 heures suivant l'intervention entre le groupe acupuncture comparé au groupe contrôle SHAM, dans un essai ayant inclus 125 patientes. Les résultats de l'essai de Smith *et al.* [20] n'étaient pas inclus dans la méta-analyse et montraient un score de Bishop non modifié entre les deux bras (acupuncture *versus* SHAM) (RR = 1,08 ; IC 95 % : 0,92-1,26), et ce concernant 364 femmes qui bénéficiaient d'une induction du travail pour une grossesse prolongée. La durée moyenne du travail jusqu'à l'accouchement n'était pas significativement différente entre les groupes.

En termes de recours aux ocytociques pendant le travail, aucune différence significative n'était retrouvée entre le groupe acupuncture et le groupe SHAM, ni avec le groupe prise en

POINTS FORTS

- ⇒ L'acupuncture-moxibustion représente un complément intéressant pour la médecine traditionnelle et nous pouvons la proposer aux femmes enceintes.
- ⇒ Cette médecine a fait l'objet d'essais randomisés contrôlés de bonne qualité méthodologique.
- ⇒ Même si son bénéfice semble relativement limité, elle reste attractive par son innocuité et le fait qu'elle participe au mieux-être des femmes enceintes. Elle s'inscrit également dans une prise en charge considérée comme plus physiologique que la médecine traditionnelle.

charge habituelle, ou avec le recours à l'analgésie locorégionale ou le recours à une extraction instrumentale. Il n'était pas retrouvé non plus de différence significative, selon les groupes, pour l'issue néonatale (score d'Apgar, liquide méconial, transfert en soins intensifs néonataux, décès néonatal). Il en était de même pour l'issue maternelle (hémorragie du *post-partum*, infection, décès).

Quels sont les effets indésirables de l'acupuncture ?

En ce qui concerne l'innocuité du traitement par acupuncture pendant la grossesse, celle-ci est associée à peu d'événements indésirables (1,9 %) lorsqu'elle est correctement utilisée. Une méta-analyse compilant 105 études [21] a extrait 25 études rapportant les effets indésirables du traitement par acupuncture et/ou moxibustion. Les effets indésirables décrits sont les suivants: sensation de douleur liée à la ponction, saignement localisé, hématome, asthénie, céphalées, somnolence, aggravation des symptômes pour lesquels la patiente était traitée, ecchymoses, contractions utérines, nausées, sensibilité aux odeurs déplaisantes, sensation de chaleur ou transpiration, sensation de faiblesse, troubles du sommeil, irritabilité...

Conclusion

L'acupuncture, associée ou non à la moxibustion, a fait l'objet de nombreuses études dans la prise en charge des femmes enceintes au cours de la grossesse et de l'accouchement. Certaines indications peuvent trouver un bénéfice à cette médecine complémentaire (douleurs pelviennes et douleurs dorsolombaires de la grossesse, nausées gravidiques), mais les essais sont discordants et plutôt négatifs pour les autres indications. Il n'en reste pas moins que l'acupuncture peut être d'un apport aidant et soutenant dans la prise en charge globale d'une patiente, en complément de la médecine traditionnelle. Son innocuité est un atout très attractif, à la fois pour les patientes et pour les médecins. Enfin, l'acupuncture s'inscrit dans la mouvance d'un retour à une prise en charge plus "physiologique", sollicitée par les patientes.

Bibliographie

1. SMITH CA *et al.* Does acupuncture have a place as an adjunct treatment during pregnancy? A review of randomized controlled trials and systematic reviews. *Birth*, 2009;36:246-253.
2. MATTHEWS A *et al.* Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;9:CD007575.
3. SMITH C *et al.* Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial. *Birth*, 2002;29:1-9.
4. KNIGHT B *et al.* Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2001;97:184-188.
5. LIDDLE SD, *et al.* Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;9:CD001139.
6. WEIDENBERG K *et al.* A prospective randomized study comparing acupuncture with physiotherapy for low-back and pelvic pain in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000;79:331-335.
7. ELDEN H *et al.* Effects of acupuncture and stabilizing exercises as adjunct to standard treatment in pregnant women with pelvic girdle pain: randomized single blind controlled trial. *BMJ*, 2005;330:761.
8. ELDEN H *et al.* Acupuncture as an adjunct to standard treatment for pelvic girdle pain in pregnant women: randomised double-blinded controlled trial comparing acupuncture with non-penetrating sham acupuncture. *BJOG*, 2008;115:1655-1668.
9. HANNAH ME *et al.* Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet*, 2000;356:1375-1383.
10. CARAYOL M *et al.* Changes in the rates of caesarean delivery before labour for breech presentation at term in France: 1972-2003. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007;132:20-26.
11. HOFMEYR GJ *et al.* External cephalic version for breech presentation at term. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;4:CD000083.
12. CARDINI F *et al.* A randomised controlled trial of moxibustion for breech presentation. *BJOG*, 2005;112:743-747.
13. CARDINI F *et al.* Moxibustion for correction of breech presentation: a randomised controlled trial. *JAMA*, 1998;280:1580-1584.
14. VAS J *et al.* Using moxibustion in primary healthcare to correct non-vertex presentation: a multicentre randomised controlled trial. *Acupunct Med*, 2013;31:31-38.
15. NERI I *et al.* Acupuncture plus moxibustion to resolve breech presentation: a randomized controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004;15:247-252.
16. COYLE ME *et al.* Cephalic version by moxibustion for breech presentation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;5:CD003928.
17. VAS J *et al.* Correction of nonvertex presentation with moxibustion: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2009;201:241-259.
18. COULON C *et al.* Version of breech fetuses by moxibustion with acupuncture: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2014;124:32-39.
19. SMITH CA *et al.* Acupuncture for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;8:CD002962.
20. SMITH CA *et al.* Acupuncture to induce labor: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol*, 2008;112:1067-1074.
21. PARK J *et al.* The safety of acupuncture during pregnancy: a systematic review. *Acupunct Med*, 2014;32:257-266.

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

Vaginose bactérienne et prématurité

RÉSUMÉ : L'association entre la vaginose bactérienne en début de grossesse et la survenue d'un accouchement prématuré est établie, mais les mécanismes physiopathologiques impliqués restent imparfaitement compris. Malgré l'association statistique entre vaginose bactérienne et complications obstétricales, le dépistage et le traitement des formes asymptomatiques pendant la grossesse n'ont pas prouvé leur efficacité dans une population à bas risque, et restent controversés dans une population à haut risque. Ces conclusions sont cependant limitées par l'hétérogénéité des outils diagnostiques dans les différentes études.



→ I. CHOUGRANI

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

La vaginose bactérienne se définit par un déséquilibre de la flore vaginale aux dépens des lactobacilles, normalement majoritaires. Il s'agit d'une pathologie fréquente qui serait même la première cause de vaginite, avant les mycoses. Sa prévalence pendant la grossesse varie entre 5 et 55 % selon l'origine géographique (entre 5 et 14 % en France) et serait plus importante en début de grossesse. L'association entre cette infection et la survenue de complications obstétricales telles que l'accouchement prématuré ou la fausse couche tardive est bien établie, mais l'intérêt des différentes stratégies de dépistage et de traitement reste controversé.

Critères diagnostiques

La vaginose bactérienne a été décrite pour la première fois en 1955 par Gardner et Dukes. Ces auteurs ont identifié *Gardnerella vaginalis* comme une bactérie associée à une pathologie comportant des pertes vaginales grises, homogènes, abondantes, adhérentes et malodorantes. Par la suite, l'équipe d'Amsel a proposé une définition reposant sur la présence d'au moins 3 des 4 critères suivants :

- pH vaginal supérieur à 4,5 ;

- aspect des sécrétions vaginales ;
- *sniff test* positif (odeur de poisson avarié après mise en contact des pertes vaginales avec l'hydroxyde de potassium à 10 %) ;
- présence d'au moins 20 % de *clue cells* (cellules épithéliales pavimenteuses tapissées par des petits bacilles) à l'examen microscopique direct.

Le caractère subjectif de ces critères et le fait que la vaginose bactérienne reste asymptomatique chez la majorité des patientes [1] ont conduit à la recherche d'outils diagnostiques complémentaires.

Actuellement, le score de Nugent est considéré comme l'examen de référence pour le diagnostic de la vaginose bactérienne. Ce score est fondé sur une évaluation semi-quantitative de trois morphotypes bactériens (correspondant à *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis* et *Mobiluncus spp.*) sur un examen microscopique d'un étalement de sécrétions vaginales après coloration de Gram. Ainsi, selon le rapport entre la densité en lactobacilles et celle des deux autres germes, on distingue trois groupes de flore vaginale (normale, intermédiaire et vaginose).

Le score de Nugent dispose d'une bonne reproductibilité inter-opérateur

pour des équipes expérimentées, et d'une bonne corrélation avec les critères d'Amsel pour le diagnostic de la vaginose bactérienne. Cependant, sa complexité et son manque de disponibilité ont imposé le développement de méthodes de diagnostic simplifiées. De plus, les performances du score de Nugent pour la caractérisation des flores vaginales intermédiaires, dont la signification est débattue (flore de transition ou flore hétérogène), restent limitées. Plus récemment, certains auteurs ont proposé l'utilisation de techniques de biologie moléculaire afin de mieux caractériser les déséquilibres de la flore vaginale.

Hypothèses physiopathologiques

Le mécanisme par lequel la vaginose bactérienne induirait un accouchement prématuré reste peu connu. L'hypothèse d'une dissémination ascendante depuis la flore génitale est le plus souvent évoquée. Celle-ci serait en rapport avec une immunité locale inadaptée, entraînant un défaut de production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à la vaginose bactérienne.

En outre, les bactéries de la vaginose bactérienne sont capables de produire des enzymes hydrolytiques de type glycosidases et protéases. Celles-ci induiraient la dégradation du mucus vaginal, favorisant ainsi la colonisation de l'épithélium vaginal et la pérennisation de la vaginose. Le mécanisme par lequel ces enzymes conduisent à la prématurité pourrait être expliqué par la modulation du système immunitaire local, impliquant un clivage des immunoglobulines de type IgA. Selon ces hypothèses, on pourrait individualiser deux groupes de pronostic différent face à la survenue d'une vaginose bactérienne pendant la grossesse, selon l'adéquation de la réponse immunitaire qu'elle générerait.

Par ailleurs, l'augmentation du risque de prématurité pourrait s'expliquer par la diminution de l'acide lactique vaginal en rapport avec la relative rareté de lactobacilles dans la vaginose bactérienne. En effet, l'acide lactique aurait un rôle dans la protection contre la propagation microbienne ascendante, par inhibition de métalloprotéinases matricielles fragilisant le mucus cervical (voire induisant directement une rupture des membranes amniotiques) [2].

Conséquences obstétricales de la vaginose bactérienne

L'association entre la vaginose bactérienne et la survenue de complications obstétricales (rupture prématurée des membranes, prématurité, chorioamnionite, naissance d'enfants de petit poids) est connue depuis deux décennies. Dans une méta-analyse portant sur 32 études, Leitich montrait, en 2007, que la vaginose bactérienne asymptomatique doublait le risque d'accouchement prématuré (*Odds ratio* [OR]: 2,16; IC 95 % : 1,56-3,00) et multipliait le risque de fausse couche tardive par 6 [3]. De plus, en cas de menace d'accouchement prématuré, les patientes porteuses d'une vaginose bactérienne ont deux fois plus de risques d'accoucher prématurément (OR: 2,38; IC 95 % : 1,02-5,58). Par ailleurs, le risque de prématurité est d'autant plus important quand le diagnostic de vaginose bactérienne est porté précocement pendant la grossesse, notamment avant 16 semaines d'aménorrhée.

Prévention de la prématurité

Le traitement de la vaginose bactérienne pendant la grossesse repose sur le métronidazole, par voie orale ou vaginale, et la clindamycine par voie orale, avec une efficacité bactériolo-

gique comparable dans la littérature [4]. En revanche, des études basées sur des techniques de biologie moléculaire indiquent que, parmi les bactéries impliquées dans les déséquilibres de la flore vaginale, une majorité serait plus sensible à la clindamycine. Par ailleurs, aucun effet tératogène n'a été retrouvé avec ces traitements [5].

L'histoire naturelle de la vaginose bactérienne chez la femme enceinte montre une résolution spontanée durant la grossesse dans environ 50 % des cas [6]. Ainsi, malgré le lien statistique entre vaginose bactérienne et prématurité, l'intérêt préventif du dépistage et du traitement potentiellement répété pendant la grossesse reste à prouver. Les premières études thérapeutiques, publiées il y a 20 ans, montraient que l'antibiothérapie orale permettait de réduire le taux de prématurité chez les patientes dépistées et traitées pour la vaginose bactérienne en début de grossesse [7, 8]. Cependant, les conclusions des méta-analyses qui ont suivi ont été plus réservées. En effet, ces études ne retrouvaient pas de bénéfice significatif en termes de réduction de la prématurité en population générale, et suggéraient un intérêt du dépistage et du traitement de la vaginose bactérienne pour un sous-groupe de patientes à haut risque d'accouchement prématuré [9, 10].

Ainsi, les différentes sociétés savantes, notamment en France, préconisent une stratégie de dépistage systématique des patientes à haut risque. Plus récemment, des méta-analyses ont mis en échec cette distinction entre groupes à haut et à bas risque, estimant que les données étaient encore insuffisantes pour préconiser un dépistage et un traitement des patientes asymptomatiques, quel que soit leur risque de prématurité [11, 12]. En revanche, ces données retrouvaient une diminution du risque de prématurité dans la population générale lorsque le dépistage incluait les flores vaginales intermédiaires [12].

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

L'ensemble de ces résultats doit être interprété avec précaution. Même si le bénéfice du dépistage et du traitement de la vaginose bactérienne est infirmé par les méta-analyses, les résultats d'études isolées plaident en faveur du dépistage des patientes à haut risque. En effet, les données des méta-analyses sont limitées par l'hétérogénéité des études retenues concernant les modalités de dépistage (terme, critères diagnostiques), les schémas thérapeutiques (début, durée et fréquence du traitement), la détermination du risque de prématurité (groupes ethniques, inclusion de facteurs de risque non infectieux).

Des investigations supplémentaires sont donc nécessaires pour améliorer le dépistage des déséquilibres de la flore vaginale associés à la prématurité et reconsidérer la prise en charge de la vaginose bactérienne. L'application récente de techniques de biologie moléculaire a permis d'identifier de nouvelles bactéries, comme *Atopobium vaginae* et BVAB (*Bacterial vaginosis-associated bacteria* ou bactérie associée à la vaginose bactérienne), et d'améliorer le diagnostic de la vaginose bactérienne. En effet, il a été démontré que l'utilisation de la PCR quantitative en temps réel présentait une sensibilité de 95 % et une spécificité de 99 % [13]. Par ailleurs, ces critères moléculaires permettent une meilleure caractérisation de la flore vaginale intermédiaire, dont le rôle dans l'augmentation du risque de prématurité chez les patientes à risque a été établi [14].

Conclusion

Le lien entre vaginose bactérienne et prématurité est établi. Mais les données de la littérature sont contradictoires quant aux bénéfices du dépistage et du traitement des patientes asymptomatiques pendant la grossesse. L'interprétation de ces données doit être

POINTS FORTS

- ➔ Le risque d'accouchement prématuré est multiplié par deux en cas de survenue de vaginose bactérienne pendant la grossesse.
- ➔ Le dépistage de la vaginose bactérienne asymptomatique chez les patientes à bas risque d'accouchement prématuré n'est pas recommandé.
- ➔ L'utilisation des techniques de biologie moléculaire devrait permettre de mieux comprendre le lien entre vaginose bactérienne et accouchement prématuré, afin de proposer des stratégies de dépistage pertinentes.

prudente et prendre en considération les nombreux biais méthodologiques en rapport avec la grande hétérogénéité des études. Des investigations supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les complications obstétricales en rapport avec les déséquilibres de la flore vaginale. Des essais reposant sur des techniques de biologie moléculaire sont en cours (PREMEVA, AUTOP), et devraient aider à évaluer l'intérêt du dépistage et du traitement de la vaginose bactérienne pendant la grossesse.

Bibliographie

1. KLEBANOFF MA *et al.* Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*, 2004;104:267-272.
2. WITKIN SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG*, 2015;122:213-218.
3. LETTICH H *et al.* Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007;21:375-390.
4. FIORILLI A *et al.* Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarbophil-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005;120:202-205.
5. LAZAR PA. Does oral metronidazole prevent preterm delivery in normal-risk pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis? *J Fam Pract*, 2000;49:495-496.
6. KLEBANOFF MA *et al.* Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;190:363-370.
7. McDONALD HM *et al.* Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1994;84:343-348.
8. HAUTH JC *et al.* Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*, 1995;333:1732-1736.
9. BROCKLEHURST P *et al.* Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000;CD000262.
10. Guise JM *et al.* Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med*, 2001;20(3 Suppl):62-72.
11. NYGREN P *et al.* Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2008;148:220-233.
12. BROCKLEHURST P *et al.* Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;CD000262.
13. MENARD JP *et al.* Molecular quantification of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae loads to predict bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*, 2008;47:33-43.
14. MENARD JP *et al.* High vaginal concentrations of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in women undergoing preterm labor. *Obstet Gynecol*, 2010;115:134-140.

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



CUMEG : Certificat Universitaire de Médecine Esthétique Génitale



Chères consœurs, Chers confrères,

Pour compléter la formation du DUTIC (DU de techniques d'injection et de comblement), nous vous proposons une formation diplômante sous la forme d'un Certificat universitaire unique en France et en Europe en Gynécologie esthétique plastique et en Restauration génitale chez la femme et chez l'homme : le CUMEG.

Déroulement : certificat sur deux journées : **Vendredi 25 et Samedi 26 novembre 2016** à la Faculté de médecine de Créteil (UPEC).

Objectif : découvrir et/ou parfaire les méthodes de restauration génitale chez l'homme et chez la femme grâce aux nouvelles techniques de chirurgie intime, gynécologique fonctionnelle, réparatrice et esthétique.

Propos : la chirurgie intime et la gynécologie esthétique sont en plein essor. Dans le monde actuel, les femmes et les hommes ont changé leur représentation de l'intime. La demande existe depuis longtemps, mais peu de praticiens y répondent par méconnaissance des enjeux, des indications, des techniques, des limites et des complications possibles. Loin d'un phénomène de mode, de nombreuses femmes souhaitent bénéficier de ces nouvelles méthodes de restauration génitale et les hommes désirent conserver une sexualité de qualité à tout âge.

Ces techniques touchent bien sûr les femmes jeunes dans un désir d'amélioration de leur sexualité et d'embellissement esthétique génital, mais aussi toutes les femmes souffrantes en *post-partum*, au cours d'une ménopause invalidante, ou dans les suites de cancer ou de chirurgie gynécologique. Les hommes demandeurs, quant à eux, souhaitent à la fois améliorer l'aspect esthétique mais aussi conserver leur puissance sexuelle.

Aujourd'hui, grâce à de nouvelles armes thérapeutiques telles que l'acide hyaluronique, la graisse, le PRP, les lasers, la radiofréquence, les LED et des actes chirurgicaux simples, de nombreuses solutions efficaces peuvent être proposées.

- Une équipe unique de spécialistes : gynécologues médicaux et chirurgicaux, plasticiens, urologues, sexologues, kinésithérapeutes, psychologues...
- Des orateurs de renom : Pr Bernard-Jean Paniel, Pr Pierre Mares, Pr René Yiou, Pr Jean-Paul Meningaud, Dr Barbara Hersant, Dr David Elia, Dr Gaoussou Touré, Dr Luc Benichou, Dr Nicolas Berreni, Dr Delphine Haddad, Mme Aurélie Blaugy, Dr Stéphane Bounan, Mme Catherine Blanc, Dr Laurent Benadiba...

Préprogramme et inscription* via le site : www.dutic.info (onglet CUMEG)

ou auprès du responsable de l'enseignement uniquement par e-mail :

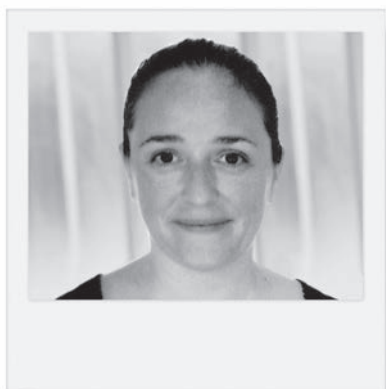
laurentbenadiba@orange.fr

* Le nombre de places étant limité, les préinscriptions sont ouvertes dès à présent auprès du Dr Laurent BENADIBA et uniquement par e-mail (joindre CV abrégé et une lettre de motivation).

Human papillomavirus : épidémiologie et vaccination

RÉSUMÉ : Les HPV (*Human Papilloma Virus*) sont responsables de 5 % des cancers. L'infection par les virus HPV se fait par contact cutanéomuqueux, dès les premiers rapports sexuels. Le risque cumulé d'infection génitale par un virus HPV est de 80 %. La persistance d'une infection par HPV peut entraîner la survenue d'une dysplasie cervicale. Lors d'une infection par HPV, le risque de développer un CIN 3 à 10 ans varie en fonction du type de HPV. Ce risque est de 17,2 % en cas de HPV 16, de 13,6 % en cas de HPV 18 et de 3 % en cas de test HPV positif, hors HPV 16 et HPV 18.

Les HPV 6 et 11 sont responsables de 90 % des lésions condylomateuses. Ces lésions extrêmement contagieuses se transmettent essentiellement par voie sexuelle. Le diagnostic est clinique. Bénignes, elles ont des conséquences souvent lourdes psychologiquement pour les patients, et les traitements sont généralement longs, contraignants, voire douloureux. Ces lésions peuvent être prévenues par la vaccination anti-HPV. La couverture vaccinale reste très faible en France, principalement en raison d'une médiatisation polémique du vaccin anti-HPV. Pourtant, dans des pays où un programme scolaire de vaccination a été adopté (Australie, Grande-Bretagne), une diminution de la prévalence des CIN 2-3 a été observée.



→ D. HÉQUET

Service de chirurgie oncologique,
Centre René Huguenin – Institut
Curie, PARIS.

Plus de 180 papillomavirus humains (HPV, *Human Papilloma Virus*) ont été identifiés, et environ 40 d'entre eux concernent la sphère génitale. Jusqu'à 5 % de l'ensemble des cancers chez l'Homme sont liés à une infection par un virus HPV.

Les HPV sont dits à haut risque, ou oncogènes, lorsqu'ils sont capables d'induire des lésions de haut grade susceptibles d'évoluer vers un cancer invasif. Les HPV dits à bas risque, ou non oncogènes, peuvent induire des lésions bénignes telles que des condylomes acuminés, ainsi que des dysplasies cervicales (CIN, *Cervical Intraepithelial Neoplasia*). La vaccination anti-HPV a été introduite en France en 2007. La couverture vaccinale est cependant toujours très faible, malgré les recommandations des autorités sanitaires françaises.

HPV oncogènes et non oncogènes

1. Structure des virus HPV

Les virus HPV sont des virus à ADN circulaire, contenant environ 8 000 paires de bases (*fig. 1*). Leur génome comporte les gènes E1 à E7 qui codent pour la réplication et la transcription de l'ADN (E1, E2), l'amplification du génome viral dans les couches supérieures de l'épithélium (E3, E4, E5), et la prolifération cellulaire et l'immortalisation (E6, E7). Les gènes L1 et L2 codent pour des protéines de structure composant la capsid. Les protéines de réplication sont exprimées au niveau de la partie basale de l'épithélium, dans des cellules en division, alors que les protéines de la capsid sont exprimées tardivement dans les couches superficielles de l'épithélium.

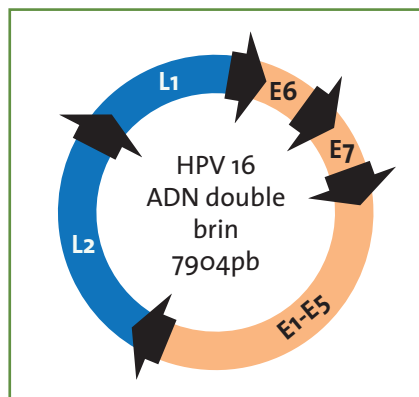


FIG. 1 : Structure des papillomavirus humains.

2. Histoire naturelle de l'infection par les virus HPV

L'infection par les virus HPV se fait par contact cutané-muqueux, dès les premiers rapports sexuels. Le risque cumulé d'infection génitale par un virus HPV est de 80 %. Les méthodes de prévention des infections sexuellement transmissibles, telles que l'utilisation de préservatifs, sont inefficaces pour les virus HPV, puisqu'un simple contact cutané suffit à la transmission.

Une clairance spontanée du virus HPV survient 10 à 14 mois suivant l'infection (fig. 2), dans environ 80 % des cas [1]. La clairance dépend du type de HPV, de l'âge et du statut immunitaire. Lorsque le virus persiste dans l'épithélium, il peut entraîner des néoplasies intraépithéliales de bas grade. Ces lésions peuvent évoluer en lésions de haut grade, voire en cancer, dans un temps plus ou moins long et dépendant de la charge virale, du statut immunitaire ou d'autres facteurs comme le tabagisme.

3. Lésions précancéreuses : les dysplasies cervicales ou néoplasies intraépithéliales (CIN)

La persistance d'une infection par HPV peut entraîner la survenue d'une dysplasie cervicale. Il existe 3 stades de CIN. Le CIN 1 correspond à une

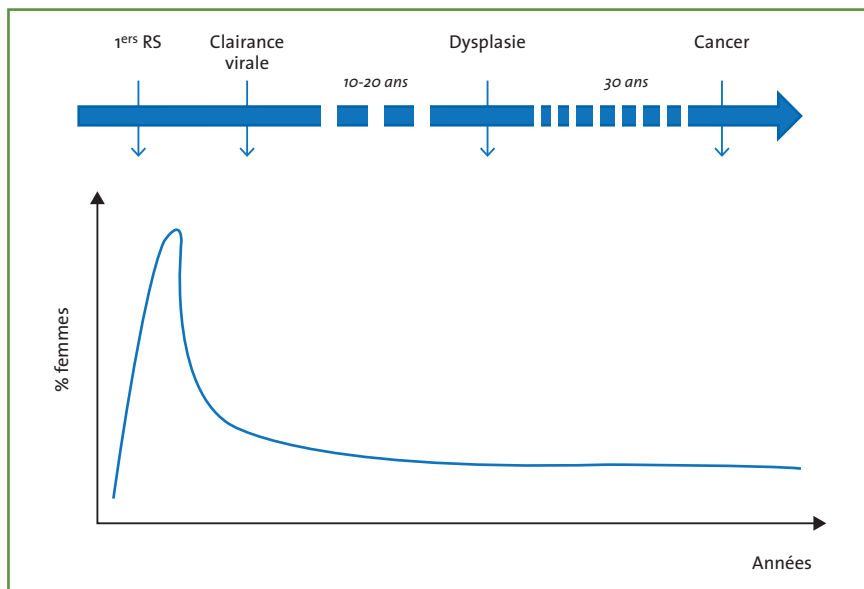


FIG. 2 : Histoire naturelle de l'infection par HPV.

dysplasie de bas grade et concerne le tiers inférieur de l'épithélium cervical. La dysplasie progresse ensuite vers la superficie (CIN 2) jusqu'à concerner tout l'épithélium (CIN 3). Lors d'une infection par HPV, le risque de développer un CIN 3 à 10 ans varie en fonction du type de HPV. Ce risque est de 17,2 % en cas de HPV 16, de 13,6 % en cas de HPV 18 et de 3 % en cas de test HPV positif, hors HPV 16 et HPV 18 [2].

4. Cancer du col utérin

En 2012, 3 028 nouveaux cas de cancer du col utérin ont été recensés en France. Ce cancer est la 2^e cause de décès par cancer chez la femme, avec 1 102 décès en 2012 (données de l'INCa, <http://lesdonnees.e-cancer.fr>). Les infections par HPV oncogènes sont responsables d'environ 95 % des cancers du col utérin. Une quinzaine de virus HPV sont oncogènes. Les HPV 16 et 18 entraînent à eux seuls plus de 65 % des cancers du col [3].

Les virus HPV sont également responsables de 80 % des cancers de l'anus, de 60 % des cancers du vagin, de 40 %

des cancers de la vulve, de 40 % des cancers du pénis et de 60 % de cancers ORL, tels que ceux de la langue ou des amygdales [4].

5. Lésions bénignes : les condylomes

Les condylomes sont des tumeurs bénignes de l'épithélium malpighien et peuvent être localisés au niveau de la vulve, du vagin, du col utérin, de l'urètre, ou sur l'ensemble du périnée ou de la région anale. Les HPV 6 et 11 sont responsables de 90 % des lésions condylomateuses. Ces lésions extrêmement contagieuses se transmettent essentiellement par voie sexuelle. Les condylomes peuvent régresser spontanément dans 20 à 30 % des cas.

Vaccination anti-HPV

1. Les différents types de vaccins

Les vaccins anti-HPV sont des *virus-like-particle*, dépourvus d'ADN viral, obtenus à partir de protéines de capside L1. Deux vaccins existent sur le marché :

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

– Gardasil (Sanofi Pasteur MSD) est un vaccin quadrivalent dirigé contre les HPV oncogènes 16 et 18 et les HPV non oncogènes 6 et 11. Gardasil a eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 20/06/2006 en France, et l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) le 16/10/2009 aux États-Unis;

– Cervarix (GlaxoSmithKline) est un vaccin bivalent dirigé contre les HPV 16 et 18. Cervarix a eu l'AMM le 20/09/2007 en France et l'autorisation de la FDA le 08/06/2006 aux États-Unis.

2. La polémique

En 2007, le décès de cause inconnue de 2 jeunes femmes de 18 et 19 ans en Allemagne et en Autriche, moins d'un mois après avoir été vaccinées par Gardasil, entraîne un signalement par l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) et, en France, une saisine, par la ministre de la Santé, de la Commission spécialisée de la sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique (HCSP). L'avis du 01/02/2008 conclut à l'absence de lien de causalité entre la vaccination et les décès, et au maintien des recommandations en vigueur concernant la vaccination en France.

En octobre 2013, une plainte est déposée contre le Gardasil et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par une jeune fille atteinte de sclérose en plaques et vaccinée peu avant par Gardasil. En avril 2014, 32 nouvelles plaintes sont enregistrées contre Sanofi Pasteur MSD et l'ANSM.

3. Sécurité vaccinale : les données

Plus de 170 millions de doses de vaccin anti-HPV ont été délivrées dans le monde, dont plus de 6 millions en France. À ce jour, aucun lien de causalité n'a été établi entre la vaccination anti-HPV et la survenue de maladie auto-immune (MAI). L'ANSM a rendu

publics les résultats d'une étude sur les données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) dans le rapport du HCSP du 21/10/2011. Une cohorte de jeunes filles nées entre 1983 et 1996 a été constituée et suivie pendant 3 ans. Au total 1 774 622 jeunes filles âgées de 11 à 15 ans ont été incluses dans l'étude, et 33,8 % d'entre elles ont reçu au moins une dose de vaccin. 1 103 mises en affection longue durée (ALD) pour MAI ont été recensées, avec un taux d'incidence de 2,01/10 000 patients/année chez les jeunes filles vaccinées versus 2,09/10 000 patients/année chez les non-vaccinées (HR = 1,08 [0,91-1,29]).

De nombreuses études internationales et suivis de cohortes concluent également en l'absence de causalité démontrée entre la vaccination et la survenue de MAI (*Centers for Disease Control and Prevention*, États-Unis; base *Kaiser Permanente* de Californie; FDA; base de pharmacovigilance britannique; plan de gestion des risques mis en place par l'ANSM et l'EMA). Plus de 15 rapports et avis du HCSP ont été publiés sur la vaccination HPV (disponibles sur hccsp.fr).

4. Les recommandations

Les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans constituent la population cible de la vaccination, avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 19 ans (avis du HCSP du 28/09/2012). Le schéma vaccinal recommandé est de 2 doses espacées de 6 mois (avis des 20/02/2014 et 28/03/2014). Le dépistage par frotis cervico-utérin (FCU) est toujours recommandé et nécessaire. En effet, la vaccination est dirigée contre les HPV 16 et 18, responsables de plus de 65 % des cancers du col. Il convient donc de dépister les lésions précancéreuses liées aux autres HPV par la réalisation d'un FCU tous les 3 ans chez les femmes âgées de 25 à 65 ans.

5. Efficacité de la vaccination

Nous disposons de données d'efficacité de la vaccination HPV en conditions réelles d'utilisation. La prévalence de l'infection par HPV a diminué entre les périodes pré et post-introduction de la vaccination dans plusieurs pays [5-10]. Ainsi, en Australie, où la couverture vaccinale est supérieure à 70 % grâce à un programme de vaccination en milieu scolaire (vaccin quadrivalent, 3 doses), la prévalence du HPV a diminué de 28,7 % à 6,7 % chez les femmes de 18 à 24 ans. Aux États-Unis, le programme de vaccination en milieu scolaire concernait les jeunes filles de 13 à 17 ans (vaccin quadrivalent, 3 doses), permettant une diminution de la prévalence des HPV de 11,5 % à 5,1 % chez les jeunes filles de 14 à 19 ans. Des résultats similaires sont également retrouvés au Royaume-Uni, où la couverture vaccinale atteint 80 %, avec le vaccin bivalent (3 doses).

Les résultats les plus intéressants concernent la diminution de la prévalence des CIN 2-CIN 3 depuis l'introduction de la vaccination. En Australie, le taux de CIN 2-CIN 3 dépisté en 2011 dans une cohorte de plus de 39 000 jeunes filles vaccinées en 2007 (alors âgées de 12 à 17 ans) était inférieur à celui observé chez les non-vaccinées (HR = 0,72, IC 95 % : 0,58-0,91, $p > 0,05$). L'efficacité vaccinale vis-à-vis des CIN 2-CIN 3 pour un schéma complet, ajustée sur l'âge, le statut socio-économique et la résidence dans des régions reculées (*Australian Standard Geographic Classification*, ASGC) est estimée à 47,5 % (IC 95 % : 22,7-64,4) [11]. Toujours en Australie, dans une étude cas-témoin sur registre régional, l'efficacité vaccinale, ajustée sur le niveau socio-économique, l'éloignement, l'âge et la durée de suivi, est estimée à 46 % (IC 95 % : 33-57) pour la prévention des CIN 2-CIN 3 avec un schéma complet de 3 doses de vaccin quadrivalent [12].

Une immunité de groupe a également été démontrée. En effet, la prévalence du HPV chez les jeunes filles non vaccinées depuis l'introduction de la vaccination est en baisse en Australie (*odds ratio* [OR] 0,42; IC 95 % : 0,19-0,93) [5], en Angleterre [9] et aux États-Unis [13]. Des résultats similaires sont retrouvés pour la prévalence des condylomes. En Australie toujours, le taux de condylomes chez les hommes hétérosexuels de moins de 30 ans a diminué de 12,1 à 2,2 % entre 2007 et 2011, soit depuis l'introduction de la vaccination anti-HPV (vaccin quadrivalent). Les hommes n'étant pas la population cible de la vaccination, ils ont bénéficié d'une immunité de groupe grâce à la baisse de l'infection par HPV dans la population générale [5]. Des résultats similaires ont été observés en Angleterre [9] et aux États-Unis [13].

Perspectives

La couverture vaccinale en France est insuffisante du fait d'une réticence des Français à la vaccination et de la médiatisation polémique du vaccin HPV.

Ainsi, le plan cancer 2014-2019 présente des objectifs relatifs à la vaccination anti-HPV :

- renforcer la communication auprès des jeunes filles et des parents ;
- mobiliser les professionnels de santé ;
- diversifier les structures donnant un accès gratuit à la vaccination ;

– promouvoir des études sur l'acceptabilité de la vaccination des jeunes filles en milieu scolaire.

Le dernier rapport du HCSP de juillet 2014 recommande :

- La généralisation rapide de la mise en place du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sur le territoire national.

- La mise en place de modalités d'administration de la vaccination permettant d'atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles, indépendamment de leur niveau social :

- l'adjonction d'une offre vaccinale en milieu scolaire (telle que le Royaume-Uni et l'Australie l'ont mise en place) permettrait d'atteindre cet objectif ;

- l'abaissement de l'âge de la vaccination de 11 ans à 9 ans pourrait être recommandé si cette mesure était susceptible de favoriser la mise en place d'un tel programme (ce type de modalité est appliqué avec succès au Québec).

Bibliographie

1. WOODMAN CB *et al.* The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*, 2007;7:11-22.
2. KHAN MJ, CASTLE PE, LORINCZ AT *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*, 2005;97: 1072-1079.
3. ARBYN M *et al.* Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*, 2011;22:2675-2686.
4. PARKIN DM *et al.* Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006;24 Suppl 3: S3/11-25.

5. TABRIZI SN *et al.* Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*, 2012;206:1645-1651.
6. KAHN JA *et al.* Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics*, 2012;130:e249-256.
7. CUMMINGS T *et al.* Reduction of HPV infections through vaccination among at-risk urban adolescents. *Vaccine*, 2012;30:5496-5499.
8. MARKOWITZ LE *et al.* Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis*, 2013;208:385-393.
9. MESHER D *et al.* Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*, 2013;32:26-32.
10. DELERÉ Y *et al.* Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*, 2014;14:87.
11. GERTIG DM *et al.* Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.
12. CROWE E *et al.* Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*, 2014;348:g1458.
13. BAUER HM *et al.* Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health*, 2012;102:833-835.

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

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Comparaison entre l'application locale d'acide hyaluronique et d'estrogène dans le traitement de l'atrophie vaginale chez les femmes ménopausées : un article contrôlé randomisé

JOKAR A, DAVARI T, ASADI N, AHMADI F, FORUHARI S. *Int J Community Based Nurs Midwifery*, 2016;4:69-78.

La ménopause est responsable de nombreuses modifications somatiques et psychologiques. La sécheresse vaginale liée à la chute hormonale (celle des estrogènes notamment) en fait partie. Elle a un impact direct sur la vie sexuelle des femmes et ne peut se résoudre sans traitement. On estime que 10 à 40 % des femmes ménopausées ont besoin d'un traitement mais que seulement 25 % en bénéficieront.

Deux types de traitement peuvent être proposés : hormonal et non hormonal. Le traitement hormonal local n'est pas dénué de complications : une étude de 2004 montrait un effet direct sur l'hyperplasie et l'hypertrophie endométriale. Concernant ce type de traitement, on observe davantage d'effets secondaires lorsqu'il se présente sous la forme d'une crème à appliquer que lorsqu'il s'agit d'un anneau ou d'un ovule, probablement en raison d'une application excessive.

L'acide hyaluronique est un polysaccharide naturel présent en grandes quantités dans la peau ou le cartilage. Compte tenu de sa remarquable capacité à piéger les molécules d'eau, il joue un rôle essentiel dans l'équilibre hydrique cutané, notamment en cas d'inflammation. Dans cette étude, les effets d'une crème contenant 0,625 mg d'estrogènes conjugués *versus* une crème à l'acide hyaluronique ont été comparés dans le cadre du traitement de l'atrophie vaginale chez les femmes ménopausées.

Matériels et méthodes

56 patientes ont été incluses (28 dans chaque bras) sur une durée de 6 mois. Les critères d'inclusion étaient les suivants : femmes mariées et ménopausées, souffrant d'une sécheresse vaginale modérée à sévère, avec une épaisseur endométriale ne dépassant pas 5 mm à l'échographie pelvienne effectuée par voie vaginale.

Le premier groupe de patientes (groupe A) devait appliquer la crème à base d'estrogènes conjugués tous les soirs avant le coucher pendant 2 semaines, puis 2 fois par semaine pendant 6 semaines. Les patientes du groupe B appliquaient, quant à elles, la crème à base d'acide hyaluronique chaque soir, avant le coucher, pendant 8 semaines.

L'étude comparait les symptômes de l'atrophie vaginale – sécheresse, démangeaisons, dyspareunie et incontinence urinaire (d'effort et urgenturiques) – avant et après traitement. La sévérité de chaque signe d'atrophie était évaluée selon l'échelle visuelle analogique (EVA), avant et après l'intervention, sur la base de 4 points : 0 = asymptomatique ; 1 = léger (score de 1 à 3) ; 2 = modéré (score de 4 à 6) ; 3 = sévère (score de 7 à 10).

Afin d'évaluer la maturation cellulaire, les cellules vaginales étaient analysées par un seul anatomopathologiste. Le pH vaginal était mesuré avant et après l'intervention grâce à une bandelette intra-vaginale.

Résultats

Les groupes A et B étaient parfaitement comparables. On observe une différence significative avant et après traitement dans les deux groupes ($p < 0,001$) concernant la sécheresse vaginale, les démangeaisons et les dyspareunies. Le soulagement post-traitement de la sécheresse vaginale ($p < 0,05$) et de l'incontinence urinaire ($p < 0,05$) semble plus important dans le groupe acide hyaluronique.

Par ailleurs, l'analyse du score composite des symptômes d'atrophie vaginale a montré une réduction significativement plus importante dans le groupe acide hyaluronique ($p < 0,001$) que dans le groupe estrogènes. La maturation cellulaire était significativement meilleure ($p < 0,05$) dans les deux groupes après traitement.

Enfin, le pH vaginal était moins acide dans les deux groupes après traitement ($p < 0,001$), sans qu'il y ait toutefois de différence significative. Des résultats similaires à ceux observés dans cette étude et montrant une supériorité de l'acide hyaluronique *versus* les estrogènes locaux sont retrouvés dans d'autres séries.

Conclusion

Cette étude a montré que l'acide hyaluronique obtenait de meilleurs résultats sur certains symptômes tels que l'incontinence urinaire, la maturation cellulaire et la sécheresse vaginale, comparé à l'application locale d'estrogènes. Ce traitement pourrait donc être une alternative intéressante dans le traitement de l'atrophie vaginale chez les femmes présentant une contre-indication médicale aux estrogènes.

G. DRAY

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Toute l'équipe de *Réalités* en Gynécologie-Obstétrique vous souhaite de très bonnes vacances

© Leonid and Anna Dedukh/shutterstock.com

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 :

nitrate de sertaconazole

MONAZOL®

Ovule : Traitement local des infections à *Candida* de la muqueuse vaginale.⁽¹⁾

Crème : Traitement local des infections cutané-muqueuses à *Candida* et dermatophytes. Traitement des intertrigos sous-mammaires, génitocururaux, anaux, périanaux, autres intertrigos, perlèche, vulvite, balanite. Dermatophyties cutanées.⁽²⁾

Candidoses : en l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'une levure (*Candida...*) sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.^(1, 2)



1 ovule monodose
le soir au coucher



1 application par jour

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Monazol 300mg ovule
(2) Résumé des Caractéristiques du Produit Monazol 2% crème

Pour une information complète, se reporter aux RCP de Monazol® disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

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

santé de la femme

TEVA
laboratoires