

# réalités

n° 225

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE



**Vulvites de la petite fille : conduite à tenir ?**

**Quoi de neuf pour les tests de fertilité féminins en 2025 ?**

**Contraception et auto-immunité**

**Contraception et prédispositions génétiques  
au risque de cancer du sein ou de l'ovaire**

**Le Syndrome de Lynch et le gynécologue**



## 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, Dr C. Delcour

## DIRECTEUR DES PUBLICATIONS

T. Klein

## DIRECTEUR DES RÉDACTIONS

Dr C. Reitz

## DIRECTEUR DES RÉDACTIONS ADJOINT

Dr M.-S. Dilhuydy

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A.-L. Languille, A. Oudry

## RÉDACTEURS GRAPHISTES

B. Gattegno, M. Perazzi

## MAQUETTISTE

D. Plaisance

## DIRECTRICE COMMERCIALE

D. Chargy

## RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

est éditée par Performances Médicales  
65, rue d'Aguesseau  
92100 Boulogne-Billancourt  
Tél. 01 47 00 67 14  
E-mail : info@performances-medicales.com

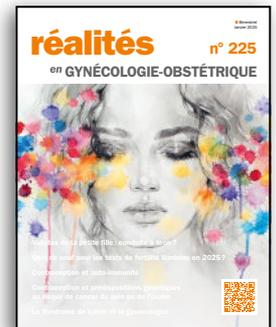
## IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont  
88100 Saint-Dié-des-Vosges  
Commission Paritaire : 0327 T 81367  
ISSN : 1264-8809  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2025

## Sommaire

Janvier 2025

n° 225



## ÉDITORIAUX

**3** **Écrivons un nouveau chapitre  
dans l'histoire de Réalités en  
Gynécologie-Obstétrique**  
T. KLEIN, C. REITZ, M.-S. DILHUYDY

**4** **Chères lectrices, chers lecteurs**  
O. SIBONY

## VULVE

**5** **Vulvites de la petite fille :  
conduite à tenir ?**  
C. DELCOUR

## FERTILITÉ

**9** **Quoi de neuf pour les tests  
de fertilité féminins en 2025 ?**  
N. MASSIN

## CONTRACEPTION

**13** **Contraception et auto-immunité**  
C. GRAS, N. CHABBERT-BUFFET

**20** **Contraception et prédispositions  
génétiques au risque de cancer  
du sein ou de l'ovaire**  
M. REBOTIER, C. ROUSSET-JABLONSKI

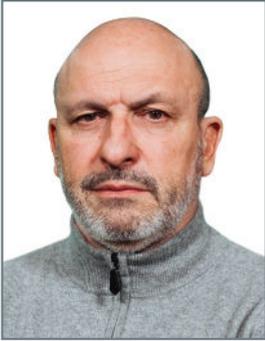
## CANCÉROLOGIE

**26** **Le Syndrome de Lynch  
et le gynécologue**  
J. ROBBE, J. MORETTA, C. NOGUÈS

Un bulletin d'abonnement est en page 8.

Image de couverture :  
©Anna Ismagilova@shutterstock.com

## Éditorial



**T. KLEIN**  
Directeur des publications



**C. REITZ**  
Directeur des rédactions



**M.-S. DILHUUDY**  
Directeur des rédactions adjoint

# Écrivons un nouveau chapitre dans l'histoire de *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*

L'histoire de *Réalités en Gynécologie-Obstétrique* et de *Performances Médicales*, la société éditrice, est avant tout celle d'une vision, portée par **Richard Niddam**, cardiologue de formation, qui a su conjuguer expertise médicale et excellence éditoriale. Fondée en 1990, *Performances Médicales* s'est rapidement imposée comme un acteur clé dans la presse et la communication médicales.

Avec la création de huit revues spécialisées couvrant un large éventail de disciplines médicales, Richard Niddam et son équipe ont offert aux professionnels de santé des outils précieux pour enrichir leur pratique. Performances Médicales, c'est aussi l'organisation de congrès devenus incontournables dans des domaines comme la dermatologie et la pédiatrie, mais également le développement de contenus innovants, tels que des podcasts et des webinaires.

En 2024, un nouveau chapitre s'est ouvert avec l'intégration de Performances Médicales au sein des éditions Santor, premier éditeur de presse médicale indépendant 100 % digital. **Santor Édition**, sous la direction de **Thierry Klein**, est à l'origine de *mediscoop.net*, une plateforme de référence qui, depuis 1998, fédère une communauté de plus de 220 000 professionnels de santé francophones. Ce réseau regroupe 13 sites spécialisés, couvrant des domaines aussi variés que la rhumatologie, l'oncologie, l'hématologie, la cardiologie ou encore la neurologie.

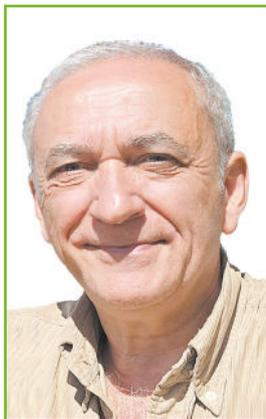
Ce rapprochement entre Performances Médicales et Santor n'est pas simplement un passage de témoin, mais bien une évolution naturelle dans un secteur en perpétuelle transformation. Cette dynamique a été illustrée en novembre dernier avec le lancement d'une nouvelle revue, *Réalités Thérapeutiques en Oncologie*, qui témoigne de notre engagement continu à proposer des contenus de qualité.

Notre équipe s'inscrit pleinement dans cette ambition. Sous l'impulsion de Thierry Klein, directeur des publications, Performances Médicales et Santor poursuivent leur mission d'innovation éditoriale. Les Drs **Caroline Reitz**, directeur des rédactions, et **Marie-Sarah Dilhuudy**, directeur des rédactions adjoint, apportent leurs expertises complémentaires pour insuffler une nouvelle dynamique et garantir la qualité scientifique des contenus. Avec vous, nous allons écrire un nouveau chapitre dans l'histoire de *Réalités en Gynécologie-Obstétrique* pour proposer des solutions éditoriales en phase avec l'évolution de la pratique médicale.

T. KLEIN, C. REITZ, M.-S. DILHUUDY

## Éditorial

# Chères lectrices, chers lecteurs,



**O. SIBONY**

Service Gynécologie obstétrique,  
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

**D**epuis presque 30 ans que je suis rédacteur en chef de *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, j'ai essayé de vous offrir, dans chaque numéro, des dossiers, des articles, des mises au point qui ont suivi l'actualité de notre spécialité. De nombreux progrès ont marqué cette période, d'autres sont en émergence. Le Dr Clémence Delcour va désormais prendre le relais. Son parcours professionnel et son dynamisme sont autant d'atouts qui, j'en suis persuadé, pérenniseront la qualité et le succès de *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*.

Le numéro de janvier aborde des sujets variés. **Les vulvites de la petite fille**, assez peu connues, entraînant des prises en charge parfois inadaptées, sont traitées par le Dr Delcour, responsable de la gynécologie infantile à l'hôpital Robert-Debré. Elle nous explique très clairement la prise en charge optimale à adopter. Le Pr Nathalie Massin fait ensuite le point sur **les tests de fertilité féminine** qui permettent aujourd'hui son évaluation et sa gestion. Le Pr Massin nous détaille les principales innovations dans ce domaine. **Les maladies auto-immunes** concernent 10 % de la population et une majorité de femmes. Le Dr Gras, passe en revue les différentes **contraceptions** à conseiller à ces patientes et nous propose un algorithme décisionnel qui profitera à tous. Toujours dans le champ de la contraception, le Dr Marine Rebotier, traite du problème des **patientes porteuses d'une mutation BRCA**. Même si les données sont encore insuffisantes, il nous a semblé important de pouvoir évaluer les risques et bénéfices induits par la contraception chez ces patientes. Le Dr Julie Robbe, oncogénéticienne, conclue ce numéro par un article intitulé, **le syndrome de Lynch et le gynécologue**. Les femmes qui en sont porteuses sont prédisposées aux tumeurs endométriales et ovariennes. Un point sur le sujet nous a paru essentiel.

Je souhaite donc la bienvenue à Clémence Delcour et je vous adresse, à toutes et tous, mes meilleurs vœux pour 2025.

Bonne lecture !

## Vulve

# Vulvites de la petite fille : conduite à tenir ?

**RÉSUMÉ :** La vulvite est une affection fréquente chez la petite fille, mais sa prévalence est cependant inconnue [1]. Elle survient en général entre 3 et 6 ans [2], chez des petites filles en cours d'autonomisation concernant la propreté, et disparaît spontanément vers l'âge de 8 ans. Il s'agit dans la quasi-totalité des cas de vulvites irritatives qui sont traitées par des règles d'hygiène simples. Il est alors indispensable d'expliquer à la famille que les vulvites peuvent récidiver en cas de relâchement des règles d'hygiène. La connaissance de la physiologie vulvaire de la jeune enfant est indispensable pour éviter de proposer des traitements inadaptés qui aggravent ou entretiennent la situation. Les autres causes de vulvite sont beaucoup plus rares et très faciles à distinguer cliniquement.



**C. DELCOUR**

Service de chirurgie gynécologie-obstétrique,  
Hôpital Robert Debré, PARIS.

### L'histoire d'une errance thérapeutique trop fréquente

La physiologie vulvaire de la petite fille est souvent mal connue, conduisant à des prises en charge parfois inadaptées, voire traumatisantes, et à une errance thérapeutique [3].

La vulvite correspond dans la quasi-totalité des cas à un phénomène inflammatoire local dans un contexte d'hygiène insuffisante chez des petites filles âgées de 3 à 6 ans en cours d'autonomisation sur la propreté. À l'interrogatoire, ce sont souvent des petites filles qui ont une hygiène mictionnelle incorrecte : elles se retiennent pour uriner, ne s'essuient pas correctement après être allées aux toilettes et se retrouvent fréquemment avec des sous-vêtements souillés d'urine. Ces différents facteurs sont responsables d'une irritation locale qui est favorisée par les particularités anatomiques de cet âge : l'absence de pilosité, des petites et grandes lèvres fines qui ne recouvrent pas l'*introitus* et une faible distance ano-rectale [4].

La vulvite survient chez les jeunes filles en âge prépubère, c'est-à-dire en l'absence d'imprégnation œstrogénique.

L'absence d'œstrogène ne permet pas le développement des lactobacilles responsables de l'acidification du pH vaginal [5]. Ainsi, le pH vaginal de la petite fille est plutôt alcalin, aux alentours de 7, et la flore vaginale est composée essentiellement de streptocoques, staphylocoques, corynébactéries, entérobactéries et des germes de la flore cutanée vulvaire. Cette alcalinisation est donc très défavorable au développement des candidoses, et celles-ci ne surviennent que dans des contextes particuliers d'immunodépression ou de diabète très déséquilibré chez la petite fille [6].

On retrouve fréquemment à l'interrogatoire de ces petites filles des facteurs irritants favorisant l'inflammation locale : l'utilisation de soins d'hygiène destinés à l'adulte ou de lingettes, l'application de traitement antifongique, corticoïde ou autres topiques inadaptés et entretenant voire aggravant l'irritation [7].

### Les manifestations cliniques

Les douleurs sont au premier plan de la symptomatologie, avec des brûlures majorées par les mictions ou lors de la toilette. Parfois, les enfants peuvent

## Vulve

### POINTS FORTS

- La vulvite est une maladie irritative locale et n'est que très exceptionnellement d'origine infectieuse.
- La réalisation d'un prélèvement local, vaginal ou vulvaire est inutile et souvent traumatisante pour la petite fille.
- La prise en charge de la vulvite repose sur des règles d'hygiène simples et les crèmes antifongiques n'ont aucune place dans le traitement de la vulvite de la petite fille.
- La récurrence est fréquente en cas de relâchement des efforts d'hygiène et la famille doit être prévenue de ce caractère récidivant.

également se plaindre de prurit justifiant la recherche d'une oxyurose associée ou d'un lichen scléreux sous-jacent.

Cliniquement, on note une rougeur localisée et isolée. Il est possible d'observer du smegma (pertes sèches correspondant à des cellules desquamées et/ou des résidus urinaires), voire des traces de selles dans les plis interlabiaux et/ou périnéaux.

#### Quel(s) examen(s) complémentaire(s) nécessaire(s) ?

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour le diagnostic ou le traitement de la vulvite. La réalisation d'un prélèvement vaginal ou vulvaire **ne doit pas être proposée** pour la prise en charge diagnostique de la vulvite, car il s'agit d'un acte traumatisant dont l'interprétation est complexe et l'intérêt extrêmement limité dans ce contexte de lésion irritative.

La seule situation exceptionnelle dans laquelle un prélèvement local peut se justifier est la suspicion de vulvite streptococcique (cf. ci-dessous). Le prélèvement concernera alors la vulve et ne doit en aucun cas être réalisé en intravaginal.

#### Le traitement de la vulvite irritative

Le traitement repose essentiellement sur une éviction des facteurs favorisants et sur la mise en place de règles d'hygiène [8]. Il est alors important d'expliquer à la famille que la vulvite peut récidiver au moindre relâchement des efforts d'hygiène. Les règles d'hygiène consistent à éviter la macération, de la même manière que les conseils donnés pour un érythème fessier par exemple. Concernant la toilette intime, il est important de rappeler aux parents que les produits dédiés à la toilette intime de la femme adulte ne sont pas adaptés. Les lingettes et autres traitements locaux peuvent également entretenir l'irritation et sont donc à proscrire. De la même manière, l'utilisation d'un gant de toilette n'est pas recommandée. Une toilette intime quotidienne à main nue avec un savon neutre est à privilégier. Le rinçage doit être minutieux ainsi que le séchage. En cas d'irritation avec des douleurs importantes, il faut proposer de tamponner, voire de sécher avec un sèche-cheveux et de l'air froid.

Afin de prévenir la macération, les vêtements en coton sont à préférer et il faut éviter autant que possible les vêtements serrés. Les règles d'hygiène urinaire sont également à rappeler : ne pas se retenir

d'aller aux toilettes, bien s'essuyer d'avant en arrière et changer rapidement les sous-vêtements s'ils sont souillés.

En cas d'irritation aiguë très douloureuse, il est possible d'utiliser ponctuellement une crème cicatrisante locale (dexpanthénol, acide hyaluronique, oxyde de zinc, etc.), mais le principe du traitement est d'éviter autant que possible l'application de topique et de laisser la vulve au sec.

En cas de vulvites répétées et/ou de point d'appel, il est également possible de traiter une oxyurose chez tous les membres de la famille avec deux doses de flubendazole espacées de 10 jours.

#### Cas particuliers

##### 1. Vulvite streptococcique

Les streptocoques bêta hémolytiques du groupe A peuvent exceptionnellement être responsables de vulvite bactérienne (**fig. 1**). Le diagnostic est alors facilement posé sur l'examen clinique avec un érythème rouge vif, intense et bien limité. Il est alors possible de réaliser un test de détection rapide du streptocoque



**Fig. 1 :** Aspect typique de vulvite streptococcique. Vulve présentant un érythème vernissé bien limité et squames périphériques. Image extraite de l'article de Larquey *et al.*, 2018 [9].

en cas de doute diagnostique. Le traitement repose sur une antibiothérapie par amoxicilline à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours [9].

## 2. Lichen scléreux vulvaire

Le lichen scléreux vulvaire (**fig. 2**) est une dermatose inflammatoire chronique qui survient particulièrement chez les petites filles et à la ménopause, dans un contexte d'absence d'imprégnation œstrogénique [10]. Cette entité souvent méconnue induit un retard diagnostique important, responsable de complication ou de difficultés thérapeutiques.

La symptomatologie peut se rapprocher de celle de la vulvite irritative, avec des douleurs, des brûlures, un prurit et de fréquents troubles sphinctériens.

Cliniquement, il existe une pâleur cutanée blanc nacré en "sablier" autour du vestibule et de l'anus, avec des muqueuses très fines et fragiles pouvant présenter des hémorragies sous-épithéliales, des fissures ou des ecchymoses. Dans les cas de retard diagnostique important, l'inflammation chronique peut être responsable de séquelles anatomiques de sévérités variables (disparition du relief des petites lèvres,



**Fig. 2 :** Aspect caricatural de lichen scléreux vulvaire, associant une pâleur cutanée en sablier et des lésions fissuraires. Image publiée après information et recueil du consentement des parents.

enfouissement du clitoris, brides vestibulaires voire sténose de l'introitus) qui peuvent avoir des conséquences fonctionnelles urinaires et/ou sexuelles sur le long terme [11].

La biopsie cutanée n'est, en général, pas nécessaire en dehors de cas d'échec thérapeutique et le diagnostic est clinique. Le traitement repose sur l'application locale de dermocorticoïdes forts ou très forts associés à des émoullients pour une durée prolongée (plusieurs mois) et avec une décroissance progressive [12]. Il existe un risque de rechute fréquent jusqu'à la puberté et il est donc nécessaire d'en informer la famille pour éviter de nouveau retard thérapeutique pour les éventuelles rechutes.

## 3. Vulvites atopiques

À noter que certaines vulvites aiguës peuvent être d'origine atopique (**fig. 3**). Le cas de figure est facilement suspecté à l'interrogatoire : changement de marque de couches, changement de lessive, de savon, etc. À l'examen, la vulve est érythémateuse et suintante associé à des vésicules, voire érythémato-squameuse ou lichénifiée dans les formes chroniques. Il peut également y avoir d'autres localisations cutanées d'eczéma ou un



**Fig. 3 :** Aspect de vulvite atopique en phase aiguë avec présence de multiples petites surélévations érythémateuses, responsables d'une rugosité de la peau, avec quelques vésicules. Image publiée après information et recueil du consentement des parents.

terrain atopique. Dans ce cas précis, l'éviction du facteur déclenchant est suffisante en règle générale et il n'y a pas de récurrence. Un traitement dermocorticoïde local peut parfois être nécessaire dans les formes traînantes ou chroniques.

## 4. Vulvo-vaginite infectieuse

La présence de leucorrhées associées, facilement mises en évidence lors d'un effort de toux ou en demandant à la petite fille de gonfler l'abdomen, est le signe d'une association avec une infection vaginale et nécessite une prise en charge particulière. Il s'agit, en général, de vulvo-vaginite secondaire à une oxyurose vaginale ou d'une vaginite bactérienne secondaire ou non à un corps étranger. La présence de traces de saignements associées aux leucorrhées est fortement évocatrice d'un corps étranger. Celui-ci est facilement visualisé lors de l'examen de la petite fille en position grenouille, en tractant doucement les lèvres vers l'examineur. La réalisation d'une douche vaginale douce pour évacuer les corps étrangers [5] – qui sont le plus souvent des petits morceaux de papier – est souvent suffisante. Le traitement peut parfois être complété par une antibiothérapie probabiliste à large spectre visant les germes de la sphère oro-fécale [13], pendant 7 jours (amoxicilline acide clavulanique).

## ■ Conclusion

La vulvite est une pathologie irritative fréquente de la jeune fille, dont la prise en charge thérapeutique est simple et repose sur des règles d'hygiène. Il existe une méconnaissance importante de la physiologie vulvaire chez la petite fille, conduisant à une errance diagnostique et des traitements inadaptés parfois de vécu difficile. Les autres causes de vulvites sont plus rares (en dehors du lichen scléreux vulvaire), très faciles à distinguer à l'aide d'un examen vulvaire simple non invasif et requièrent un traitement adapté.



## Fertilité

# Quoi de neuf pour les tests de fertilité féminins en 2025 ?

**RÉSUMÉ :** Les tests de fertilité ont pour but de détecter les obstacles potentiels à la conception naturelle. À l'origine, ils sont circonscrits à l'exploration de l'infertilité et leur objectif est d'orienter les décisions professionnelles en matière d'assistance médicale à la procréation. Aujourd'hui, ils offrent de nouvelles perspectives pour l'évaluation et la gestion de la fertilité féminine. Les avancées dans ce domaine, telles que l'échographie 3D, mettent en lumière l'importance d'évaluations personnalisées en complément des initiatives d'information et de sensibilisation publiques qui jouent un rôle crucial dans la prévention de l'infertilité. Ces innovations, tel le *Fertility Check Up (FCU)*, permettent une mesure plus complète de la fertilité féminine avec le bilan de la réserve ovarienne, de la perméabilité tubaire et de l'état utérin. Ces outils contribuent à une meilleure prévention de l'infertilité et à des conseils personnalisés pour les femmes en âge de procréer. L'éducation et l'information restent essentielles pour sensibiliser le public aux réalités de la fertilité humaine. Cet article explore les dernières innovations et les stratégies émergentes pour améliorer les tests de fertilité et leur accès.



**N. MASSIN**  
Hôpital américain, NEUILLY-SUR-SEINE.

**E**n 2025, les tests de fertilité continuent d'évoluer, offrant de nouvelles perspectives et approches pour évaluer la capacité reproductive des individus. Il est essentiel de rappeler qu'aucun test ne peut garantir une grossesse, mais certains peuvent diagnostiquer des cas à risque d'infertilité ou identifier des obstacles à la conception. Les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) jouent un rôle crucial pour contourner certains de ces obstacles.

L'évaluation de la fertilité comprend l'analyse de la réserve ovarienne, la détection d'anomalies utérines et l'examen de la perméabilité tubaire. Ces tests permettent de conseiller les individus sur leur projet de conception et de prévenir l'infertilité.

### Quand réaliser un test de fertilité ?

Le moment idéal pour réaliser un test de fertilité dépend des besoins individuels.

Une femme peut ressentir le besoin de connaître son état de fertilité pour des raisons personnelles, professionnelles ou familiales, notamment avant de lancer un projet de conception. Informer les femmes sur leur état de fertilité à un âge précoce leur permet de prendre des décisions éclairées. En France, l'âge moyen des femmes à l'accouchement est de 31 ans. Pour les femmes n'ayant pas réalisé leur projet maternel (ou pas complètement), un bilan systématisé proposé entre 31 et 33 ans, âge clé pour la fertilité, permettrait un accès optimal à la maternité et à des solutions comme l'autoconservation des ovocytes si elle est jugée nécessaire.

L'anxiété liée aux résultats est un facteur à considérer. Elle peut être atténuée par une information et un accompagnement adéquat. Quant à l'anxiété qui préexiste pour certaines femmes, elle peut être atténuée par des résultats normaux ou une prise en charge adaptée en cas d'anomalies. Comparé aux bilans de dépistage du cancer, le bilan de fertilité permet de prendre des décisions éclairées et de planifier des interventions appropriées.

## Fertilité

si nécessaires, telles qu'avancer l'âge choisi de la maternité, ou envisager une autoconservation ovocytaire [1]. Le niveau de connaissance global sur la fertilité étant faible [2], l'information doit être généralisée, personnalisée et nuancée pour permettre des choix de vie éclairés.

### Comment réaliser un test de fertilité ?

Les tests de fertilité doivent être simples, accessibles et peu coûteux.

La première ligne de tests réside dans des questionnaires facilement accessibles, mais en général peu connus des professionnels ou du public, tels que le FERTISTAT ([www.fertistat.com](http://www.fertistat.com)) développé et porté par l'Université de Cardiff [3]. Ce test consiste en une vingtaine de questions qui permettent d'évaluer le pronostic de conception sur la base d'un code couleur. Une évaluation du test a confirmé que les couleurs étaient corrélées aux chances naturelles de conception à un et deux ans.

Les tests non médicaux résident le plus souvent en dosages d'AMH (hormone anti-müllérienne) vendus en ligne via un kit d'autoprélèvement. Ils communiquent une information limitée, et sont en général associés à des informations généralisées sur la fertilité.

La réserve ovarienne est souvent évaluée via le dosage de l'AMH ou le compte des follicules antraux (CFA) à l'échographie. Cependant, il faut le rappeler, la réserve ovarienne ne prédit pas les chances de conception naturelle. L'âge reste le meilleur prédicteur de la fertilité [4], la qualité ovocytaire diminuant avec l'âge. Quel que soit le niveau de réserve ovarienne, en procréation naturelle, une femme aura les chances de conception liées à son âge et non à sa réserve [5]. Autrement dit, une femme de 35 ans avec des cycles réguliers a les mêmes chances de conception que son AMH soit à 0,2 ou

à 2 ng/mL ou plus. En conception naturelle, plutôt que la réserve ovarienne, il est préférable de s'assurer de l'existence d'une ovulation régulière. Ceci relève essentiellement de l'interrogatoire par la confirmation de la présence de cycles réguliers. Éventuellement, en cas de doute, par la recherche de la croissance folliculaire en fin de première partie de cycle à l'échographie et/ou la progestéronémie au-dessus de 10 ng/mL en milieu de phase lutéale.

Alors, quelle est l'utilité de l'AMH, ou du compte de follicules antraux, si régulièrement prescrits ? Factuellement, il s'agit de connaître le nombre d'ovocytes obtenus lors d'une ponction d'ovocytes au décours d'une stimulation ovarienne en vue de fécondation *in vitro* (FIV). C'est donc un facteur pronostic du nombre d'ovocytes pouvant être cryoconservés pour un usage ultérieur, et également des chances cumulées de conception avec une tentative de FIV. En dehors de cette indication, elle ne prédit en rien la fertilité ou le temps restant pour procréer.

### Nouveaux tests et technologies en 2025

La clinique *Fertility Assessment and Counseling* (FAC), à Copenhague, a été pionnière dans le domaine des tests de fertilité professionnels [6], offrant un accès libre à des évaluations personnalisées pour les femmes et pour les hommes, depuis plus de dix ans. Pour les femmes, il est réalisé une échographie pelvienne et un dosage hormonal, pour les hommes, un spermogramme. L'essentiel réside dans les informations et l'entretien profertilité réalisé par un professionnel. L'évaluation à cinq ans de ce test [7] a montré que le principal motif de visite était de connaître combien de temps il était possible de retarder le projet de conception sans risque. La plupart des participants ont considéré avoir obtenu une réponse satisfaisante, ceux étant insatisfaits ayant souhaité une

information plus précise sur le nombre d'années "fertiles" leur restant, tout en reconnaissant qu'avoir cette information n'était pas réellement possible. Quoiqu'il en soit, dans l'ensemble, les personnes ont considéré que les avantages d'avoir eu ces informations pour prendre des décisions éclairées dépassaient les risques liés à cette information (émotions négatives).

En France, le concept similaire du *Fertilité Check Up* (FCU) permet une évaluation complète standardisée de la fertilité féminine en une seule consultation, avec un haut taux de satisfaction et un impact préventif significatif. Le FCU est fondé sur l'échographie pelvienne standardisée en 3D avec une exploration complète et rapide de la fertilité, Fertiliscan [8], par voie endovaginale. Celle-ci permet d'examiner l'utérus, la perméabilité des trompes (ce qui n'est pas réalisé dans la FAC clinique) et les ovaires, et de détecter des anomalies telles que l'endométriose. L'évaluation anatomique et fonctionnelle est combinée à un questionnaire médico-social et environnemental puis à un entretien personnalisé avec un expert en fertilité. Une première évaluation [9] a porté sur plus de 300 femmes âgées de 18 à 50 ans, avec une majorité (56 %) n'ayant jamais essayé de concevoir auparavant. L'âge moyen des participantes était de 32,6 ans. La diversité des participantes reflète une large représentation des femmes intéressées par leur potentiel de fertilité, indépendamment de leur projet parental immédiat. L'échographie a révélé que 39,8 % des femmes présentaient une anomalie anatomique, quelle qu'elle soit. Parmi ces anomalies, une faible réserve ovarienne pour l'âge a été détectée chez 14 % des femmes. L'étude a montré que le FCU avait un impact significatif sur les plans de vie des participantes. Six mois après l'examen, 50 % des femmes sans projet de grossesse immédiat ont indiqué que le FCU avait modifié leurs plans personnels ou professionnels concernant une future grossesse. Cela démontre

que l'information et les conseils fournis peuvent influencer positivement les décisions de vie des femmes, même en l'absence de problèmes immédiats de fertilité. Les femmes ont exprimé une satisfaction quasi totale vis-à-vis du FCU (97 %), indépendamment des résultats de l'examen. Cette satisfaction élevée est attribuée à la qualité de l'information et des conseils reçus, ainsi qu'à l'opportunité d'une évaluation approfondie de leur état de santé reproductive.

### L'importance de l'information et de la prévention

L'éducation et l'information sur la fertilité sont essentielles pour prévenir l'infertilité [10], au vu des faibles connaissances du public [11]. Des initiatives internationales, comme l'*International Reproductive Health Education Collaboration* (IRHEC) portée par la Société européenne de reproduction humaine (ESHRE), visent à sensibiliser le public et à former les professionnels de santé sur les enjeux de la fertilité [12]. En France, le collectif Info-Fertilité, soutenu par la Société de médecine de la reproduction (SMR) et l'association de patients BAMP!, développent des ressources et des campagnes de sensibilisation pour informer les jeunes sur la physiologie de la reproduction, cible essentielle dans la prévention pour la réalisation du projet de vie [13].

La mise en place de bilans de santé complets et gratuits, comme prévue dans le projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFFS), pourrait inclure des évaluations de la fertilité. Cependant ces bilans, proposés aux âges clés de la vie (20-25 ans, 40-45 ans, 60-65 ans), offrent difficilement cette opportunité d'intégrer la prévention de l'infertilité aux côtés de la prévention des cancers et de la santé mentale; 20-25 ans étant jugé trop tôt par la majorité des professionnels et 40 ans certainement bien trop tard.

## POINTS FORTS

- Les tests de fertilité ne garantissent pas une grossesse, mais aident à identifier des obstacles potentiels à la conception.
- La réserve ovarienne, bien que couramment évaluée, n'est pas un indicateur fiable des chances de grossesse naturelle.
- L'âge reste le meilleur prédicteur de la fertilité, soulignant l'importance de conseils personnalisés.
- Les nouvelles technologies, comme l'échographie 3D, offrent une évaluation complète et rapide de la fertilité féminine.
- L'information et l'éducation sur la fertilité sont essentielles pour prévenir l'infertilité et guider les décisions de vie reproductive.

### Les défis et perspectives

La question de l'accessibilité des tests de fertilité demeure un défi majeur. Les coûts associés et la disponibilité des services varient largement selon les régions, ce qui crée des inégalités d'accès aux soins. De plus, la stigmatisation autour de l'infertilité et les tabous culturels peuvent dissuader les individus de rechercher des conseils médicaux ou des tests. Il est donc crucial de continuer à sensibiliser le public et de promouvoir des politiques de santé inclusives.

L'avenir des tests de fertilité réside dans la personnalisation accrue des soins. Les avancées en intelligence artificielle, en génomique et en biotechnologie pourraient fournir des outils encore plus précis pour évaluer la fertilité en conception naturelle ou assistée. Ces prédictions sont essentielles pour la meilleure utilisation des ressources médicales et financières.

### Conclusion

Les avancées en matière de tests de fertilité mettent en lumière l'importance des évaluations personnalisées en matière de prévention et de préservation de la

fertilité. L'éducation et l'information jouent un rôle crucial dans la prévention de l'infertilité, et les initiatives internationales et nationales doivent être soutenues et développées. La mise en œuvre de bilans de santé intégrant la fertilité pourrait représenter une avancée majeure pour la santé publique, en permettant à chacun de faire des choix de vie éclairés et en prévenant l'infertilité non désirée, reste à préciser par les professionnels, médicaux et sociologues, comment et à quel âge.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BIRCH PETERSEN K, MALTESEN T, FORMAN JL *et al.* The Fertility Assessment and Counseling Clinic - does the concept work? A prospective 2-year follow-up study of 519 women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017;96:313-325.
2. HARPER J, BOIVIN J, O'NEILL HC *et al.* The need to improve fertility awareness. *Reprod Biomed Soc Online*, 2017;4: 18-20.
3. BUNTING L, BOIVIN J. Development and preliminary validation of the fertility status awareness tool: FertiSTAT. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2010;25:1722-1733.
4. BROER SL, DISSELDORP J VAN, BROEZE KA *et al.* Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response

## Fertilité

- and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*, 2013;19:26-36.
5. HAGEN CP, VESTERGAARD S, JUUL A *et al.* Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril*, 2012;98:1602-1608.e2.
  6. HVIDMAN HW, PETERSEN KB, LARSEN EC *et al.* Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age? *Hum Reprod Oxf Engl*, 2015;30:9-15.
  7. KOERT E, SYLVEST R, VITTRUP I *et al.* Women's perceptions of fertility assessment and counselling 6 years after attending a Fertility Assessment and Counselling clinic in Denmark. *Hum Reprod Open*, 2020;2020:hoaa036.
  8. LEVAILLANT J-M, PASQUIER M, MASSIN N. A novel concept for female infertility exploration: the Fertiliscan®, a dedicated all-in-one 3D ultrasound exploration. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019;48:363-367.
  9. ABDENNEBI I, PASQUIER M, VERNET T *et al.* Fertility Check Up: A concept of all-in-one ultrasound for the autonomous evaluation of female fertility potential: Analysis and evaluation of first two years of experience. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2022;51:102461.
  10. A D, A D. Rapport sur les causes d'infertilité - Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. Ministère Santé Prév [Internet] 2023; Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-sur-les-causes-d-infertilite-vers-une-strategie-nationale-de-lutte>.
  11. PEDRO J, BRANDÃO T, SCHMIDT L *et al.* What do people know about fertility? A systematic review on fertility awareness and its associated factors. *Ups J Med Sci*, 2018;123:71-81.
  12. HARPER JC, HAMMARBERG K, SIMOPOULOU M *et al.* International Fertility Education Initiative. The International Fertility Education Initiative: research and action to improve fertility awareness. *Hum Reprod Open*, 2021;2021:hoab031.
  13. ALMEIDA-SANTOS T, MELO C, MACEDO A *et al.* Are women and men well informed about fertility? Childbearing intentions, fertility knowledge and information-gathering sources in Portugal. *Reprod Health*, 2017;14:91.

---

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

## Contraception

# Contraception et auto-immunité

**RÉSUMÉ :** Les maladies auto-immunes concernent 10 % de la population avec une majorité de femmes. Il existe un pic de fréquence au moment de la périménopause en lien avec les fluctuations hormonales, car les œstrogènes jouent un rôle dans la réponse immunologique. Étant donné leur fréquence et leur âge de survenue, il est essentiel d'informer les femmes sur le type de contraception possible avec leur maladie. Par exemple, la contraception œstroprogestative n'est pas recommandée en cas de connectivite, car elle augmente le risque d'exacerbation de l'auto-immunité ainsi que le risque de maladie thrombo-embolique veineuse. Les microprogestatifs n'ont, eux, pas d'impact sur le risque vasculaire ou métabolique et sont donc utilisés de manière préférentielle chez les patientes lupiques. Enfin, il est possible de prescrire une contraception d'urgence, quelle que soit la maladie auto-immune que présente la patiente.



**C. GRAS, N. CHABBERT-BUFFET**

Service de Gynécologie obstétrique,  
médecine de la reproduction  
APHP, Sorbonne Université site Tenon, PARIS.

### Les maladies auto-immunes : une prédominance féminine

Une maladie auto-immune se définit comme une réaction inappropriée du système immunitaire, cela concerne 10 % de la population des pays occidentaux et ce chiffre est en augmentation. Elles affectent plus souvent les femmes (avec un rapport femmes/hommes de 10/1 pour la thyroïdite de Hashimoto, 9/1 pour le lupus érythémateux systé-

mique, le Sjögren et la cirrhose biliaire primitive). On peut les diviser et les classer en maladies spécifiques ou non spécifiques d'organes (*tableau I*).

Parfois, certaines peuvent être associées entre elles, comme la polyendocrinopathie auto-immune type 1 (P 1/500 000) qui associe candidose cutanéomuqueuse, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne, ou la polyendocrinopathie de type II qui est

| Maladies auto-immunes<br>spécifiques d'organes<br>Prévalence (P)/100 000  | Maladies auto-immunes<br>non spécifiques d'organes (systémiques)<br>Prévalence/100 000  |
|---|---|
| <p><b>Glandes endocrines :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● thyroïdites : maladie de Hashimoto (P = 1000-1500) et maladie de Basedow (P = 500-1 000);</li> <li>● maladie d'Addison (P = 10-15);</li> <li>● diabète de type 1 (DT1) (P = 200-300);</li> <li>● ovarite auto-immune.</li> </ul> <p><b>Foie et tube digestif :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● hépatites auto-immunes;</li> <li>● cirrhose biliaire primitive (P = 10-15);</li> <li>● maladie de Biermer;</li> <li>● maladie cœliaque (P = 500-1 000).</li> </ul> <p><b>Système nerveux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● sclérose en plaques (P = 50-120);</li> <li>● myasthénie (P = 5).</li> </ul> | <p><b>Connectivites :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● polyarthrite rhumatoïde (PAR) (P = 300-800);</li> <li>● lupus systémique (LED) (P = 40-50);</li> <li>● sclérodermie systémique (P = 15-25);</li> <li>● syndrome de Gougerot-Sjögren (P = 10-15);</li> <li>● myopathies inflammatoires (dont le syndrome des anti-synthétases) (P = 6-7);</li> <li>● connectivite mixte (syndrome de Sharp).</li> </ul> <p><b>Vascularites primitives :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● artérite à cellules géantes (P = 10-50) (anciennement maladie de Horton).</li> </ul> |

**Tableau I :** Principales maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes [1].

## Contraception

caractérisée par la maladie d'Addison liée à la maladie auto-immune de la thyroïde ou au diabète sucré de type I, ou aux deux, en l'absence de candidose chronique.

Elles peuvent être dues à plusieurs mécanismes [2] :

- *auto-immun humoral* où les estrogènes (E2) jouent un rôle d'aggravation comme le lupus érythémateux disséminé (LED) et le syndrome d'antiphospholipides (SAPL) ;
- cellulaire contre des cibles antigéniques où les E2 ont un rôle bénéfique comme pour la polyarthrite rhumatoïde (PAR).

### 1. Le rôle des estrogènes dans les maladies auto-immunes

Les œstrogènes contrôlent la réponse immunologique *via* plusieurs phénomènes :

- en réduisant la capacité des cellules B autoréactives à haute affinité à subir une sélection négative, ce qui favorise la survie des lymphocytes B autoréactifs ;
- en favorisant une réponse Th2. À noter que, pour la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la myasthénie, le ratio femmes/hommes est moindre, de l'ordre de 2/1 à 3/1, car plutôt favorisée par une réponse Th1 ;
- en induisant une augmentation de la réponse aux interférons de type 1 ;
- en favorisant également l'expression du CCR5, ce qui entraîne le "homing" des cellules T (c'est-à-dire la différenciation des lymphocytes T CD4 + auxiliaires).

Les fluctuations hormonales pendant la vie d'une femme, de la puberté à la péri ménopause induisent ainsi un plus fort risque de développer une maladie auto-immune durant cette période avec pour la majorité d'entre elles un pic après de 40 ans au moment de la périménopause (excepté le lupus autour de 20-40 ans).

L'évolution de ces maladies est ainsi sensible aux variations hormonales et peut être modifiée au cours de la vie d'une

femme selon la grossesse, la ménopause et la contraception hormonale.

### 2. L'importance de la contraception dans les maladies auto-immunes

Il est essentiel de parler de la contraception avec les femmes présentant un contexte d'auto-immunité. En effet, il existe tout d'abord une nécessité de planifier les grossesses afin que la maladie soit stabilisée pour limiter le risque de poussées qui pourraient entraîner ou aggraver une atteinte d'organe (rénale avec le lupus notamment) [3]. Une consultation préconceptionnelle est également fortement recommandée en cas de désir de grossesse [4].

De plus, l'utilisation de molécules tératogènes (notamment le méthotrexate, la thalidomide, le cyclophosphamide ou l'acide mycophénolique) peut être nécessaire pour contrôler la maladie auto-immune et il est donc, dans ce cas-là, impératif d'avoir une contraception. Par ailleurs, il est également important d'éviter des grossesses non désirées, car la maladie auto-immune n'est pas synonyme d'infertilité.

Or, la contraception hors méthode barrière est actuellement peu utilisée avec peu d'information donnée aux patientes : moins de 50 % des patientes présentant un lupus systémique rapportent avoir été conseillées sur leur contraception [5]. Le sujet est encore trop peu abordé en consultation, comme on peut le voir dans l'étude de Stransky [6]. Celle-ci met en évidence un axe d'amélioration des pratiques par une information claire sur les possibilités de contraception et leur sécurité dans le contexte de maladie auto-immune.

### Types de contraception

Il existe différents types de contraception en fonction du mécanisme, du caractère long terme ou court terme, de la voie d'administration. Nous les passons

en revue dans le contexte des pathologies auto-immunes.

### 1. La contraception œstroprogestative (COP)

Les COP sont peu recommandées dans les connectivites, surtout s'il y a des signes auto-immuns ou de vascularite, car elles augmentent le risque d'exacerbation de l'auto-immunité ainsi que le risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) d'un facteur 3 à 6, y compris concernant les formes non orales par patch ou implant.

Dans le LED, la COP, quelle que soit sa voie d'administration, n'est pas recommandée du fait de la majoration du risque thrombo-embolique d'autant plus s'il y a la présence de SAPL [7]. De plus, il existe un lien entre l'utilisation d'agents contraceptifs oraux et de traitement substitutif hormonal et le risque de LED [8, 9].

À noter, néanmoins, que récemment, les recommandations européennes ont permis, avec précaution, l'emploi des œstroprogestatifs qui peuvent être envisagés chez des patientes sans antécédent de thrombose, sans biologie antiphospholipide, sans manifestation active du lupus et sans antécédent de manifestation sévère [10].

Concernant le risque artériel, les maladies auto-immunes sont des maladies chroniques où le risque cardiovasculaire est majoré du fait du contexte inflammatoire et de la fréquente utilisation d'une corticothérapie. Il est donc important de contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires (FDRCV) comme la sédentarité, le tabac, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, la dyslipidémie, le BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> avec des règles hygiénodietétiques et d'évaluer le risque artériel chez ces patientes afin de guider sa prescription.

La COP est contre-indiquée en cas d'HTA, de migraine avec aura, d'antécédents familiaux d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'accident vasculaire cérébral

(AVC) avant 50 ans si c'est un homme ou avant 65 ans si c'est une femme ; mais également s'il y a la présence de deux facteurs de risque parmi :

- l'âge > 35 ans ;
- le surpoids/l'obésité ;
- le tabagisme actif ;
- la dyslipidémie contrôlée ;
- la migraine simple ;
- le diabète de type 1.

Lors de la prescription d'une COP, les pilules contenant de l'éthinyl estradiol (EE) et du Lévonorgestrel ou du Norgestimate sont les COP à utiliser en première intention du fait d'une plus faible augmentation du risque thrombo-embolique.

Un bilan glucidolipidique est à prescrire à 3 mois avec une contre-indication en cas de Tg > 2 g/L et/ou LDL > 2,2 g/L.

Dans le cas particulier du diabète de type 1 (DT1), on privilégie l'emploi de progestatifs ou de dispositifs intra-utérins (DIU) en première intention, mais il y a la possibilité d'utiliser un œstroprogestatif en l'absence de FDRCV, si le diabète est récent c'est-à-dire de moins de 20 ans et non compliqué.

## 2. Les progestatifs

La progestérone a un rôle dans le maintien de la grossesse et a des effets sur la régulation de réponse immunitaire : c'est un puissant inducteur d'une réponse T régulatrice. En effet la progestérone renforce l'activité Th2 et Treg et diminue l'activité Th1 et Th17, ce qui peut expliquer la rémission observée des maladies liées à l'immunité de type Th1, telles que la PAR et la SEP, pendant la grossesse.

Il en existe plusieurs types :

- microdosés : sous forme de pilule Désogestrel ;
- délivrance prolongée : implant/DIU Lévonorgestrel (DIU LNG) ;
- injectable : DMPA.

Les microprogestatifs n'ont pas d'impact sur le risque vasculaire ou métabolique

## POINTS FORTS

- Il est important d'informer les femmes présentant une maladie auto-immune sur les possibilités de contraception afin de planifier les grossesses et limiter le risque de poussée.
- En cas de lupus on privilégie la contraception microprogestative ou DIU au lévonorgestrel. En effet, la COP est contre-indiquée en cas de SAPL ou de lupus actif et le DIU au cuivre non recommandé si immunosuppresseur ou corticothérapie à forte doses.
- En cas de diabète de type 1 de moins de 20 ans non compliqué sans autre FDRCV, toutes les contraceptions sont possibles.
- En cas de maladie cœliaque, privilégier une forme non orale.
- Il est possible de prescrire une contraception d'urgence quelle que soit la maladie auto-immune que présente la patiente.

et sont donc utilisés de manière préférentielle chez les patientes lupiques [11]. Il y a nécessité d'une prise à heures fixes et de vérifier l'absence de kyste ovarien fonctionnel au préalable. Leur inconvénient est la survenue de spotting dans 30 % des cas. Concernant la drospirénone, aucune étude n'a été réalisée chez ces patientes.

Concernant le DIU LNG, il est possible de l'utiliser comme contraceptif, on notera seulement le risque hémorragique en cas de rupture de kyste fonctionnel sous anticoagulant.

Les macroprogestatifs peuvent se voir utiliser en cas de mauvais contrôle du cycle avec les microprogestatifs. Les principaux progestatifs pregnancies employés en contraception en France dans cette indication étaient l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone [12]. Néanmoins, en raison de l'augmentation du risque de méningiome lié à leur utilisation, ils ne sont pas recommandés en première intention et leur utilisation nécessite un suivi par IRM cérébrale. Les recommandations de 2024 préconisent la réalisation d'une IRM cérébrale à l'introduction du traitement puis à 5 ans pour

l'acétate de cyprotérone. Pour l'acétate de chlormadinone, une IRM cérébrale est faite à l'initiation du traitement si facteurs de risques de méningiome, puis à 1 an [13]. En effet, le risque de développer un méningiome si on utilise de l'acétate de cyprotérone est multiplié par sept à partir de plus de trois ans et demi d'utilisation et ce risque augmente selon la durée d'utilisation et l'âge de la femme [14].

Les dérivés norpregnanes augmentant le risque thrombotique, ils ne sont pas recommandés dans le contexte de maladies auto-immunes.

Le DMPA est associé à une augmentation du risque de thrombose (RR a 2) et n'est pas utilisé en première intention.

## 3. Le DIU au cuivre

Il s'agit d'une contraception non hormonale en alternative aux méthodes barrières (diaphragme + spermicides) pouvant être utilisée dans toutes les affections auto-immunes même s'il y a utilisation d'AINS pour les douleurs [15]. Cependant, il peut dans de rares cas être responsable d'une majoration du

# Contraception

risque infectieux ce qui peut induire une poussée lupique, notamment en cas de corticothérapie ou immunosuppresseur. L'utilisation de corticothérapie ou immunosuppresseur pourrait également entraîner une moindre efficacité par la réduction de l'action inflammatoire endométriale locale contraceptive.

## 4. Contraception d'urgence

Il est possible de prescrire chez toutes les femmes présentant une maladie auto-immune, une contraception d'urgence lévonorgestrel ou ulipristal acétate qui contiennent des progestatifs sans risque de poussée lupique y compris chez les patientes présentant un SAPL.

## 5. Contraception non orale

En cas de syndrome de malabsorption (par exemple la maladie cœliaque), on privilégie une contraception non orale, elle peut être œstroprogestative (patch, anneau), progestative (implant, DIU lévonorgestrel) ou non hormonale (DIU

au cuivre, méthode barrière associant diaphragme et spermicide).

## Points de vigilance

### 1. Vigilance par rapport aux inducteurs enzymatiques

Les inducteurs (stimulant l'activité des enzymes hépatiques) ou inhibiteurs enzymatiques (CYP 3A4) concernent toutes les voies d'administration des contraceptions hormonales estroprogestatives et progestatives [16] et peuvent induire une diminution d'activité de celles-ci, une majoration des risques notamment vasculaires et des complications des traitements associés. On pourra, dans ce cas, utiliser le DIU au cuivre ou lévonorgestrel [17].

Concernant la contraception d'urgence s'il y a eu une prise d'un médicament inducteur enzymatique le mois précédent, on peut poser un DIU au cuivre ou de doubler la dose de lévonorgestrel [15].

### 2. Vigilance concernant la L thyroxine

Dans l'hypothyroïdie toutes les contraceptions sont possibles sans restriction. À noter néanmoins que l'utilisation d'une COP peut nécessiter l'augmentation des doses de L thyroxine du fait de la stimulation de la synthèse de *thyroxine binding globulin* par la COP [18, 19].

### 3. Information des patientes à risque d'IOP

Chez les femmes dont la maladie auto-immune comporte un risque d'IOP, auto-immune ou iatrogène, l'utilisation d'une contraception masquant les cycles peut interférer avec le diagnostic et nécessite une information préalable.

## En résumé

Principales adaptations contraceptives en cas de maladie auto-immune (fig. 1).

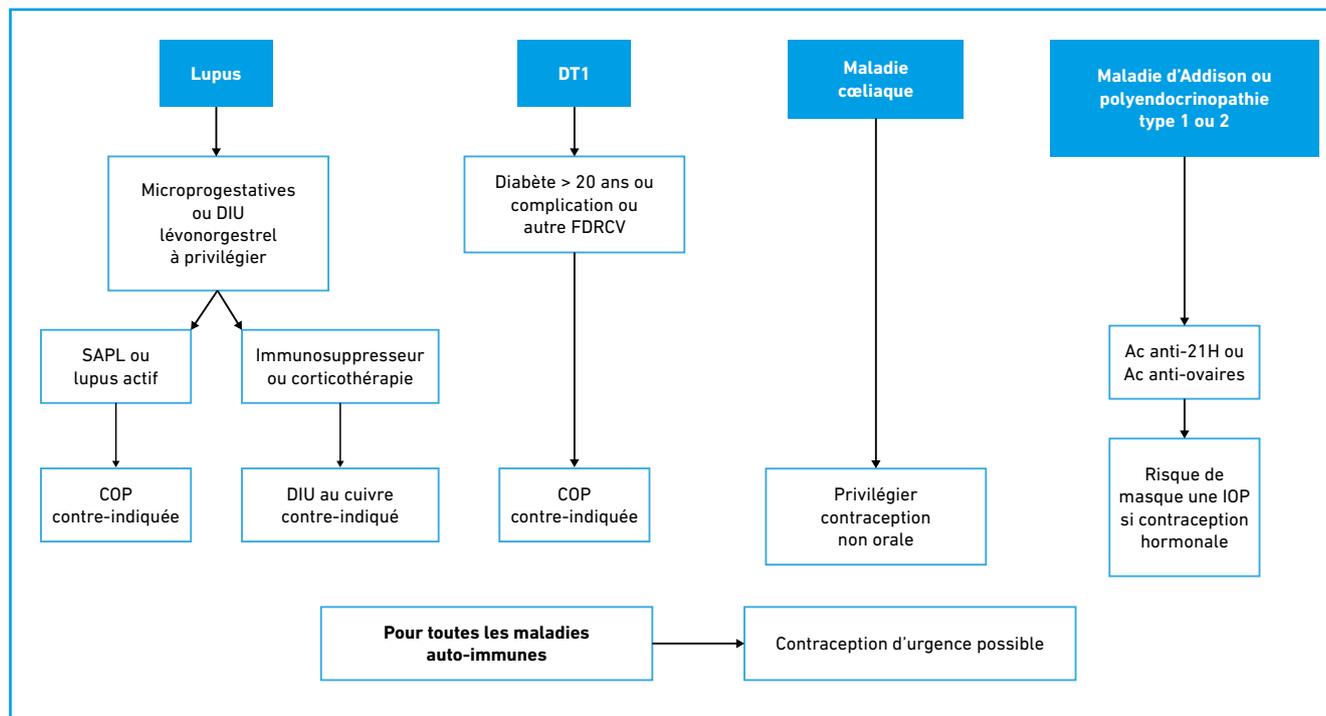


Fig. 1.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement [Internet]. [Cité 31 juill 2024]. Disponible sur : <http://www.lecofer.org/item-cours-1-13-0.php>
2. A. Gompel (2024), Contraception et auto-immunité: connectivités et lupus in B. Racciah-Tebeka et G Plu-Bureau, *Contraception en pratique*. Édition Elsevier Masson, p. 239-243.
3. PLU-BUREAU G. Contraception et maladies auto-immunes. *Presse Médicale Form*, 2020;1:52-59.
4. HOI A, IGEL T, MOK CC *et al*. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, 2024;403:2326-2338.
5. Contraceptive use and counseling in patients with systemic lupus erythematosus - ScienceDirect [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010782421003760?via%3Dihub>
6. STRANSKY OM, WOLGEMUTH T, KAZMERSKI T *et al*. Contraception decision-making and care among reproductive-aged women with autoimmune diseases. *Contraception*, 2021;103:86-91.
7. AMOURA Z, BADER-MEUNIER B, ANTIGNAC M *et al*. Lupus systémique de l'adulte et de l'enfant. Protocole national de diagnostic et de soins, 2024.
8. COSTENBADER KH, FESKANICH D, STAMPFER MJ *et al*. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*, 2007;56:1251-1262.
9. BERNIER MO, MIKAELOFF Y, HUDSON M *et al*. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2009; 61:476-481.
10. ANDREOLI L, CHIGHIZOLA CB, IACCARINO L *et al*. Immunology of pregnancy and reproductive health in autoimmune rheumatic diseases. Update from the 11th International Conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic Diseases. *Autoimmun Rev*, 2023;22:103-259.
11. LE GUERN V. Hormones sexuelles et auto-immunité. *Presse Médicale Form*, 2020;1:36-41.
12. CHABBERT-BUFFET N, AMOURA Z, SCARABIN PY *et al*. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception*, 2011;83:229-237.
13. Actualité – Progestatifs et risque de méningiome: recommandations pour limiter ce risque — ANSM [Internet]. [Cité 31 juill 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/progestatifs-et-risque-de-meningiome-recommandations-pour-limiter-ce-risque>
14. HOISNARD L, LAANANI M, PASSERI T *et al*. Risk of intracranial meningioma with three potent progestogens: A population-based case-control study. *Eur J Neurol*, 2022;29:2801-2809.
15. CNGOF\_RPC\_2018-Contraception.pdf [Internet]. [Cité 31 juill 2024]. Disponible sur : [https://cngof.fr/app/pdf/RPC/RPC%20DU%20CNGOF/2018/CNGOF\\_RPC\\_2018-CONTRACEPTION.pdf?x29325](https://cngof.fr/app/pdf/RPC/RPC%20DU%20CNGOF/2018/CNGOF_RPC_2018-CONTRACEPTION.pdf?x29325)
16. ANSM [Internet]. [Cité 31 juill 2024]. Thesaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medamenteuses-1>
17. SUNAGA T, CICALI B, SCHMIDT S *et al*. Comparison of contraceptive failures associated with CYP3A4-inducing drug-drug interactions by route of hormonal contraceptive in an adverse event reporting system. *Contraception*, 2021;103:222-224.
18. TORRE F, CALOGERO AE, CONDORELLI RA *et al*. Effects of oral contraceptives on thyroid function and vice versa. *J Endocrinol Invest*, 2020;43:1181-1188.
19. ARAFAH BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med*, 2001;344:1743-1749.

---

N. Chabbert-Bufferet a déclaré avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Gedeon Richter, Exeltis, Besins.



## MÉTHODOLOGIE

Étude observationnelle prospective multicentrique avec un groupe contrôle en pratique clinique réelle.

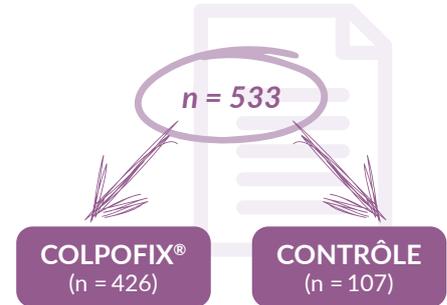
### POPULATION ÉVALUÉE



Femmes âgées de 25 à 65 ans présentant une cytologie normale/ ASCUS/LSIL et diagnostic **HR HPV+**

Genotypes:

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y et 68



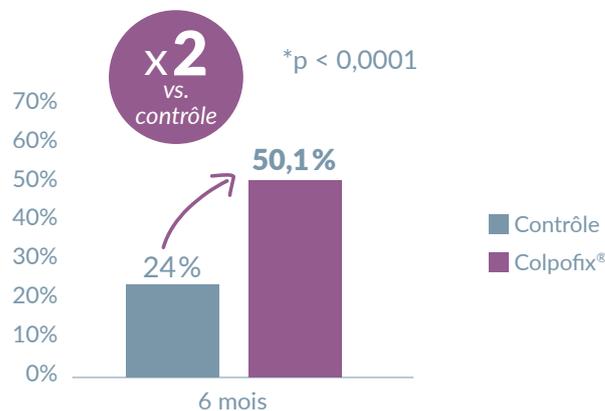
## OBJECTIF

Évaluer l'efficacité d'un traitement local à base de **carboxyméthyl  $\beta$ -glucan et polycarbophile** sur le **taux de négativation de l'infection par le HPV**



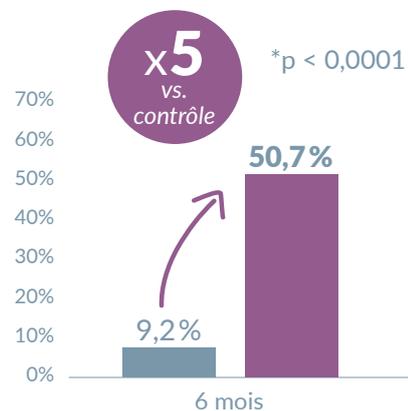
## RÉSULTATS

### Négativation HPV-HR totale



Le taux de négativation HPV total dans le groupe **Colpofix®\*** était **DOUBLÉ (50,1%)** vs groupe contrôle (24%) à 6 mois.

### Négativation HPV 16



Le taux de négativation HPV 16 était **5 fois plus important (50,7%)** dans le groupe **Colpofix®\*** vs groupe contrôle (9,2%)

Aucun effet indésirable n'a été signalé au cours de l'étude

Prévention et traitement des lésions du col de l'utérus  
dues au HPV (Human Papillomavirus),  
en restaurant les conditions physiologiques de la zone de transformation cervico-vaginale

# COLPOFIX®

Le seul gel vaginal en spray  
qui aide à la régression des lésions CIN1  
dues au HPV<sup>1,2</sup>

NE  
COULE  
PAS



Galénique gel « sprayable »  
pour une administration optimisée

Une efficacité démontrée  
sur la régression des lésions CIN1<sup>1</sup>  
et sur la clairance du HPV<sup>2</sup>

BIOCODEX 

COLPOFIX® est un dispositif médical de classe IIa. CE 0373. Fabriqué par Uriach Italy S.r.l, distribué par BIOCODEX. Lire attentivement la notice. Non remboursé par la sécurité sociale. Mars 2024.

1. Stentella P *et al.* Efficacy of carboxymethyl beta-glucan in cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective, case-control study. *Minerva Ginecol* 2017; 69(5): 425-430. Étude cas-témoins rétrospective sur 999 patientes. 2. Lavitola G *et al.* Effects on Vaginal Microbiota Restoration and Cervical Epithelialization in Positive HPV Patients Undergoing Vaginal Treatment with Carboxy-Methyl-Beta-Glucan. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 5476389. Étude cas-témoins rétrospective sur 784 patientes.

## Contraception

# Contraception et prédispositions génétiques au risque de cancer du sein ou de l’ovaire

**RÉSUMÉ :** On estime qu’environ 5 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires et qu’environ 2 femmes sur 1 000 seraient porteuses d’un variant délétère (dit “mutation”) *BRCA*.

Les patientes porteuses d’une mutation *BRCA* présentent un risque très augmenté de cancer du sein ou de l’ovaire en comparaison avec les femmes de la population générale. Or, on sait que les contraceptions hormonales peuvent modifier le risque de présenter un de ces cancers.

En France, il n’existe aucune contre-indication à la prescription de traitements hormonaux chez les patientes porteuses d’une prédisposition génétique au cancer du sein et de l’ovaire, en l’absence d’antécédent personnel, mais il est important de pouvoir discuter des risques et bénéfices induits par ces traitements avec ces patientes souvent inquiètes de modifier leur risque déjà important.



**M. REBOTIER, C. ROUSSET-JABLONSKI**  
Centre Léon Bérard, LYON.

### Prédispositions génétiques au cancer du sein et de l’ovaire

Environ 2 femmes sur 1 000 seraient porteuses d’une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*, soit 21 000 personnes diagnostiquées en France entre 2003 et 2014.

Pour une patiente de 20 ans porteuse d’une mutation *BRCA1*, son risque de développer un cancer du sein avant l’âge de 70 ans est de 54 %, et de 22 à 51 % de développer un cancer des ovaires.

Pour les patientes mutées *BRCA2*, ce risque est de 45 % pour le cancer du sein et de 4 à 18 % pour le cancer des ovaires [1].

Ces cancers surviennent plus précocement pour les patientes *BRCA1* (médiane 40 ans pour le sein et 60 ans pour l’ovaire) que pour les *BRCA2* (43 et 62 ans) et plus précocement que dans la population générale [2]. De plus, ces patientes présentent un risque environ

quatre fois plus élevé de développer un cancer du sein controlatéral après un premier cancer [3].

Si les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont considérés à ce jour comme les deux gènes majeurs à l’origine du risque très élevé de cancer du sein et/ou de l’ovaire, leurs mutations ne seraient toutefois responsables que de 16 à 40 % des cancers du sein familiaux (**tableau I**). D’autres mutations, plus rares, prédisposent à un risque augmenté de cancer du sein ou de l’ovaire. La mutation du gène *PALB2* procure un risque de cancer du sein de 45 % à 70 ans et un risque de cancer l’ovaire de 3 % (10 % si antécédent familial). Les patientes porteuses d’une mutation du gène *RAD51c* ont un risque augmenté essentiellement pour le cancer des ovaires (7-10 %). Le surrisque de cancer du sein serait faible (2 %). Les patientes mutées TP53 ont également un risque important de cancer du sein, surtout à un âge jeune (surrisque majeur entre 20 et 50 ans). Les patientes mutées *CDH1*

| Gènes associés à un risque élevé de cancer du sein   | Gènes associés à un risque élevé de cancer de l'ovaire  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>BRCA1, BRCA2</i></li> <li>● <i>PALB2</i></li> <li>● <i>TP53</i></li> <li>● <i>CDH1</i></li> <li>● <i>PTEN</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>BRCA1, BRCA2</i></li> <li>● <i>RAD51c</i></li> <li>● <i>RAD51d</i></li> <li>● <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i></li> </ul> |

**Tableau 1 :** Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont considérés comme les deux gènes majeurs à l'origine du risque très élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Mais d'autres mutations, plus rares, prédisposent à un risque augmenté de cancer du sein ou de l'ovaire.

ou porteuses d'une neurofibromatose de type 1 ont également un surrisque de cancer du sein.

Cependant, une mutation génétique ne serait identifiée que dans 10 % des situations familiales évocatrices d'une potentielle prédisposition génétique. Certaines patientes avec des histoires familiales très évocatrices et en l'absence de mutation identifiée sont classées à très haut risque de cancer du sein et on peut également se poser la question d'un surrisque induit par la contraception.

### Contraceptions hormonales et risque de cancer du sein et de l'ovaire dans la population générale

Dans la population générale, on estime que la contraception œstroprogestative augmente un peu le risque de cancer du sein avec un RR de 1,1 à 1,5. Ce risque semble légèrement augmenter avec la durée de prise et disparaît dans les années qui suivent l'arrêt [4]. Son risque serait surtout "promoteur" sur des cellules cancéreuses déjà en place.

Peu de données sont disponibles pour la contraception microprogestative, mais le surrisque semble sensiblement le même que pour la contraception œstroprogestative (RR environ 1,2). Concernant les dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel, les seules études disponibles dans la littérature sur l'impact mammaire concernent les DIU à 52 mg. L'impact sur le risque mammaire est dis-

cuté avec certaines études ne retrouvant aucun impact, et d'autres retrouvant un léger surrisque mammaire [5].

Dans la population générale, les contraceptifs oraux augmentent transitoirement le risque de cancer du sein, mais le risque absolu reste faible étant donné le jeune âge des patientes utilisant ces contraceptions. Ceci est plus complexe pour les patientes porteuses d'une mutation *BRCA*, dont le risque absolu est déjà élevé, y compris à un âge plus jeune.

En population générale, l'utilisation d'une contraception œstroprogestative entraîne une diminution franche du risque de cancer de l'ovaire de 20 % pour tous les cinq ans d'utilisation. Cet effet persiste pendant de nombreuses années après l'arrêt de l'usage [6].

Une seule étude a évalué le risque de cancer des annexes sous microprogestatifs vs sous-œstroprogestatifs [7]. Aucune association avec le risque de cancer des annexes n'a été retrouvée.

Une étude de cohorte finlandaise [8] rapporte une diminution du risque de cancer des annexes avec l'utilisation d'un DIU au lévonorgestrel (SIR 0,6 IC95 0,45-0,76), effet confirmé dans une étude plus récente [9].

Schrijver *et al.*, en 2022 [10], ont constaté que, chez les femmes indemnes, l'utilisation de contraceptifs oraux était associée à une augmentation à court terme de l'incidence du cancer du sein, mais une diminution à long terme de l'incidence

du cancer de l'ovaire. Après 40 ans, le bénéfice des contraceptifs oraux dépassait le risque. Cela n'est pas surprenant : le risque accru de cancer du sein avec des contraceptifs oraux est transitoire, alors que la diminution du risque de cancer de l'ovaire persiste à long terme. Les résultats étaient similaires pour les patientes porteuses d'une mutation *BRCA* ou lorsque la mortalité était incluse comme critère d'évaluation.

### Contraceptions hormonales et risque de cancer du sein chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA*

Le lien entre prise de contraception orale et risque de cancer du sein chez les femmes *BRCA1/2* reste discuté.

Chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*, trois méta-analyses rapportent une absence d'augmentation significative du risque de cancer en cas de prise de contraceptifs oraux [11].

L'étude de Kotsopoulos, en 2015, retrouve un faible excès de risque de cancer du sein (HR 1,18) [12]. En revanche, il n'est pas retrouvé d'association significative entre le risque de cancer du sein controlatéral et la prise de contraceptifs oraux avant le premier cancer [12]. Cette même étude de 2015 [12] montre une augmentation significative du risque de cancer du sein pour une prise entre 5 et 10 ans (OR 1,19). Cette augmentation semble plus importante pour une prise entre 10 et 15 ans (OR 1,27). En revanche, la méta-analyse d'Iodice, en 2010 [13], n'a pas retrouvé cette augmentation de risque avec la durée de prise. Elle ne rapporte pas non plus de surrisque de cancer du sein, quel que soit l'âge de début de prise.

Un surrisque est retrouvé pour les patientes ayant débuté avant 20 ans et porteuses d'une mutation *BRCA1* seulement (OR 1,45) dans l'étude de Kotsopoulos [12].

## Contraception

L'étude de Brohet [14] retrouve une augmentation du risque de cancer du sein chez les patientes mutées *BRCA1* ou *BRCA2* et ayant débuté une contraception œstroprogestative avant la première grossesse menée à terme (HR 1,45 *BRCA1* et HR 2,58 *BRCA2*).

Aucune étude n'a évalué la différence entre les différents types d'œstroprogestatifs et le risque de cancer du sein.

Une méta-analyse parue en 2023 [15] confirme l'ensemble de ces résultats, car le risque de cancer du sein était soit augmenté dans les études de cohorte (HR 1,55 IC95 1,36-1,76), soit non affecté dans les études cas-témoins (OR 1,06 IC95 0,90-1,25) par l'utilisation de la contraception œstroprogestative. L'augmentation de risque semblait persister 10 ans après l'arrêt, mais aucune association claire n'a été identifiée entre le risque de cancer du sein et la durée d'utilisation.

### Contraceptions hormonales et risque de cancer de l'ovaire chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA*

Dans trois méta-analyses [11], l'ensemble des résultats indiquent une réduction significative du risque de cancer des annexes associée à une prise antérieure de contraceptifs oraux.

Comme dans la population générale, l'importance de la réduction du risque de cancer des annexes semble associée à la durée de la prise des contraceptifs oraux [13].

Pour chaque décennie supplémentaire de prise de ces contraceptifs, cette réduction du risque est confirmée de façon linéaire (RR1 an : 0,96 ; IC95 % : 0,96 -0,97 ; RR5 ans : 0,80 ; IC95 % : 0,73-0,88 ; RR10 ans : 0,64 ; IC95 % : 0,53-0,78 ;  $p < 0,01$ ) [13].

La poursuite de l'effet protecteur dans les années qui suivent l'arrêt est également

retrouvé, même si, dans l'étude d'Antonou [16], cet effet semble diminuer avec le temps (RR de 0,29 dans les 10 ans suivant l'arrêt vs RR 0,85 après 10 ans).

Il n'y a aucune donnée spécifique aux patientes mutées *BRCA* sur le risque annexiel sous microprogestatifs par voie orale.

Chez les femmes *BRCA* et utilisatrices d'implant contraceptif, une réduction du risque de cancer de l'ovaire a été retrouvée dans une étude cas-contrôle (OR = 0,30 ; IC95 % 0,12-0,73 ;  $P = 0,008$ ). Dans cette même étude, le nombre d'utilisatrices de DIU au LNG était faible, et il n'était pas retrouvé de réduction significative du risque de cancer de l'ovaire, possiblement pas manque de puissance (OR = 0,72 [95 % CI 0,32 – 1,59]) [18].

### Contraception tubaire définitive

La contraception tubaire définitive par ligature tubaire, et d'autant plus par salpingectomie, est associée à une réduction du risque de cancer de l'ovaire en population générale [19, 20].

L'impact préventif de la ligature tubaire a également été retrouvé chez les femmes porteuses de mutation *BRCA*. L'impact de la salpingectomie est en revanche toujours en cours d'évaluation [15, 21].

### Contraceptions hormonales et risque de cancer du sein et de l'ovaire chez les patientes porteuses d'autres mutations prédisposantes

Pour les femmes à très haut risque familial sans mutation identifiée, les données sont très limitées.

L'étude observationnelle de Toss, en 2017 [22], n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de cancer du sein (HR 1,45 IC95 0,65-3,35 chez les femmes et

1,03 chez les femmes à haut risque). Ceci même pour des durées de prise de plus de 10 ans.

Il n'a pas, non plus, été retrouvé d'augmentation du risque de cancer du sein dans l'étude de Grandi, en 2018 [23], a évalué le risque de cancer du sein chez les femmes à très haut risque (avec ou sans mutation). Dans ces deux études, les niveaux de risque ont été déterminés selon les critères de Modène italiens.

Aucune étude spécifique sur l'utilisation de la contraception orale chez les porteuses de mutation *PALB2*, *PTEN* et *CDH1* n'a été réalisée, mais aucune donnée n'est en faveur de les contre-indiquer.

Il n'y a pas non plus de données sur la contraception chez les patientes *RAD51c*, mais celles-ci étant surtout exposées à un risque de cancer ovarien, qui semble réduit par la contraception œstroprogestative, leur utilisation n'est pas contre-indiquée chez ces patientes. Mais comme chez les patientes porteuses de mutation *BRCA*, il n'est pas recommandé de prescrire de contraception œstroprogestative seulement à visée de réduction du risque ovarien.

### Recommandations françaises

L'INCA a émis, en 2018, des recommandations sur l'utilisation de la contraception hormonale chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA* : l'utilisation d'une contraception, œstroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* indemnes de cancer du sein.

Il n'existe pas non plus de contre-indication à l'utilisation de ces contraceptions hormonales chez les patientes à très haut risque familial de cancer du sein ou porteuses d'une autre mutation à haut risque de cancer du sein.

## POINTS FORTS

- Il existe peu de données spécifiques aux patientes prédisposées génétiquement au cancer du sein et de l'ovaire.
- Les données de la population générale montrent une légère augmentation du risque de cancer du sein (RR 1,2 à 1,5) chez les utilisatrices d'une contraception œstroprogestative ou microprogestative. Chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA* les données sont contradictoires selon les études et retrouvent soit une neutralité, soit une augmentation du risque mammaire.
- Concernant le risque ovarien, les contraceptions œstroprogestatives semblent diminuer ce risque tout au long de la prise et cet effet protecteur semble perdurer sur les années après l'arrêt.
- Il n'y a pas d'argument pour contre-indication sur les contraceptions hormonales chez les patientes indemnes prédisposées génétiquement au cancer du sein ou de l'ovaire.

Concernant les prédispositions au cancer de l'ovaire, les données dans la population générale et chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA* sont en faveur d'une diminution du risque chez les utilisatrices de contraceptions œstroprogestatives et de l'absence de modification du risque sous microprogestatifs. Il n'y a donc pas d'argument pour contre indiquer les contraceptions orales dans cette situation.

### ■ Conclusion

Les données chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA* sont relativement les mêmes que pour la population générale et semble, selon les études, retrouver une faible augmentation de risque de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptions hormonales, ou l'absence d'augmentation de risque. Ce risque semble plus important au moment de la prise et pour des durées longues d'utilisation.

Il n'y a pas de contre-indication à la prescription d'une contraception hormonale chez une patiente indemne porteuse de variants délétères *BRCA*.

La diminution du risque de cancer de l'ovaire induite par la prise d'œstroprogestatifs, est un élément important à prendre en compte chez les patientes porteuses de variants délétères *BRCA* même si la contraception hormonale ne peut pas être prescrite exclusivement dans ce but. Chez les femmes n'ayant plus de projet de grossesse, une contraception tubaire définitive peut être une bonne option, qui permet de réduire le risque de cancer de l'ovaire.

Chez les patientes ayant bénéficié d'une mastectomie prophylactique, le risque résiduel mammaire est faible et la prescription d'une contraception se réfléchit comme dans la population générale.

Dans les populations à haut risque familial, sans mutation identifiée, le surrisque de cancer du sein induit par la contraception hormonale est variable selon les études, mais ces patientes n'ayant pas de surrisque ovarien, la décision de prescription est parfois plus difficile.

Dans tous les cas, cette prescription doit se discuter de manière éclairée avec la patiente, en tenant compte de son âge, de

sa durée de prise de contraception hormonale et bien évidemment de ses autres facteurs de risque.

### BIBLIOGRAPHIE

1. CHEN S, PARMIGIANI G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2007;25:1329-1333.
2. MAVADDAT N, BARROWDALE D, ANDRULIS IL *et al.* Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*, 2012;21:134-147.
3. MALONE KE, BEGG CB, HAILE RW *et al.* Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*, 2010;28:2404-2410.
4. MØRCH LS, IVERSEN L. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 2017;377:2228-2239.
5. CONZ L, MOTA BS, BAHAMONDES L *et al.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020;99:970-982.
6. BERAL V, DOLL R, HERMON C *et al.* Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Meta-Analysis. *Lancet*, 2008;371:303-314.
7. FABER MT, JENSEN A, FREDERIKSEN K *et al.* Oral contraceptive use and impact of cumulative intake of estrogen and progestin on risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control*, 2013;24:2197-2206.
8. SOINI T, HURSKAINEN R, GRÉNMAN S *et al.* Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*, 2014:292.
9. BALAYLA J, GIL Y, LASRY A *et al.* Ever-use of the intra-uterine device and the risk of ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol*, 2021;41:848-853.
10. SCHRUIJVER LH, MOOIJ TM, PIJPE A *et al.* Oral contraceptive use in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: absolute cancer risks and benefits. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2022;114:540-552.

## Contraception

11. MOORMAN PG, HAVRILESKY LJ, GIERISCH JM *et al.* Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2013;31:4188-4198.
12. KOTSOPOULOS J, LUBINSKI J, GRONWALD J *et al.* Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer J Int Cancer*, 2015;137:1136-1146.
13. IODICE S, BARILE M, ROTMENSZ N *et al.* Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2010;46:2275-2284.
14. BROHET RM, GOLDGARDE, EASTON DF *et al.* Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*, 2007;25:3831-3836.
15. VAN BOMMEL MHD, INTHOUT J, VELDMATE G *et al.* Contraceptives and cancer risks in BRCA1/2 pathogenic variant carriers: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2023;29:197-217.
16. ANTONIOU AC, ROOKUS M, ANDRIEU N *et al.* Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the international BRCA1/2 carrier cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009;18:601-610.
17. XIA YY, GRONWALD J, KARLAN B *et al.* Contraceptive use and the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol*, 2022;164:514-521.
18. CIBULA D, WIDSCHWENDTER M, ZIKAN M *et al.* Underlying mechanisms of ovarian cancer risk reduction after tubal ligation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011;90:559-563.
19. VAN LIESHOUT LAM, PIEK MJ, VERWIJMEREN K *et al.* Ovarian cancer risk after salpingectomy for ectopic pregnancy or hydrosalpinx: results of the OCASE nationwide population-based database study. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2021;36:211-218.
20. FALCONER H, YIN L, GRÖNBERG H *et al.* Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst*, 2015;107:dju410.
21. KOTSOPOULOS J, NAROD SA. Prophylactic salpingectomy for the prevention of ovarian cancer: Who should we target? *Int J Cancer*, 2020;147:1245-1251.
22. TOSS A, GRANDI G, CAGNACCI A *et al.* The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation. *Oncotarget*, 2016;8:9144-9154.
23. GRANDI G, TOSS A, CAGNACCI A *et al.* Combined hormonal contraceptive use and risk of breast cancer in a population of women with a family history. *Clin Breast Cancer*, 2018;18:e15-24.

---

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

# Le site de Réalités en Gynécologie-Obstétrique fait peau neuve

Une complémentarité  
Revue + Site internet



- Vos articles publiés dans la revue depuis 6 ans
- Un moteur de recherche ultra-puissant avec une sélection par mots-clés
- Le feuilletage en ligne de la revue
- Les articles en HTML et PDF téléchargeables

Abonnement  
gratuit  
en ligne

<https://www.realites-gyneco-obstetrique.com>

La FMC du gynécologue aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

## Cancérologie

# Le Syndrome de Lynch et le gynécologue

**RÉSUMÉ :** Le syndrome de Lynch est un syndrome héréditaire de transmission autosomique dominante qui prédispose principalement au cancer du côlon, mais aussi, chez la femme, au cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Le diagnostic s'appuie sur des critères personnels et familiaux qu'il faut savoir identifier.

Récemment, les recommandations de traitement des cancers de l'endomètre ont vu apparaître des tests moléculaires tumoraux au diagnostic afin de classer les tumeurs. Il est donc important de savoir interpréter ces tests pour orienter au mieux les patientes. Le rôle du gynécologue va donc être central, tant dans le diagnostic que dans le suivi des femmes à risques.



**J. ROBBE, J. MORETTA, C. NOGUÈS**

Institut Paoli-Calmettes, Oncogénétique clinique, Département d'anticipation et de suivi du cancer, MARSEILLE.

Le syndrome de Lynch (anciennement syndrome HNPCC "Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer") est la plus fréquente des prédispositions héréditaires au cancer colorectal et, probablement, l'une des plus communes prédispositions héréditaires au cancer, à haute pénétrance. Sa prévalence estimée dans la population générale est comprise entre 1/250 et 1/1 000 et représente de 1 à 4 % des cancers colorectaux [1]. C'est un syndrome de transmission autosomique dominante lié à une altération constitutionnelle dans un des cinq gènes du système MMR (*Mismatch Repair*) [2]. Les personnes porteuses d'un syndrome de Lynch sont prédisposées à un large spectre tumoral comprenant des tumeurs digestives, mais aussi gynécologiques (endométriales et ovariennes) [3]. Les cancers gynécologiques sont, chez la femme, l'une des portes d'entrée principales dans le syndrome. Le diagnostic génétique familial est alors fondamental pour assurer un suivi adapté aux membres de la famille concernés.

Le gynécologue assurera alors un rôle crucial dans le diagnostic, mais aussi le suivi des femmes concernées par un syndrome de Lynch.

### Le syndrome de Lynch : description clinique et moléculaire

Les premiers cas du syndrome de Lynch ont été rapportés dès 1913 par Alfred Scott Warthin [4], et la définition du syndrome a par la suite été apportée par Henry Lynch en 1966 [5]. Déjà, l'association avec le cancer endométrial était bien décrite.

C'est un syndrome de transmission autosomique dominante (50 % de risque de transmission à la descendance) lié à un variant pathogène (VP), c'est-à-dire une altération délétère dans les gènes *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2* ou *Epcam*. Ces gènes font, pour la plupart, partie du système MMR (*Mismatch Repair*) qui permet le maintien de la fidélité de la réplication de l'ADN. En l'absence d'un système MMR fonctionnant correctement, de nombreuses erreurs restent non corrigées [2]. Les gènes MMR sont des gènes suppresseurs de tumeurs et répondent donc au modèle de Knudson, ou théorie du 2<sup>e</sup> hit [6]. Un patient porteur d'un syndrome de Lynch hérite d'un variant pathogène sur l'un des allèles du gène impliqué. Il suffira donc d'un seul événement somatique supplémentaire conduisant à

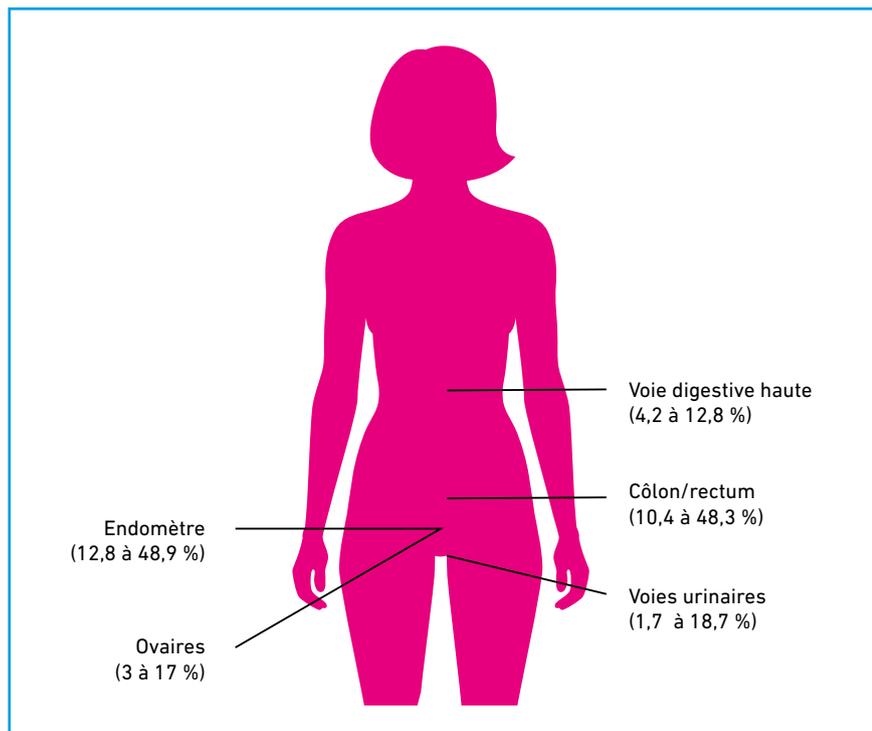


Fig. 1 : Estimation de risques cumulés à 75 ans. D'après les données de la cohorte PLSD.

la perte du second allèle pour conduire à l'instabilité génétique et à la tumorigenèse. Cette théorie explique le risque accru ainsi que la survenue plus précoce de pathologie tumorale, mais également la pénétrance incomplète puisque le risque de cancérisation n'est pas absolu.

Le syndrome de Lynch n'est pas un syndrome uniforme et le spectre tumoral et le risque de cancer peuvent varier selon le gène impliqué.

Le spectre tumoral classique (étroit) du syndrome de Lynch comprend les cancers colorectaux, de l'intestin grêle, de l'endomètre et des voies urinaires supérieures (voies excrétrices rénales, uretère). Dans le spectre plus large (plus rarement rapporté), on peut observer des cancers de l'estomac, des voies biliaires (cholangiocarcinomes), des ovaires (principalement carcinome à cellules claires ou endométrioïdes) ainsi que des tumeurs cutanées (carcinomes sébacés...) (fig. 1).

## 1. Quand évoquer le diagnostic

### >>> Critères individuels et familiaux.

Historiquement, le syndrome de Lynch était principalement évoqué devant la présence de critères familiaux qui sont encore utilisés de nos jours, selon les critères d'Amsterdam [7].

Au moins trois cas familiaux de cancer du spectre étroit de Lynch :

- apparentés au premier degré deux à deux ;
- sur au moins deux générations ;
- au moins un des cas diagnostiqués avant l'âge de 50 ans.

De nos jours, le diagnostic se fonde sur un faisceau d'arguments à la fois individuels et familiaux. En plus de l'utilisation des critères d'Amsterdam, il est utile également de s'aider de critères individuels :

- Toutes tumeurs du spectre de Lynch ayant des caractéristiques tumorales

dMMR non expliquées par des événements somatiques (cf. infra : hyperméthylation somatique de MLH1).

- En l'absence d'analyses tumorales disponibles :
  - toute tumeur du spectre de Lynch diagnostiquée avant 41 ans ;
  - association de deux tumeurs du spectre de Lynch, la première ayant été diagnostiquée avant 51 ans ;
  - association de trois tumeurs du spectre de Lynch, quels que soient les âges au diagnostic.

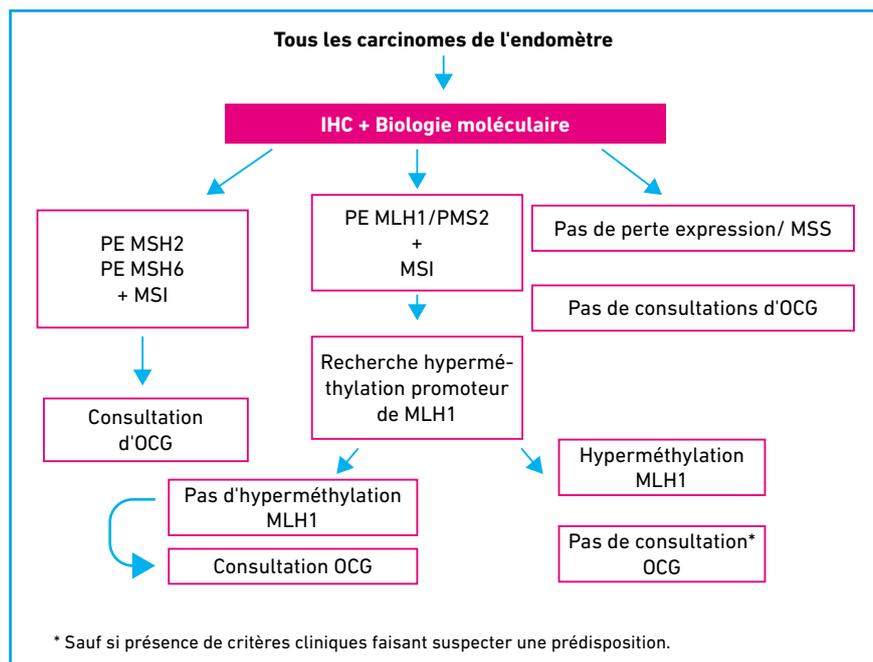
>>> **Critères tumoraux.** La défaillance du système MMR dans la tumeur va engendrer la création de nombreuses erreurs de réplifications qui ne pourront être réparées. Ces erreurs sont particulièrement fréquentes au niveau de certains motifs répétés de l'ADN, les microsatellites. Ceci va donner une signature particulière à la tumeur, qu'on appelle l'instabilité microsatellitaire (ou statut MSI pour Microsatellite instability). Cette instabilité peut être recherchée par un test de biologie moléculaire fait sur prélèvement tumoral (test MSI), qui va comparer les microsatellites de la tumeur à ceux de référence [8].

La défaillance du système MMR (dMMR) peut également être détectée par immunohistochimie (IHC) en cas d'absence d'expression d'une ou plusieurs de ses protéines.

L'existence d'une perte d'expression d'une ou plusieurs protéines du système MMR, plus ou moins associée à un statut MSI peut faire évoquer un potentiel syndrome de Lynch.

La nouvelle dénomination employée désormais dans les comptes rendus anatomopathologiques est dMMR (déficient Mismatch Repair) signifiant qu'une perte d'expression d'au moins une protéine MMR a été identifiée. À l'inverse, un résultat pMMR-IHC (proficient MMR) signifie l'absence de perte d'expression des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2.

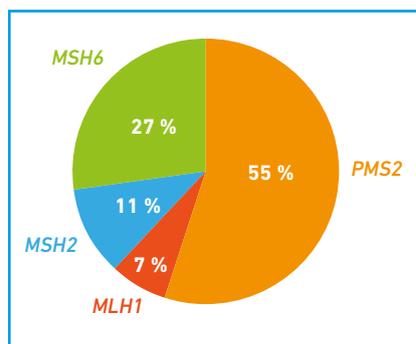
## Cancérologie



**Fig. 2 :** Arbre décisionnel de diagnostic moléculaire dans les cancers de l'endomètre. IHC : Immunohistochimie ; PE : Perte expression ; OCG : Oncogénétique ; MSI : Instabilité des microsatellites.

Néanmoins, il est important de noter que toutes les tumeurs instables ne sont pas les conséquences d'un syndrome de Lynch, mais possiblement d'une inactivation du système MMR au niveau somatique par divers mécanismes, dont le plus fréquent est la survenue d'une hyperméthylation somatique du promoteur du gène *MLH1* qui est un événement tumoral fréquent survenant dans la carcinogenèse en particulier dans les cancers des personnes âgées, signe de sénescence cellulaire [9]. C'est pourquoi il existe un algorithme permettant d'identifier les patients pouvant nécessiter une recherche de syndrome de Lynch par un généticien (fig. 2). Il est important de retenir qu'un résultat MSI ou dMMR ne signifie pas un syndrome de Lynch.

**>>> Le diagnostic moléculaire.** Le diagnostic du syndrome de Lynch repose sur la mise en évidence au niveau constitutionnel d'un variant pathogène dans l'un des quatre gènes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) ou dans le gène *Epcam* (fig. 3). Ce diagnostic fait suite à une consultation d'oncogénétique.



**Fig. 3 :** Diagramme de répartition des variants pathogènes dans les principaux gènes du syndrome de Lynch.

### 2. Risque de cancer gynécologique

**>>> Cancer de l'endomètre.** La prévalence du syndrome de Lynch dans les cancers de l'endomètre varie de 2 à 6 % de l'ensemble des cancers de l'endomètre. On retrouve classiquement une majorité d'adénocarcinome endométrioïde [10].

Depuis 2021 [11], la réalisation d'analyse de biologie moléculaire somatique

est recommandée au diagnostic de tout cancer de l'endomètre, les traitements pouvant être orientés selon la classification moléculaire.

Parmi ces analyses, il est recommandé de réaliser de manière simultanée la recherche de perte d'expression des protéines MMR et le statut d'instabilité des microsatellites (fig. 2).

Une perte d'expression en immunohistochimie d'une ou plusieurs protéines MMR peut suggérer un syndrome de Lynch, elle peut ou non être corrélée à un statut MSI. Néanmoins, si la sensibilité de l'IHC et de la biologie moléculaire sont respectivement de 80-100 % et 75-100 % la spécificité, elle n'est que de 50-65 % et de 40-80 % [12]. Cette relative absence de spécificité s'explique en grande partie par l'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* qui a pour conséquence une perte d'expression de *MLH1* en IHC. Cette hyperméthylation somatique doit donc être recherchée de manière systématique, car elle fournit une explication somatique et ne nécessite pas de test génétique constitutionnel.

Les premiers résultats de cohorte française ont été publiés en 2011 [13] et rapportaient les données concernant 537 familles recrutées entre 2006 et 2009 et porteurs de VP dans les gènes *MLH1* (248 personnes), *MSH2* (256 personnes) et *MSH6* (33 personnes). Concernant le cancer de l'endomètre, on retrouvait des risques cumulés (RC) à 70 % allant de 16 à 54 % selon le gène concerné. Le risque le plus fort était pour les VP du gène *MLH1* puis *MSH2* (21 %) et *MSH6*.

Plus récemment, en 2019, les données de la cohorte PLSD (Prospective Lynch Syndrome Database) qui comportait 6 350 participants rapportaient un risque cumulé à 75 ans de cancer de l'endomètre allant de 12,8 à 48,9 % selon le gène impliqué [14]. Le risque le plus fort était pour les VP de *MSH2*, suivi par *MSH6* (41,1 %) et *MLH1* (37 %) et enfin *PMS2*.

## POINTS FORTS

- Syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers digestifs et de l'endomètre.
- Orientation diagnostique sur l'histoire familiale et les analyses tumorales.
- Suivi régulier pouvant être géré par le gynécologue en cabinet.

L'âge de diagnostic de CE en cas de syndrome de Lynch sera également en moyenne plus jeune que celui de la population générale avant 50 ans *versus* après 60 ans.

**>>> Cancer de l'ovaire.** La prévalence du syndrome de Lynch est plus difficile à estimer, au vu de la fréquence de ces cancers, et dépend des études et des populations sélectionnées. En population non sélectionnée (sans test MSI préliminaire), on estime à moins d'1 % le taux de mutation constitutionnelle du syndrome de Lynch [15]. Par ailleurs, le taux de cancer de l'ovaire dMMR serait estimé entre 2 et 13 %, avec un taux de mutation constitutionnelle difficile à extraire, mais n'excédant pas les 50 %.

À la différence du syndrome de prédisposition lié aux mutations *BRCA1/2*, on retrouve très majoritairement des cancers de type non séreux : principalement des adénocarcinomes endométrioïdes ou plus rarement des carcinomes à cellules claires.

De même que pour le cancer de l'endomètre, les analyses tumorales permettent d'orienter les prises en charge ainsi que la nécessité ou non d'une consultation d'oncogénétique. Parmi les syndromes de prédispositions aux cancers de l'ovaire, le syndrome de Lynch reste minoritaire et n'expliquerait que 10 à 15 % des cancers héréditaires de l'ovaire [16].

Selon les données de la cohorte PLSD le RC à 75 ans varie également selon le gène impliqué de 3 % à 17 %. Le risque le plus élevé était à nouveau lié aux VP de *MSH2* (17 % [11,8-31,2 %]), suivi des VP de *MLH1* et *MSH6* (11 et 10,8 %), et celui de *PMS2* estimé à 3 % (0,5-43,3). Pour comparaison, on estime le RC à 80 ans de la population générale française à environ 1 %, et de 44 % (36-53 %) pour les patientes porteuses de VP de *BRCA1*.

Similairement au cancer de l'endomètre, on observe un âge moyen de diagnostic plus jeune que dans les cancers de l'ovaire sporadiques.

### Suivi des patientes avec syndrome de Lynch par le gynécologue

Le risque majoritaire des patientes porteuses d'un syndrome de Lynch est le risque de cancer colorectal, néanmoins selon le gène impliqué le risque de cancer gynécologique peut être important et le rôle du gynécologue dans le suivi et la prévention est alors capital.

#### 1. Surveillance gynécologique

Les conseils de surveillance s'appuient sur des référentiels régionaux et des avis d'expert. Des recommandations nationales, à l'instar des européennes [17], devraient être prochainement proposées en prenant en compte davantage les niveaux de risque corrélés au génotype.

Les femmes concernées doivent bénéficier d'une surveillance gynécologique clinique régulière permettant également leur éducation aux facteurs de risques au cancer de l'endomètre ainsi que les symptômes alarmants tels que des métrorragies ou ménorragies inhabituelles.

L'âge de début de la surveillance doit intégrer la notion d'antécédents familiaux, ainsi que l'âge de survenue des différents cancers dans la famille, et dans certains cas le type de variation génétique détectée.

Le dépistage clinico-radiologique doit lui être entamé à partir de 35 ans de manière annuelle et comprend :

- un examen clinique avec échographie endovaginale et mesure de l'épaisseur endométriale;
- des biopsies endométriales à la pipelle de Cornier si possible.

Aucune étude n'a pour l'instant formellement démontré l'intérêt d'une contraception œstroprogestative dans la réduction de risque de cancer de l'endomètre et des ovaires dans le cadre du syndrome de Lynch. Les mêmes recommandations que celles de la population générale doivent être appliquées.

Étant donné les limites connues de l'efficacité du dépistage du cancer de l'ovaire, il n'est pas recommandé de surveillance spécifique

#### 2. Chirurgies prophylactiques

Le risque cumulé de cancer gynécologique est assez haut pour envisager des chirurgies prophylactiques [14]. Par ailleurs, en l'absence de mesure de dépistage ayant démontré son intérêt chez les femmes à risque tubo-ovarien, une chirurgie prophylactique annexielle est la seule possibilité de gestion de ce risque de cancer.

L'âge de réalisation de ces chirurgies doit prendre en compte le gène muté ainsi

## Cancérologie

que les antécédents personnels et familiaux de cancer, et l'analyse au cas par cas de chaque situation personnelle (antécédents propres, comorbidités, vécu personnel de la prédisposition, souhait de la femme...).

Chez les patientes porteuses de VP dans les gènes *MLH1*, *MSH6*, *MSH2* et *Epcam* une hystérectomie totale élargie aux annexes peut être envisagée à partir de 40 à 45 ans. Cette possibilité doit évidemment être discutée au cas par cas pour chaque patiente lors d'une consultation dédiée.

En cas de VP de *PMS2* la réalisation d'une hystérectomie avec annexectomie prophylactique peut être discutée à partir de 50 ans.

En l'absence de contre-indication personnelle, il pourra être proposé un traitement hormonal substitutif de la ménopause aux patientes le nécessitant.

### Autres suivis

Le risque le plus précoce du syndrome de Lynch reste le risque de cancer colorectal et la mise en place d'une surveillance adaptée est capitale. L'âge de début des coloscopies varie entre 20 et 25 ans selon le gène muté et elles doivent être réalisées tous les deux ans minimum dans des conditions permettant la détection la plus efficace des polypes.

Une fibroscopie œsogastroduodénale doit également être associée tous les quatre ans.

Les autres risques, plus rares, concernent l'intestin grêle et les voies urinaires, la surveillance doit alors être adaptée selon l'histoire familiale prioritairement. Dans certaines situations, devant un risque

de lésions sébacées, un suivi dermatologique régulier peut également être conseillé.

### Conclusion

Bien que comme tout syndrome de prédisposition héréditaire, le syndrome de Lynch reste rare, il doit être connu et reconnu du gynécologue. Son rôle est en effet crucial à la fois dans le diagnostic, mais surtout dans la surveillance des personnes porteuses.

### BIBLIOGRAPHIE

- LI X, LIU G, WU W. Recent advances in Lynch syndrome. *Experimental Hematology & Oncology*, 2021;10:37.
- GUPTA D, HEINEN CD. The mismatch repair-dependent DNA damage response: Mechanisms and implications. *DNA Repair*, 2019;78:60-69.
- LYNCH H, LYNCH P, LANSPA S *et al.* Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*, 2009;76:1-18.
- WARTHIN AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 1985;35:348-359.
- LYNCH HT, SHAW MW, MAGNUSON CW *et al.* Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med*, 1966;117:206-212.
- KNUDSON AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971;68:820-823.
- SAMADDER NJ, SMITH KR, WONG J *et al.* Cancer risk in families fulfilling the amsterdam criteria for lynch syndrome. *JAMA Oncol*, 2017;3:1697-1701.
- CARETHERS JM. Microsatellite instability pathway and EMAS in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2017; 13:73-80.
- KURPIEL B, THOMAS MS, MUBEEN M *et al.* MLH1/PMS2-deficient endometrial carcinomas in a universally screened population: MLH1 hypermethylation and germline mutation status. *Int J Gynecol Pathol*, 2022;41:1-11.
- RYAN NA, McMAHON RF, RAMCHANDER NC *et al.* Lynch syndrome for the gynaecologist. *The Obstetric & Gynaecologist*, 2021;23:9-20.
- ALEXA M, HASENBURG A, BATTISTA MJ. The TCGA molecular classification of endometrial cancer and its possible impact on adjuvant treatment decisions. *Cancers (Basel)*, 2021;13:1478.
- SJURSEN W, HAUKANES BI, GRINDEDAL EM *et al.* Current clinical criteria for Lynch syndrome are not sensitive enough to identify MSH6 mutation carriers. *J Med Genet*, 2010;47:579-885.
- BONADONA V, BONAÏTI B, OLSCHWANG S *et al.* Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 2011;305:2304-2310.
- DOMINGUEZ-VALENTIN M, SAMPSON JR, SEPPÄLÄ TT *et al.* Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genetics in Medicine*, 2020;22:15-25.
- HODAN R, KINGHAM K, COTTER K *et al.* Prevalence of Lynch syndrome in women with mismatch repair-deficient ovarian cancer. *Cancer Medicine*, 2021;10:1012-1017.
- NAKAMURA K, BANNO K, YANOKURA M *et al.* Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, 2014;2:909-916.
- SEPPÄLÄ TT, LATCHFORD A, NEGÓI I *et al.* European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *Br J Surg*, 2021;108:484-498.

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



Le site de la cancérologie  
**cancero.net**

**RETROUVEZ TOUTE  
L'ACTUALITÉ MÉDICALE  
EN ONCOLOGIE  
100% DIGITALE**



## Du contenu tout au long de l'année grâce aux dossiers thématiques...

La saga des PARPi

Prise en charge actuelle du cancer du sein RH+

Prise en charge du carcinome urothélial en pratique clinique

Prise en charge du CPNPC avec altération génomiques / avec addictions oncogéniques

Tout ce que vous auriez voulu savoir sur les cancers primitifs du foie sans oser le demander



## Mais aussi grâce aux newsletters

Actu'Bimensuelle

Spéciale cancers gynécologiques

Spéciale cancers du sein métastatiques

Actualités en oncologie thoracique

Spéciale glioblastome



## Couvertures de congrès (inter)nationaux



cancero.net

**European Society for Medical Oncology  
Congrès 2024** / Barcelone / 13 - 17 septembre



cancero.net

**Société Américaine d'Oncologie Clinique  
Congrès 2024** / Chicago / 31 mai - 4 juin



cancero.net

**Société Américaine d'Oncologie Clinique  
Symposium Cancers Gastrointestinaux  
Congrès 2024** / San Francisco / 18 - 20 janvier



cancero.net

**Société Américaine d'Oncologie Clinique  
Symposium Cancers Génito-Urinaires  
Congrès 2024** / San Francisco / 25 - 27 Janvier



cancero.net

**Symposium Cancers du Sein San Antonio  
Congrès 2023** / San Antonio / 5 - 9 décembre



Les comptes rendus vidéos de cancéro.net

**European Association of Dermato Oncology  
Congrès 2024** / Paris / 4 - 6 avril



cancero.net

**European Congress on Gynaecological Oncology  
Congrès 2024** / Barcelone / 7 - 10 mars



Les synthèses de cancéro.net

**La Société d'Oncologie Gynécologique :  
le congrès annuel des cancers féminins  
Congrès 2023** / Tampa / 25 - 28 mars





DES PRÉSENTATIONS ADAPTÉES AUX  
RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES

# L'antibiothérapie raisonnée

**Selexid® 200 mg comprimé est indiqué chez la femme adulte dans le traitement des infections urinaires.**

**Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.**

**Place dans la stratégie thérapeutique : Selexid® est actuellement recommandé en deuxième intention dans le traitement de :**

- la cystite aiguë simple de la femme adulte avec une posologie de 400 mg x 2 par jour pendant 5 jours\* ;
- la cystite aiguë à risque de complication de la femme adulte avec une posologie de 400 mg x 2 par jour pendant 7 jours ;
- la colonisation urinaire gravidique avec une posologie de 400 mg x 2 par jour pendant 7 jours.

\* La HAS a émis des recommandations de prise en charge en 2016 (révisées en 2021 et en 2024) préconisant l'utilisation en seconde intention du pivmécillinam 400 mg 2 fois par jour pendant 3 jours<sup>(2)</sup>.

Toute prescription d'antibiotique a un impact sur les résistances bactériennes et doit être justifiée. Les données sont limitées dans le traitement des cystites à risque de complication et des bactériuries asymptomatiques gravidiques. Selexid® peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement si nécessaire<sup>(1)</sup>.

(1) Résumé des caractéristiques du produit.

(2) HAS. Choix et durées d'antibiothérapies : cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme.

Mise à jour en juillet 2021 et juillet 2024.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Remboursement Sécurité sociale à 65 % dans l'indication de l'AMM.  
Liste 1 : médicament soumis à prescription médicale agréé aux collectivités.

Pour toute demande d'information médicale, de réclamation qualité ou de déclaration de pharmacovigilance, contactez le 01 81 79 38 34 ou [exploitant@alloga.fr](mailto:exploitant@alloga.fr).

Titulaire : Karo Healthcare AB, Box 16184, 103 24 Stockholm, Suède.

Exploitant : Alloga France, ZAC du Chapotin Sud, 69970 Chaponnay, France.

**karo**<sup>®</sup>  
healthcare