

réalités

n° 227

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Le dossier

HPV : de la vaccination au dépistage

Coordination : C. DELCOUR

La colposcopie chez les
femmes immunodéprimées

IMAGE DU MOIS

Le risque cardiovasculaire
chez la femme

REVUES GÉNÉRALES

Ménopause : quand
et comment arrêter
un THM ?

REVUES GÉNÉRALES

Actualités en
gynécologie médicale

EN DIRECT
DES CONGRÈS





DES PRÉSENTATIONS ADAPTÉES AUX
RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES

L'antibiothérapie raisonnée

SELEXID®
pivmécillinam

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⁽²⁾.

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⁽¹⁾.

(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.

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

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

karo®
healthcare

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

Dr C. Delcour

DIRECTEUR DES PUBLICATIONS

T. Klein

DIRECTEUR DES PUBLICATIONS ADJOINT

Y. Catherin

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

PUBLICITÉ

Y. Catherin, L. Leynaud, L. Moreau

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 : 2^e trimestre 2025

Sommaire

Mai-juin 2025

n° 227



DOSSIER

HPV: de la vaccination au dépistage

4 Éditorial

C. DELCOUR

5 Vaccination contre le papillomavirus : questions-réponses fréquentes en 2025

F. VIÉ-LE SAGE

13 Fiche pratique Dernières recommandations concernant le dépistage HPV chez les patientes VIH

A. GILLY

15 Image du mois La colposcopie chez les femmes immunodéprimées : avez-vous bien tout regardé ?

A. PAGÈS

REVUES GÉNÉRALES

19 Le risque cardiovasculaire chez la femme : le rôle du score calcique et du scanner coronaire

J.-M. FOULT

25 Ménopause : quand et comment arrêter un THM ?

L. MARIÉ-SCÉMAMA

EN DIRECT DES CONGRÈS

29 Actualités en gynécologie médicale d'après les communications du congrès de Gynécologie Obstétrique Pratique à Paris, en mars 2025

L. SAORIN

Un bulletin d'abonnement est en page 12.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova@shutterstock.com

■ Le dossier – HPV: de la vaccination au dépistage

Éditorial

Le papillomavirus chez les patientes immunodéprimées

Chères lectrices, chers lecteurs,

Dans ce numéro de *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, nous vous proposons un dossier spécial sur la thématique de l'infection par le papillomavirus, en particulier dans les situations d'immunodépression.



C. DELCOUR

Service de Gynécologie obstétrique,
hôpital Robert Debré, PARIS.

L'infection par le papillomavirus et ses conséquences représentent un enjeu de santé publique, et le gynécologue est un acteur central dans la prise en charge des femmes concernées. Par ailleurs, des recommandations pour le dépistage chez les femmes vivant avec le VIH ont été publiées il y a un peu plus d'1 an. Il nous a ainsi semblé pertinent de faire un état des lieux des connaissances et recommandations sur ce sujet.

Le premier article proposé par le **Dr François Vié le Sage** permet une mise au point sur l'épidémiologie et l'histoire naturelle de l'infection par le papillomavirus. Les recommandations de vaccination y sont rappelées. Mais sont également discutés les bénéfices de la vaccination étendue jusqu'à 26 ans, ainsi que pour les femmes déjà infectées par le HPV. La HAS a d'ailleurs élargi très récemment la vaccination de rattrapage jusqu'à l'âge de 26 ans révolu pour les femmes comme pour les hommes. Enfin, un état des lieux des connaissances sur la couverture vaccinale ainsi que sur les données de tolérance y est dressé.

Dans une seconde partie de ce dossier, le **Dr Alice Gilly** propose une fiche pratique sur les modalités du dépistage du cancer cervical et anal chez les femmes vivant avec le VIH, en rappelant notamment les modalités proposées par les récentes recommandations de mars 2024 par le Conseil national du sida et des hépatites virales et l'ANRS Maladies infectieuses émergentes.

Enfin, dans la dernière partie de ce dossier thématique, un cas clinique proposé par le **Dr Adèle Pagès** illustre les difficultés du dépistage chez les femmes immunodéprimées, et notamment la prise en charge colposcopique. Elle rappelle également les recommandations de dépistage des femmes immunodéprimées en dehors du cas particulier des femmes vivant avec le VIH. Les recommandations pour le dépistage des femmes immunodéprimées (hors VIH) sont en cours de rédaction et feront l'objet d'un article dédié dès leur parution.

En espérant que ce dossier thématique vous éclairera pour la prise en charge de vos patientes, je vous souhaite, chères lectrices, chers lecteurs, une très bonne lecture.

Dr C. DELCOUR

Le dossier – HPV : de la vaccination au dépistage

Vaccination contre le papillomavirus : questions-réponses fréquentes en 2025

RÉSUMÉ : Les virus HPV sont ubiquitaires et sont une des plus importantes maladies sexuellement transmises dans le monde. Nous ne devons pas nous arrêter à ce caractère sexuel car ce sont surtout des virus pourvoyeurs de cancers génitaux et oropharyngés.

80 % des adultes en activité sexuelle s'infecteront au cours de leur vie, majoritairement jeunes et souvent dès les premiers rapports. Les cancers surviennent 10 à 30 ans après l'infection. La prévention secondaire basée sur le dépistage est encore nécessaire mais insuffisante. La prévention primaire ne peut être assurée que par la vaccination. Elle est efficace, permettant de prévenir 88 % des cancers du col lorsqu'elle est effectuée avant l'âge de 17 ans. Pratiquée plus tard, elle le reste encore (55-60 %). Depuis 2007, près de 500 millions de femmes ont été vaccinées dans le monde, sans qu'aucune alerte de tolérance n'ait été confirmée. La vaccination du garçon, débutée dès 2011 aux États-Unis, n'a démarré en France que depuis 2021. Elle est tout aussi indispensable, efficace et bien tolérée. Même chez les femmes déjà infectées, voire déjà porteuses de lésions HPV-dépendantes, la vaccination pourrait avoir un intérêt réel qui nécessite d'être confirmé ou pas.

Le seul problème de ces vaccins, universellement adoptés sous l'impulsion de l'OMS, est celui de la mauvaise couverture vaccinale en France. L'améliorer doit être un combat de tous les professionnels de santé concernés [1].



F. VIÉ LE SAGE

Pédiatre, Infovac¹, AFPA², GPIIP³.

¹ Infovac: Groupe indépendant d'experts en vaccinologie.

² AFPA: Association française de pédiatrie ambulatoire.

³ GPIIP: Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Société française de pédiatrie.

Que sont les papillomavirus (HPV) ?

Les HPV appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus anciens et ubiquitaires, de petite taille, à ADN doubles brins, non enveloppés. Très résistants en milieu extérieur, ils infectent les cellules des épithéliums cutanés et des muqueuses anogénitales et orales, et favorisent la prolifération (bénigne ou maligne) des cellules qu'ils infectent.

Il en existe **200 génotypes connus** dont 40 peuvent potentiellement infecter le tractus ano-génital et 12 sont considérés comme à haut risque oncogène (**fig. 1**). Historiquement, il semble, par exemple, que le génotype 16 ait été transmis par le Néandertal au Sapiens [2].

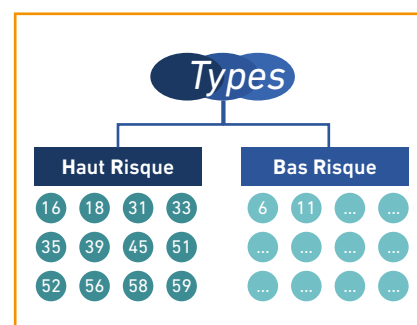


Fig. 1 : Les génotypes connus d'HPV, d'après Didier Riethmuller.

HPV : est-ce un problème de santé publique ?

En France, les virus HPV sont annuellement responsables de plus de **6 300 cancers**. Cela correspond à 3 000 nouveaux cancers du col de l'utérus (toujours

Le dossier – HPV: de la vaccination au dépistage

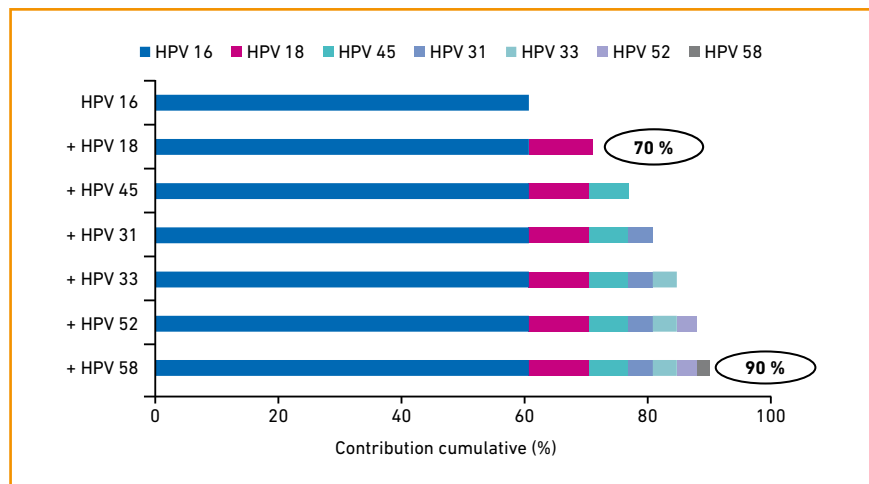


Fig. 2 : Responsabilité des différents génotypes d'HPV dans les cancers du col de l'utérus. Répartition mondiale [3].

HPV induits) et 1 100 décès. Les autres lésions HPV induites touchent, elles, les deux sexes : 100 000 cas de verrues génitales (non cancéreuses), 1 700 cancers oro-pharyngés (majoritairement chez les hommes), ainsi qu'un nombre non négligeable d'autres cancers ano-génitaux. Si, en France, le cancer du col est le 10^e cancer de la femme, dans le monde, il est au 4^e rang, entraînant annuellement plus de 600 000 cas et plus de 340 000 décès. 90 % surviennent dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires (OMS 2020).

Les HPV sont responsables de 99,7 % des cancers du col (génotypes principaux : 16-18), de 90 % de ceux du canal anal (16-18), de 35 à 65 % des cancers oro-pharyngés (16) (fig. 2). Ces derniers sont en progression constante et, aux États-Unis, ou en région parisienne, ont même dépassé en nombre ceux du col. Enfin, HPV est responsable de la quasi-totalité des condylomes (6-11, non oncogènes).

25 % des cancers HPV-dépendants touchent les hommes.

Comment se contamine-t-on ?

L'infection est souvent précoce, dès les premiers contacts sexuels : le pic de l'infection est avant 25 ans chez la femme.

La contamination se fait majoritairement par voie sexuelle, avec ou sans pénétration, y compris par les rapports oraux-génitaux. **C'est une des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes : ~ 70-80 % des hommes et des femmes sexuellement actifs** rencontreront un HPV au moins une fois au cours de leur vie. Heureusement, 80 à 90 % de ceux-ci vont l'éliminer avant toute phase clinique ou pré-clinique [4].

La présence d'ADN a été retrouvée sur les mains, la peau et les muqueuses ainsi que sur les surfaces, des objets (en particulier sextoys) et vêtements, sans qu'une preuve de son caractère contaminant

n'ait pu être apportée (en dehors des sondes endovaginales).

Une transmission verticale **mère-enfant** est possible lors de l'accouchement et entraîne un risque de papillomatose laryngée juvénile (HPV 6 ou 11).

Il n'y a pas de transmission par le lait maternel ou par voie sanguine.

La contagiosité est élevée : ~ 60 % des partenaires des personnes en contact développent une infection.

Comment le cancer apparaît-il après l'infection ?

Si l'infection survient surtout chez le sujet jeune (15-25 ans), elle ne provoque un cancer que 10 à 30 ans plus tard. Les cancers sont rares avant 30 ans. Même s'il existe des facteurs de surrisque, aucun indicateur ne permet de différencier formellement ceux qui vont guérir de ceux qui vont évoluer vers un cancer. Dans 10 à 20 % des infections, un passage à la chronicité s'installe qui pourra donner des lésions de bas grade qui pourront ensuite se transformer en lésions de haut grade précancéreuses puis en cancer (fig. 3).

Ce sont les verrues génitales (condylomes) qui apparaissent le plus précocement.

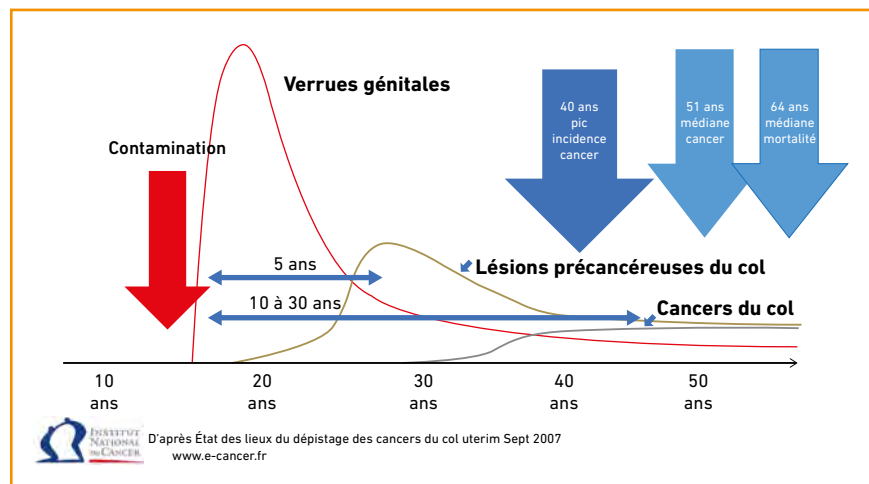


Fig. 3 : État des lieux du dépistage des cancers du col utérin.

ment mais elles peuvent aussi survenir longtemps après l'infection. Les lésions précancéreuses surviennent le plus souvent au moins 5 ans après l'infection et les cancers dans les 10-30 ans.

Lésions précancéreuses et cancers : quel risque de passage des unes aux autres ?

Plus de 18 % des lésions (et non des infections) se compliquent de cancers invasifs des années après. Ce risque d'évolution vers un cancer est augmenté proportionnellement au grade de la lésion et au génotype (**tableau I**).

Quels sont les facteurs de surrisque ?

Il existe des facteurs de persistance de l'infection et des cofacteurs de la carcinogénèse. Les données concernent essentiellement les femmes et les HSH (hommes ayant des relations avec d'autres hommes), entre autres : rapports sexuels à un âge précoce, multiplicité des partenaires, multiparité, tabagisme, autres IST, contraceptifs hormonaux, immunodépression, charge virale, type de HPV (16 ou 18).

Les verrues génitales ou condylomes sont-elles à risque de cancer ?

90 % des condylomes sont dus aux génotypes 6 et 11 qui ne sont pas cancérogènes. En revanche, leur existence peut laisser supposer (seulement supposer, ce n'est pas une preuve)

des comportements sexuels à risque qui peuvent avoir été anciens des années avant, par exemple bien avant de connaître le partenaire actuel. Ces patients peuvent ainsi avoir été alors infectés par d'autres génotypes éventuellement, eux, oncogènes.

Le dépistage ne suffirait-il pas ?

Le dépistage n'est qu'une prévention secondaire révélant une infection ou des lésions déjà présentes. Proposé depuis 1980, le dépistage du cancer du col a permis une décroissance annuelle de celui-ci de 3 % jusqu'en 2005. Malheureusement, depuis cette décroissance a nettement ralenti. **Seulement 60 % des femmes y participent** et ce ne sont en général pas les femmes les plus à risque... Il n'est pas anodin car il entraîne, chaque année, 5 millions de frottis, 370 000 colposcopies, 35 000 conisations ou autres gestes pas forcément anodins (prématurité, RCIU...) [5].

Enfin, les autres cancers HPV-dépendants, en particulier oro-pharyngés, ne sont pas dépistables avant le stade de cancer avéré.

Quels vaccins ?

Les vaccins sont la seule méthode de prévention primaire des lésions dues aux HPV. Ils utilisent tous le même antigène, la protéine L1, sous forme de particules pseudo-virales (PPV ou VLP, *virus like particle*). Ce sont des particules sub-virales sans génome ou pseudo-virions obtenus par assemblage spontané

de protéines de la capsid d'un virus (polymérisation). Elles ne contiennent aucun matériel génétique ; elles sont donc non infectieuses et incapables de se multiplier.

● **Cervarix®**, vaccin bivalent : il comprend les deux génotypes les plus oncogènes, 16 et 18 (70 % des cancers du col) avec une protection croisée sur d'autres types (31, 33, 45). Il contient par ailleurs l'adjuvant ASO4 contenant du 3-0-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPA). Il est adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté $\text{Al}(\text{OH})_3$: 0,5 mg Al^{3+} . Comparé aux autres vaccins, il présente une meilleure immunogénicité sur 16 et 18 mais sans preuve d'une meilleure efficacité clinique. Il n'agit pas sur les verrues génitales (condylomes).

● **Gardasil®** : ancien vaccin quadrivalent, comprenant les génotypes 16 et 18 (70 % des cancers du col) mais aussi les 6 et 11 (90 % des verrues génitales) ; il n'est plus disponible en France.

● **Gardasil9®**, nonavalent, le plus récent, comprenant, en plus de ceux du quadrivalent, 5 génotypes oncogènes, 31, 33, 45, 52, 58, ce qui porte le nombre de cancers du col potentiellement prévenus à 90 %. Il est adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al. 0,5 mg).

● Des vaccins contenant encore plus de génotypes sont à l'étude.

Pourquoi a-t-on mis si longtemps à faire la preuve de l'efficacité des vaccins sur les cancers eux-mêmes ?

L'histoire naturelle qui va de l'infection au cancer en plus de 10 ans explique que longtemps (premier vaccin sorti en 2006), l'efficacité sur les cancers n'a pas été perceptible directement. L'efficacité a donc été initialement évaluée, dans l'ordre chronologique, sur l'immunogénicité, les verrues génitales, puis les

Lésion précancéreuse	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	56 %	-	> 12 %

Tableau I : Risque d'évolution vers un cancer d'après Syrjänen KJ et al.

Le dossier – HPV: de la vaccination au dépistage

lésions précancéreuses. Depuis l'étude de Ley en Suède en 2020 (> 1,6 millions de femmes, âgées entre 10 et 30 ans, entre 2006 et 2017), nous avons des données d'efficacité sur les cancers du col eux-mêmes en vraie vie: celle-ci est de 88 % (IC95 % : 66-100 %) lorsque la vaccination est faite avant l'âge de 17 ans et de 53 % (IC95 % : 25-73 %) si elle est initiée entre 17 et 30 ans.

Des études finlandaises et écossaises ont renforcé ces résultats, y compris chez des femmes plus âgées. L'efficacité collective avait été démontrée très rapidement par les Australiens sur les condylomes, dans les deux sexes, puis sur les lésions précancéreuses CIN2 (Drolet, 2019). **Le NNV** (nombre de sujet à vacciner pour éviter un cancer) **serait en France d'à peu près 149, ce qui est assez exceptionnel pour un vaccin** (D. Levy Bruhl).

Pour les autres cancers et donc le garçon, les données sont très prometteuses mais l'absence de lésions précancéreuses connues (en particulier pour les cancers oro-pharyngés) et le recul encore insuffisant rendent plus difficile cette évaluation.

Des études sont en cours sur l'effet thérapeutique de vaccins HPV sur les papillomatoses récurrentes respiratoires (génotypes 6 et 11).

L'activité sexuelle modifie-t-elle l'efficacité ? Pourquoi les recommandations ont-elles varié ?

La recommandation française initiale de vaccination (2007) était: "Chez les filles, à 14 ans, avant toute activité sexuelle, et avec un rattrapage, entre 15 et 23 ans, des femmes n'ayant pas eu de rapport sexuel ou au plus tard dans l'année qui suit le début de leur vie sexuelle". Elle a été un échec et n'était pas justifiée. L'idée initiale était que l'efficacité était meilleure avant toute infection potentielle, c'est-à-dire avant tout rapport sexuel. L'autre

argument était que la durée d'efficacité était indéterminée et potentiellement brève, donc 14 ans et non 11 ans, évitait de perdre 3 années.

On sait maintenant que:

- l'infection peut avoir lieu avant les rapports avec pénétration;
- la durée d'efficacité est supérieure à 12 ans avec un taux d'anticorps circulants assez stable qui laisse présager une immunogénicité bien plus longue;
- la période de la vie où l'immunité est la meilleure est celle qui va de 9 à 15 ans. Deux doses faites à ces âges-là sont aussi efficaces que trois faites plus tard;
- si la transmission se fait essentiellement au cours de rapports sexuels, il est rare que cela soit avec plus d'un génotype sur les 9 contenus dans le vaccin actuel. Même si le vaccin n'a pas d'effet thérapeutique sur le génotype déjà présent, il permettra au moins de protéger le sujet contre les autres.

L'idéal est donc la vaccination à 11-17 ans, mais elle reste utile jusqu'à l'âge d'au moins 26 ans, comme cela est recommandé dans beaucoup de pays. En France, cette extension était limitée aux HSH jusqu'en 2024. Il est important que le rattrapage puisse se faire jusqu'à cet âge-là. Ni l'activité, ni l'orientation sexuelle ne doivent plus être des critères. Par ailleurs, il est primordial de rattraper de jeunes adultes qui n'ont pu être vaccinés avant 19 ans: nécessité de l'autorisation parentale jusqu'à l'âge de 18 ans, effet des confinements Covid, etc.

Combien de doses et à quel âge ?

Les recommandations françaises en 2024 vont de 11 à 14 ans avec rattrapage jusqu'à 19 ans pour tous et 26 ans pour les HSH. Ceci devrait évoluer dès 2025.

Il n'y a pas vraiment d'intérêt à vacciner entre 9 et 11 ans sauf pour les candidats à une transplantation d'organe solide.

AMM: "Gardasil 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans...". Il n'y a pas de limite supérieure.

● **Sujets âgés de 9 à 14 ans inclus au moment de la première injection: schéma en deux doses.** La deuxième dose doit être administrée entre 5 et 13 mois après la première dose. Si la deuxième dose est administrée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

● **Sujets âgés de 15 ans et plus au moment de la première injection: schéma en trois doses** (à 0, 2, 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins trois mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

Dans cette AMM, **l'important pour être éligible au schéma deux doses est donc:**

● **Que la première dose soit faite avant 15 ans.**

● **Que la deuxième dose soit faite au moins 5 mois après la première** (de préférence 6 mois).

Par ailleurs, en cas d'oubli tardif de la deuxième dose (ou de la deuxième et/ou troisième en schéma 3 doses), on ne recommence pas tout. On finit le schéma attribué en fonction de l'âge de la première dose.

L'OMS a émis une recommandation d'une seule dose quel que soit l'âge. Cela correspond en fait à une stratégie d'urgence visant à vacciner le maximum de femmes avec au moins une dose dans des pays où la situation économique ne permet pas de faire mieux. Depuis cette recommandation, 40 pays ont pu introduire un schéma une dose alors qu'ils ne vaccinaient pas auparavant. Pour ceux qui vaccinaient déjà, 37 pays dans le monde sont passés au "one dose", dont en Europe: Albanie, Estonie, Irlande, Monténégro et Royaume-Uni. Une étude ESCUDDO

est en cours pour comparer le schéma une et deux doses. Pour les pays à hauts revenus (Royaume-Uni, Australie...), la raison est là différente car ils ont des couvertures vaccinales supérieures à 80 % qui permettent une bonne protection collective et une diminution drastique de la circulation des génotypes vaccinaux.

■ Jusqu'à quel âge ?

>>> Quel est l'intérêt de vacciner garçons et filles jusqu'à 26 ans, si cela n'a pas été fait avant, comme le font de nombreux pays ?

- Cela reste efficace. Les études comprenant des sujets de plus de 20 ans montrent la persistance d'une efficacité encore importante. Comme on va le voir, même chez une femme conisée pour une lésion HPV induite, la vaccination garde aussi une certaine efficacité.

- Cela permet de rattraper les ados devenus adultes qui le souhaitent, alors que leurs parents ne l'ont pas fait, qu'ils ont eux-mêmes changé d'avis ou que l'accès au vaccin était difficile (confinement Covid, vie à l'étranger, etc.)

- Cela reste pertinent. 50 % des infections HPV surviennent après l'âge de 20 ans.

- Cela protège mieux les hommes (et les femmes aussi). Le taux de nouvelles infections HPV est plus élevé chez les hommes adultes que chez les femmes et reste relativement constant quel que soit l'âge.

>>> Quel est l'intérêt de vacciner des femmes déjà infectées, voire ayant déjà des lésions précancéreuses ou cancéreuses HPV-dépendantes ?

Le bénéfice de la vaccination est optimal pour les personnes non infectées par un type d'HPV vaccinal au moment de la vaccination. C'est le cas de la grande majorité de la population si elle est pratiquée avant l'âge de 15-17 ans.

Un certain nombre d'études sont cependant en cours et laissent penser que la vaccination garde une efficacité indéniable même après 26 ans et même chez les femmes déjà porteuses de lésions. La vaccination prévient les infections à d'autres génotypes et diminuerait même peut-être le risque de ré-occurrences de la même infection. Par ailleurs la vaccination boosterait l'immunité naturelle. D'après J. Dilner (Suède) [6], la protection vaccinale contre l'infection incidente (nouveau génotype) et l'infection récurrente (même génotype) est probable mais son importance pour la récurrence de lésions intraépithéliales est inconnue.

Les femmes ayant des lésions de haut grade ont, après conisation, un risque de récurrence non négligeable, prédominant durant les deux premières années, mais existant même dans les 10 à 15 ans qui suivent. La protection vaccinale contre l'infection originale persistante semble peu probable mais pas impossible et pourrait affecter le taux de récurrence. Il ne s'agit cependant pas d'un vaccin "thérapeutique". Un certain nombre d'études et de méta-analyses donnent des résultats vis-à-vis de la diminution du risque de récurrence. Elles sont controversées car sujettes à des biais. Il faudra attendre des résultats robustes pour que des recommandations soient émises ou pas dans cette population. Seuls les États-Unis proposent depuis 2023 une **vaccination aux femmes entre 27 et 47 ans, même après conisation**, dans le cadre d'une décision partagée (Société américaine de colposcopie et de pathologie cervicale).

■ Pourquoi vacciner les garçons ?

En France, elle n'est recommandée que depuis le 1^{er} janvier 2021 alors que les États-Unis l'ont fait dès 2011. Sur le plan individuel, 25 % des cancers HPV-dépendants surviennent chez l'homme et ils ne sont pas, ou difficilement, dépisables. En particulier, on ne connaît pas encore de lésions précancéreuses pour

les cancers oropharyngés, qui sont plus fréquents chez l'homme.

Par ailleurs, l'homme est un vecteur important et lorsqu'il est porteur, il se débarrasse moins facilement du virus que la femme. Enfin, un contrôle, voire une éradication, nécessite de vacciner tous les adolescents et jeunes adultes, quel que soit leur sexe. C'est ce que font les Australiens.

■ Quelle tolérance ? [7]

Près de 130 pays et territoires ont introduit la vaccination HPV dans leurs programmes nationaux de vaccination depuis 2006. Cela représente plus de 15 ans de recul et plus de 500 millions de doses distribuées. La surveillance posthomologation n'a relevé aucun problème de sécurité grave à ce jour, à l'exception de rares cas d'anaphylaxie communs à tous les vaccins (OMS).

■ Quelle couverture vaccinale ?

Beaucoup de pays à haut revenus ont dépassé 80 % de couverture vaccinale (CV) (Australie, Royaume-Uni, Suède...). L'Australie envisage l'éradication des génotypes vaccinaux. Aucun phénomène de remplacement génétique n'a été décrit.

L'objectif européen est d'obtenir une couverture vaccinale à 80 %. En France, en 2024, 55 % des filles de 15 ans et 41 % des garçons avaient reçu au moins une dose (**fig. 4**). Ceci représente une couverture vaccinale globale de 48 %. Il s'agit d'un très net progrès qui a été boosté par la campagne vaccinale en collège de 2023-2024. Il existe par ailleurs une grande diversité régionale suivant un axe nord-est sud-est : la couverture vaccinale et la prévalence des lésions HPV suivent cet axe, de manière inversement proportionnelle (**fig. 5**). La Bretagne, qui est la région la mieux vaccinée, a la prévalence la plus

Le dossier – HPV : de la vaccination au dépistage

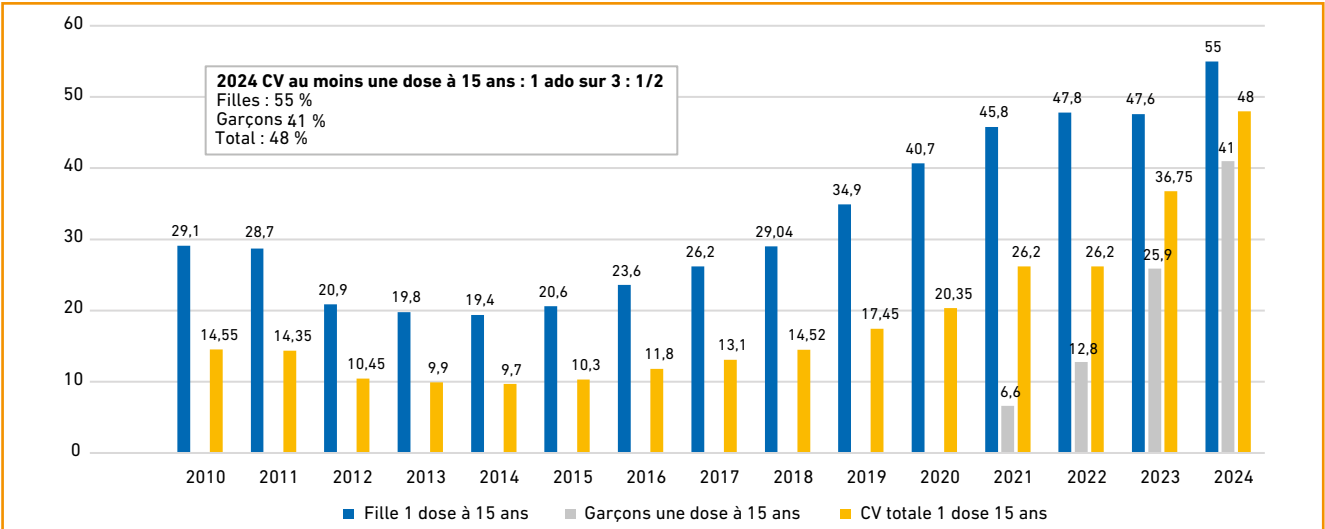


Fig. 4 : Couverture vaccinale HPV. D'après données Santé publique France.

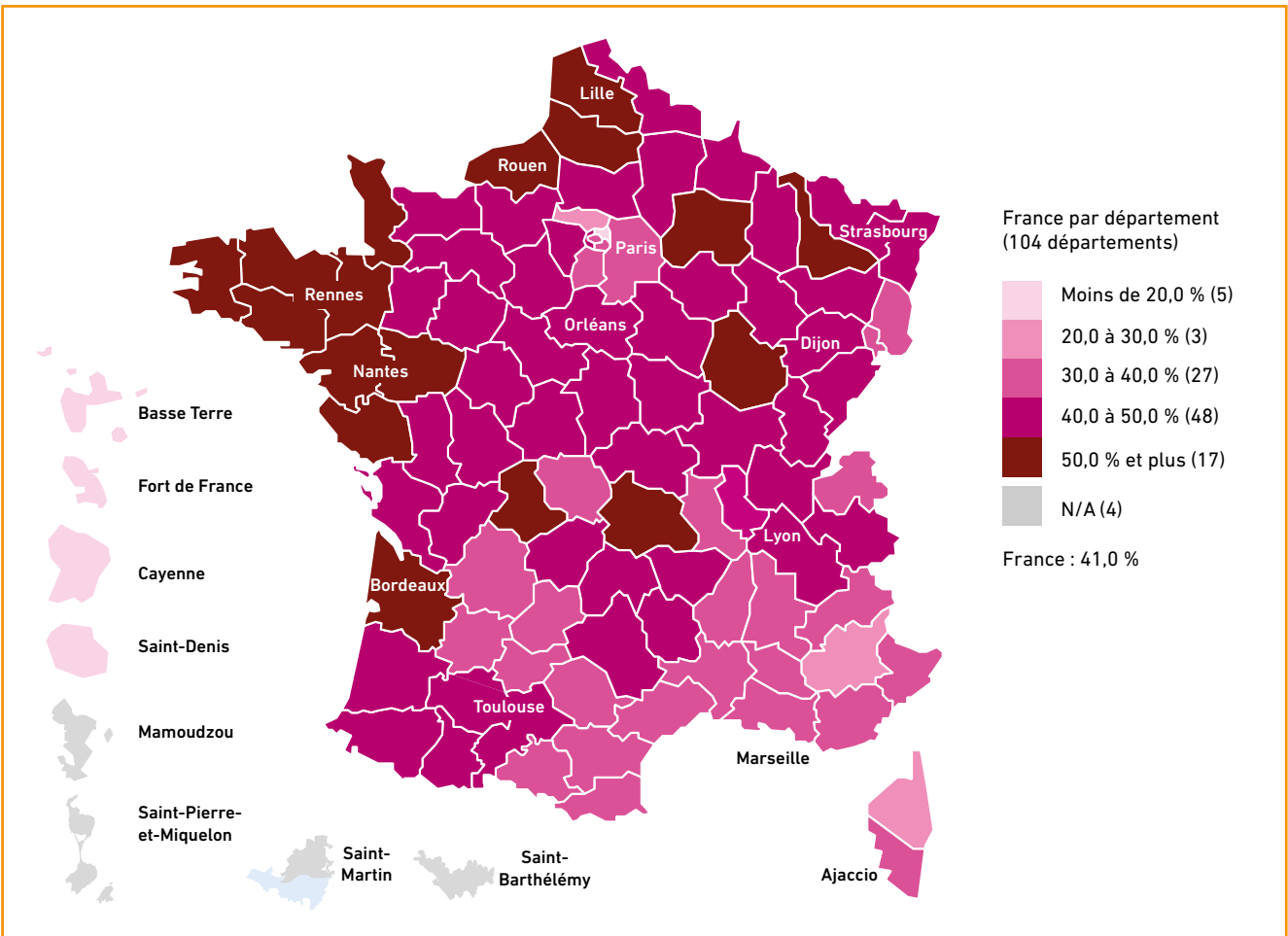


Fig. 5 : Couverture vaccinale pour papillomavirus chez les filles (HPV) (%) – schéma complet à 16 ans (2022). D'après Santé publique France.

faible alors que PACA, région la moins bien vaccinée, a la plus haute.

La situation dans les territoires ultramarins est particulièrement préoccupante avec des CV très basses alors qu'il s'agit des régions ayant des prévalences encore plus élevées qu'en "métropole".

La situation dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires est pour l'OMS un problème dramatique.

■ Comment convaincre ?

La France ayant un retard considérable, il convient que les professionnels de santé s'investissent dans cette vaccination anti-cancer. Pour cela, la communication doit se faire à trois niveaux :

- le soutien et l'impulsion institutionnels sont essentiels : recommandations fermes et claires, campagnes d'information, messages et actions politiques comme la vaccination en collège ;
- la communication du professionnel de santé avec les parents doit être initiée à chaque occasion, à chaque consultation de suivi systématique, dès le vaccin DTCP de 6 ans par exemple ;
- la communication doit s'adapter aux adolescents afin d'obtenir leur auto-consentement.

Les techniques de communication peuvent être conjuguées en fonction de chaque profil de patient. Elles peuvent être :

- directive : "Je vous recommande fortement... la recommandation est..." ;
- assertive : "Voici notre opinion, celle des sociétés scientifiques, et des autorités de santé... quelle est la vôtre ?" ;
- motivationnelle : "J'entends votre hésitation, expliquez-moi ce qui vous fait peur..."

■ Vaccination au collège

Les programmes de vaccination en milieu scolaire sont associés à des **taux de couverture vaccinale** élevés en Europe (> 80 %, Danemark, Suède, Norvège). Ces pays conseillent de commencer par vacciner en multicohortes avant de passer à une seule cohorte (12 ans) [8]. La première saison de vaccination en France (2023-2024) a été une semi-réussite. Si les chiffres de vaccinés directement ne sont pas formidables (seulement 15 % des sujets éligibles), l'impact indirect probable sur la CV totale a été significatif, ce qui peut s'expliquer par l'amélioration de l'image de cette vaccination dans le public. La CV, une dose à 15 ans, est passée entre 2022 et 2023, de 47,8 % à 54,6 % pour les filles et de 12,8 % à 25,9 % pour les garçons, ce qui correspond à une CV de 40,25 % au total [9]. La progression continue. Un élargissement à d'autres vaccinations (méningocoque, hépatite B) et à l'ensemble des classes de collèges devrait encore améliorer la vaccination des adolescents.

■ Dernières recommandations

Depuis avril 2025, la Haute Autorité de santé recommande l'élargissement du rattrapage vaccinal contre les virus HPV à l'ensemble des jeunes adultes jusqu'à 26 ans révolus.

during the Evolution of the Oncogenic Human Papillomavirus 16. *Molecular Biology and Evolution*, 2017;34:4-19.

3. SERRANO B *et al.* *Infect Agent Cancer*, 2012;7:38.
4. Santé Publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus/la-maladie/#tabs>
5. DE RYCKE Y, TUBACH F, LAFOURCADE A *et al.* Cervical cancer screening coverage, management of squamous intraepithelial lesions and related costs in France. *PLoS One*. 2020;15:e0228660.
6. DILNER J. Impact of vaccination on different kind of infections? Suède Eurogyn, 2024.
7. OMS. Weekly epidemiological record, no 50, 16 december 2022.
8. Weekly <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365350/WER9750-eng-fre.pdf?sequence=1>
9. FELDMAN AL *et al.* A systematic review of factors associated with high coverage of HPV vaccination programs in the EU – Eurogyn, 2024.
10. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>

BIBLIOGRAPHIE

1. VIÉ LE SAGE F, GAUDELUS J, COHEN R. Papilloma virus: de l'infection de l'enfant aux cancers de l'adulte. *Mtpédiatrie*, 2024;1-16.
2. PIMENOFF VN, MENDES DE OLIVEIRA C, BRAVO IG. Transmission between Archaic and Modern Human Ancestors

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

Le dossier – HPV: de la vaccination au dépistage

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Vaccination contre le papillomavirus : questions-réponses fréquentes en 2025

- Les virus HPV sont nombreux et présents sur toute la planète. Certains sont oncogènes.
- Ils se transmettent par voie sexuelle, avec ou sans pénétration.
- 80 % des sujets en activité sexuelle seront infectés dans leur vie, le plus souvent précocement. 10 à 20 % gardent une infection chronique qui pourra entraîner des lésions. Les cancers n'apparaissent que 10 à 30 ans après.
- Ils sont responsables de 6 300 cas de cancers par an en France, majoritairement au niveau du col de l'utérus et de la sphère oropharyngée. 2/3 concernent la femme, 1/3 l'homme.
- Le dépistage reste indispensable mais seule la vaccination des filles et des garçons permet d'éviter les lésions HPV-dépendantes.

réalités

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

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

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

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

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

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau – 92100 Boulogne-Billancourt
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :



Le dossier – HPV : de la vaccination au dépistage

Fiche pratique

Dernières recommandations concernant le dépistage HPV chez les patientes VIH



A. GILLY

Service de Gynécologie obstétrique, hôpital Robert Debré, PARIS.

Les cancers sont une comorbidité fréquente chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), d'autant que leur espérance de vie augmente, en particulier grâce aux traitements antirétroviraux (ARV) [1].

Les PVVIH doivent bénéficier des programmes de dépistage et de prise en charge pour une affection maligne tels que recommandés en population générale. Cependant, certains cancers ont une incidence plus élevée chez les PVVIH tels que le cancer du col de l'utérus et du canal anal, et doivent bénéficier d'un dépistage spécifique.

Concernant le cancer du col de l'utérus chez les FVVIH

De nouvelles recommandations ont été émises [2]. La prévention primaire repose sur la vaccination universelle [3]. Cette vaccination est **recommandée en population générale pour les filles comme pour les garçons dès l'âge de 11 ans**, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus, et 26 ans pour les hommes ayant des rapports avec des hommes (HSH). Ce rattrapage devrait être étendu cette année pour les deux sexes jusqu'à l'âge de 26 ans [2].

La prévention repose également sur la réduction des facteurs de risque de progression : abstention ou sevrage tabagique et mise sous traitement ARV efficace en cas de découverte d'une infection VIH.

Concernant le dépistage par frottis et test HPV (**fig. 1**), les femmes vivant avec le VIH (FVVIH) âgées de 25 à 30 ans ET

ayant un taux de CD4 actuels > 350 u/L ou un nadir de CD4 > 200 u/L doivent bénéficier d'un frottis avec cytologie annuellement deux fois de suite puis tous les 3 ans si les cytologies sont normales. En cas de CD4 actuels < 350 u/L ou de nadir < 200 u/L, il est recommandé

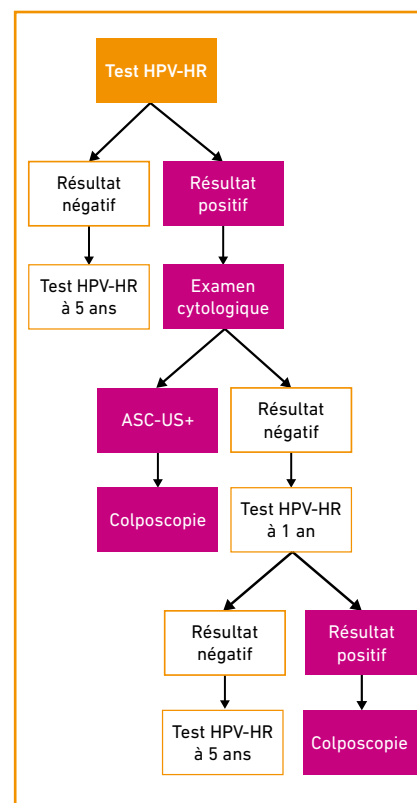


Fig. 1 : Recommandations de la Haute Autorité de santé pour le dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 30 ans ou plus en population générale, à appliquer aussi chez les FVVIH de 30 ans ou plus, quel que soit le statut immunovirologique. ASC-US+ -Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or more- (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL et AGC (Atypical Glandular Cells). Chez les FVVIH, le dépistage entre 25 et 30 ans repose sur la cytologie.

Le dossier – HPV: de la vaccination au dépistage

de poursuivre le dépistage par la cytologie annuelle jusqu'à 30 ans.

À partir de 30 ans, toutes les FVVIH, quel que soit leur statut immunovirologique, doivent bénéficier d'un test HPV-HR avec cytologie réflexe si positif. Le test est à refaire tous les 3 à 5 ans en cas de négativité. En cas de positivité du test avec cytologie anormale, une colposcopie avec biopsie est recommandée.

Ce dépistage est à **prolonger au-delà de 65 ans en cas d'antécédent de traitement d'une lésion CIN** quel que soit le stade ou de portage prolongé d'HPV HR.

Concernant le cancer du canal anal chez les FVVIH

Plus de 80 % des cancers du canal anal sont attribuables à des HPV à haut risque,

(HPV HR), le génotype 16 étant retrouvé dans 87 % des cancers anaux HPV positifs. Tous les patients infectés par le VIH, y compris les femmes, ont un risque augmenté de cancer épidermoïde du canal anal, évalué à 29 fois celui de la population générale [4].

Tout symptôme évocateur d'une pathologie anale (saignement, douleur, perception d'une formation au niveau de l'anus, etc.) doit être recherché à chaque consultation et conduire à un examen proctologique complet (**fig. 2**).

Pour les populations à très haut risque de cancer, il est proposé d'appliquer **l'algorithme de dépistage de la Société nationale française de colo-proctologie**. Cette stratégie implique l'accès aux tests PCR HPV-16, et donc leur prise en charge par l'Assurance maladie (non effective à ce jour), et le développement

de l'accès à l'anuscopie haute résolution (AHR) pour le dépistage des HSIL (lésion intra-épithéliale de haut grade).

Concernant les FVVIH, les populations à très haut risque ciblées par ce dépistage individuel sont :

- FVVIH ayant des antécédents de lésions précancéreuses ou cancéreuses de la vulve ;
- FVVIH transplantées d'organes solides depuis plus de 10 ans ;
- FVVIH de plus de 30 ans ayant un antécédent de cancer ou de lésion intra-épithéliale de haut grade du col (CIN2+).

Le dépistage dans ces populations consiste en la réalisation d'un **test HPV 16 à répéter tous les 5 ans** en cas de négativité. En cas de positivité, il est recommandé de réaliser un examen clinique et une cytologie anale, et en cas d'anomalie d'aller vers une anuscopie à haute résolution (AHR). Si l'AHR n'est pas disponible, une anuscopie standard et des examens proctologiques répétés doivent être réalisés. Aucun seuil d'âge n'a été fixé pour le dépistage du cancer de l'anus.

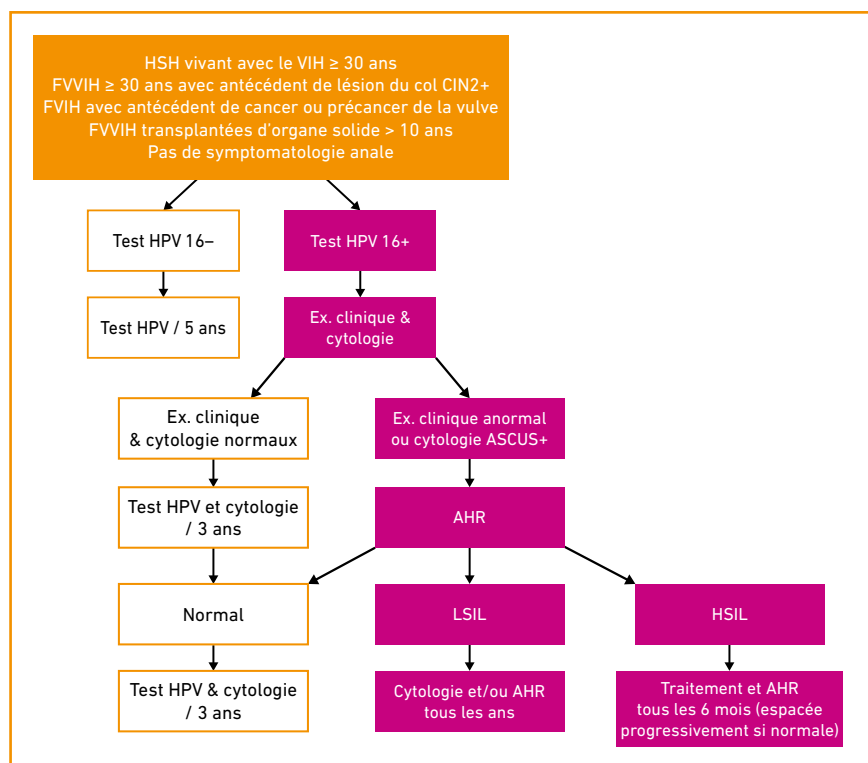


Fig. 2 : Recommandations du groupe d'experts pour le dépistage du cancer de l'anus pour les HSH VIH ≥ 30 ans et les FVVIH ayant des antécédents de cancers ou précancers de la vulve, ou les FVVIH ≥ 30 ans ayant un précancer du col CIN2+. Les femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans constituent aussi un groupe à très haut risque de cancer de l'anus, nécessitant un dépistage individuel selon le même algorithme de la Société nationale française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SNFCP).

BIBLIOGRAPHIE

1. MORLAT P, ROUSSILLON C, HENARD S. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*, 2014; 28:1181- 91.
2. ANRS | MIE et CNS | Recommandation - Dépistage et prise en charge des cancers chez les personnes vivant avec le VIH – mars 2024.
3. Place du vaccin Gardasil 9® dans la prévention des infections à papillomavirus humains [Internet]. 2017.
4. SHIELS MS, PFEIFFER RM, GAIL MH *et al*. Cancer burden in the HIVinfected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:753-62.

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

■ Le dossier – HPV : de la vaccination au dépistage

Image du mois

La colposcopie chez les femmes immunodéprimées : avez-vous bien tout regardé ?



A. PAGÈS

Activité libérale, PARIS.
Hôpital Paris Saint-Joseph, PARIS.

Patiente de 48 ans adressée en colposcopie après un frottis LSIL (lésions intraépithéliales de bas grade). Elle est suivie pour une polyarthrite rhumatoïde traitée depuis 10 ans par méthotrexate et biothérapie. Non fumeuse, sous microprogestatif, asymptomatique. Dernier frottis normal (janvier 2024).

■ Colposcopie

Inspection minutieuse de la filière ano-génitale (étape clé chez les femmes immunodéprimées) :

- **vulve** : lésions condylomateuses vestibulaires multiples bilatérales (**fig. 1**) ;
- **marge anale** : lésion plane leucoplasique de la marge anale gauche avec



Fig. 1 : Lésions condylomateuses vestibulaires multiples bilatérales.

ponctuations larges irrégulières (**fig. 2A**) et acidophile (**fig. 2B**) évocatrice d'une lésion HSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) ;

– **col** : aspect macroscopique normal sans préparation (**fig. 3A**) ; acidophilie fine sur trois quadrants (ZT2, TAG1) après acide acétique (**fig. 3B**) ; iodonégativité inhomogène à limites nettes après Lugol (**fig. 3C**) ;

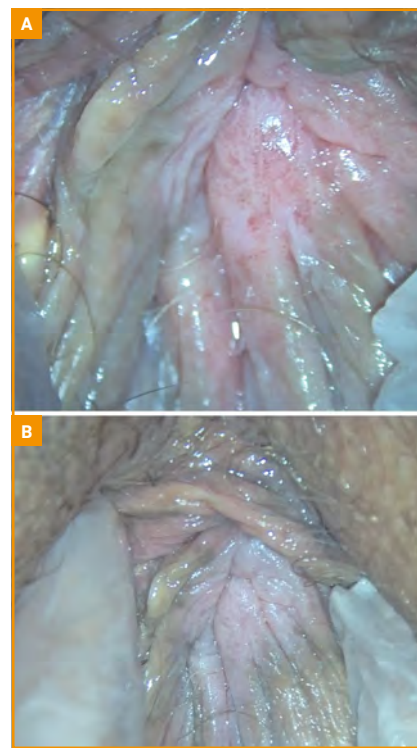


Fig. 2 : Lésion plane leucoplasique de la marge anale gauche avec ponctuations larges irrégulières (**A**) et acidophile (**B**) évocatrice de HSIL.

Le dossier – HPV: de la vaccination au dépistage

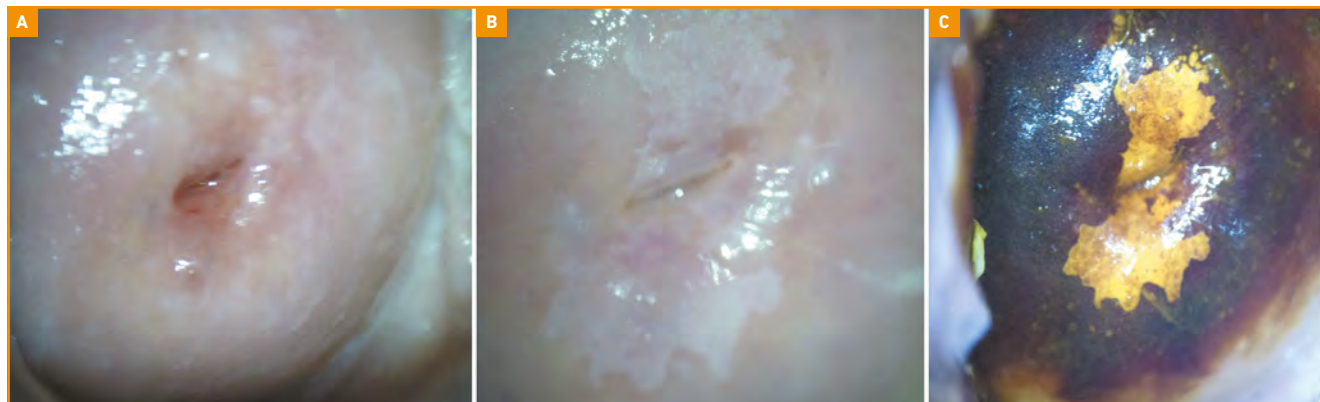


Fig. 3 : Colposcopie aux trois temps : A: Col normal. B: ZT2, TAG1 3Q. C: Iodonegativité inhomogène limites nettes confirmant TAG1.

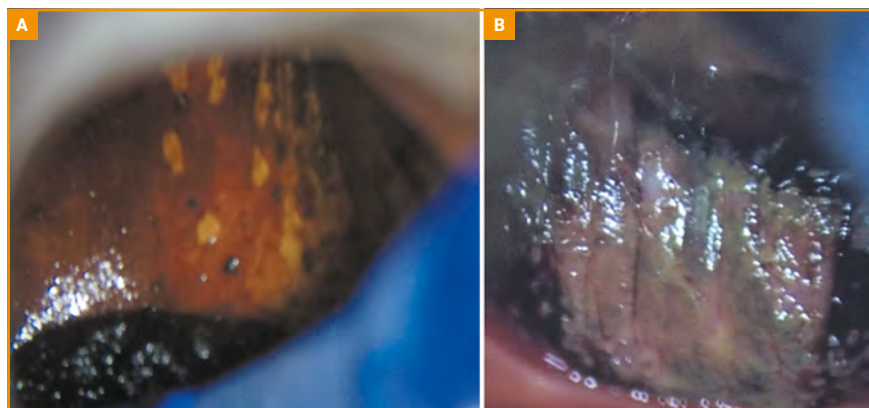


Fig. 4 : Lésions vaginales iodonegatives multiples du cul-de-sac latéral gauche (A) et lésion unique iodonegative du cul-de-sac postérieur (B).

– **vagin** : lésions iodonegatives multiples au cul-de-sac latéral gauche (fig. 4A), et une lésion unique au cul-de-sac postérieur (fig. 4B).

Histologie:

– col : CIN1 (biopsies col à 6 h et 12 h);
– vagin : VaIN1 (cul-de-sac postérieur);
– marge anale : AIN III à la suite d'un examen proctologique avec anoscopie haute résolution.

En pratique

Les femmes immunodéprimées incluent les femmes vivant avec le VIH (FVVIH), les patientes sous immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, les femmes greffées et celles atteintes de déficits ou désordres immunitaires

chroniques (particulièrement le lupus érythémateux disséminé même non traité). L'immunodépression est susceptible de favoriser la persistance de l'infection à HPV ou d'une réactivation des infections HPV latentes, en raison d'une diminution de la clairance virale et d'une persistance du virus de façon prolongée. En conséquence, la prévalence des HPV oncogènes semble plus élevée dans cette population et, donc, responsable d'un risque accru de lésions HPV induites souvent multifocales et récidivantes [1].

En juin 2024, l'ANRS Maladies infectieuses émergentes et le Conseil national du sida (CNS) ont publié des recommandations spécifiques pour le dépistage du cancer du col de l'utérus chez les FVVIH [2]. En revanche, les données

restent limitées pour les autres profils d'immunodépression. La Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) recommande une cytologie annuelle (y compris chez les femmes lupiques indépendamment d'un traitement), même après 65 ans ou en cas d'hystérectomie. Toutefois, aucune différenciation n'est faite selon le type d'immunosuppression, son ancienneté ou le statut vaccinal. De nouvelles recommandations sont attendues de la HAS prochainement [3].

Le dépistage des lésions anales est actuellement limité, en l'absence de symptômes, aux femmes greffées d'organe solide depuis > 10 ans, toutes celles ayant un antécédent de VIN2+ ou de cancer vulvaire – y compris non immunodéprimées – [4], ainsi que les FVVIH ≥ 30 ans avec antécédent de CIN2+/VIN2+ [2].

Que retenir ?

Les lésions HPV induites chez les femmes immunodéprimées sont souvent multiples. Une colposcopie rigoureuse et complète est incontournable avec un examen de toute la filière ano-génitale :

– inspection complète de la vulve, de la région périnéale incluant la marge anale;
– palpation des lésions à la recherche d'une induration;

– exploration vaginale sur ses quatre faces, en particulier les culs-de-sac;
– biopsies systématiques des anomalies, et de façon régulière;
– suivi rapproché.

BIBLIOGRAPHIE

1. EGLOFF C, MERGUI JL, UZAN C *et al.* Management of HPV-induced cervical lesions in immunosuppressed patients. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2022;50:82-92.
2. ANRS | MIE & CNS. (2024). *Dépistage et prise en charge des cancers chez les personnes vivant avec le VIH*. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2024/06/VIH-Cancer_Argumentaire_Rapport-dexperts_-20240521.pdf
3. Haute Autorité de Santé. (2025). *Dépistage du cancer du col de l'utérus chez les personnes immuno-déprimées*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3585925/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-chez-les-personnes-immunodeprimees-hors-pvvi-h-note-de-cadrage
4. SPINDLER L, ETIENNEY I, ABRAMOWITZ L *et al.* Screening for anal HPV lesions: French recommendations. *Tech Coloproctol*, 2024;28, 23.

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

Abonnement
gratuit
en ligne

- 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

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

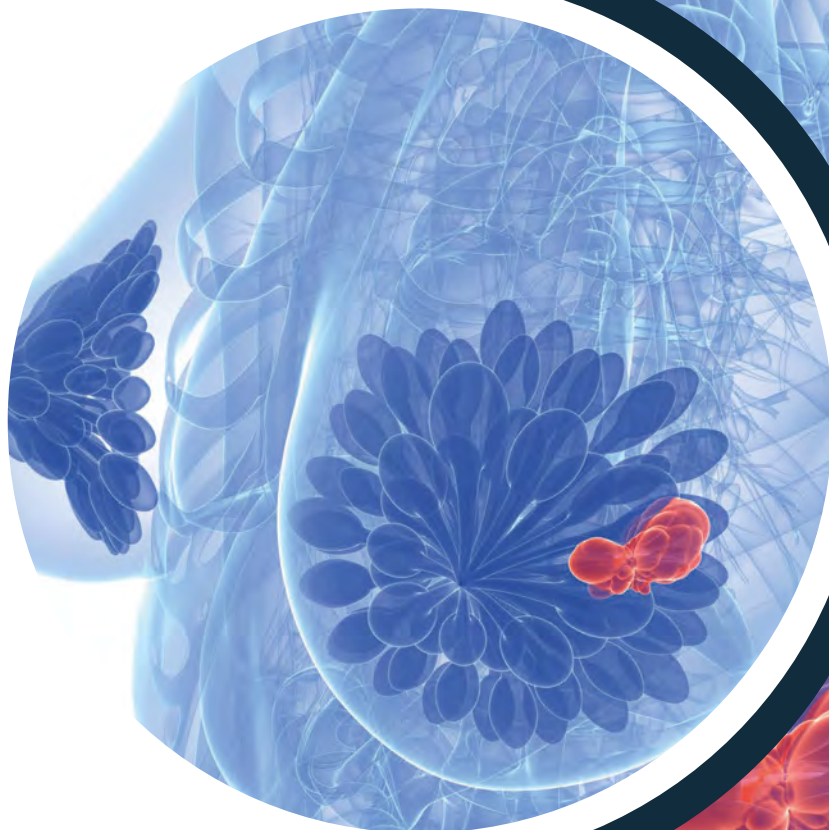
La FMC du gynécologue aujourd'hui pour préparer la médecine de demain



Prise en charge actuelle du cancer du sein RH+ : *vers une nouvelle ère*



<https://opn.to/a/dossier-cancer-sein>



Dr Caroline BAILLEUX
Oncologue
Centre Antoine Lacassagne - Nice

Pr Florence DALENC
Oncologue
Institut Claudius Regaud - Toulouse

Pr Elise DELUCHE
Oncologue
CHU - Limoges

Dr Camille FRANCHET
Anatomocytopathologiste
Institut Claudius-Regaud - Toulouse

Pr Jean-Sébastien FRENEL
Oncologue
Institut de cancérologie de l'Ouest - Saint-Herblain

Dr Jérôme MARTIN-BABAU
Oncologue
Centre Armoricaïn d'Oncologie - CARIO - Plérin

Pr Benoît YOU
Oncologue
Hospices Civils - Lyon

Dr Alexandre DE NONNEVILLE
Oncologue
Institut Paoli-Calmettes - Marseille

Dr Fanny LE DU
Oncologue
Centre Eugène-Marquis - Rennes

La campagne de diffusion de ce programme a reçu
le soutien institutionnel du laboratoire

Lilly

■ Revues générales

Le risque cardiovasculaire chez la femme : le rôle du score calcique et du scanner coronaire

RÉSUMÉ : Les maladies cardiovasculaires tuent plus les femmes que les hommes. Les traditionnels facteurs de risque sont une aide imparfaite à l'identification des femmes les plus à risque. Le score calcique, scanner réalisé sans voie veineuse ni injection d'aucune sorte a révolutionné la prévention car c'est le prédicteur du risque cardiovasculaire le plus puissant dont on dispose actuellement : un score à zéro signifie un risque particulièrement faible, le risque augmente ensuite proportionnellement au score. À partir de ce résultat et de l'ensemble des données cliniques de la patiente, il est possible d'élaborer une stratégie de prévention individualisée.

Le scanner coronaire – réalisé après injection de produit de contraste – est indiqué chez les patientes se plaignant de signes fonctionnels thoraciques et chez lesquelles il existe une suspicion de sténose coronaire significative.



J.-M. FOULT
PARIS.

Le rôle du score calcique et du scanner coronaire dans la prise en charge du risque cardiovasculaire chez la femme est un sujet d'actualité pour plusieurs raisons. Tout d'abord, parce que l'imagerie des coronaires par scanner – apparue il y a une vingtaine d'années – est un domaine où les progrès technologiques sont très rapides. Ensuite, parce que les preuves de l'intérêt clinique de ces innovations sont à la hauteur des espoirs suscités, et offrent un éclairage nouveau sur le champ de la prévention cardiovasculaire car rappelons-le, ces maladies restent le “*serial killer*” numéro un, notamment chez la femme. Enfin, parce qu'il existe précisément sur ce dernier point une interrogation : quelle est exactement la nature du risque cardiovasculaire chez la femme au *xx^e* siècle ?

à une augmentation importante de la prescription d'hormonothérapie substitutive (HTS), laquelle est rapidement freinée par la constatation d'un risque majoré de cancer de l'endomètre sous œstrogénothérapie seule.

Le rôle protecteur de la progestérone est documenté dans les années 80, sur le cancer de l'endomètre mais aussi sur le risque cardiovasculaire (Nurses' Health *study*) de sorte qu'on enregistre plus de **90 millions de prescriptions d'HTS à la fin du *xx^e* siècle**. Mais en 2002, la “Women health initiative study”, vaste étude prospective randomisée contre placebo, met en évidence un risque accru de cancers du sein, d'accidents cardiovasculaires, d'AVC et d'accidents thrombo-emboliques sous HTS, dont la prescription diminue alors fortement.

■ Prologue : itinéraire d'un débat

La parution de “*feminine forever*” en 1960, décrivant la ménopause comme un état de déficience hormonale, associé à une perte du “*sex appeal*”, conduit

Il faut préciser qu'en dehors du risque de thrombose veineuse périphérique, les autres risques ne sont pas significativement augmentés chez les femmes de moins de 60 ans. L'étude ELITE, parue en 2016, montre qu'une HTS initiée moins

Revue générale

de 6 ans après la ménopause a un effet bénéfique sur l'athérome carotidien (épaisseur intima-média), effet que l'on ne retrouve pas si le traitement est instauré 10 ans après le dernier cycle menstruel. Ces résultats tendent à montrer que **l'HTS serait efficace sur un endothélium sain**, mais pas sur des lésions d'athérome constituées. On peut noter que ce travail concerne l'athérome carotidien – et non pas coronaire – et qu'il ne fait pas état du risque d'accident clinique.

Une des difficultés du débat sur le risque cardiovasculaire chez la femme est qu'il n'existait pas – jusqu'à une date récente – de connaissance précise sur la nature de ce risque et notamment sur sa situation par rapport au risque cardiovasculaire chez l'homme.

Les femmes sont-elles plus à risque que les hommes ?

La question est simple, mais la réponse ne l'est pas tout à fait. En effet, d'une part, l'ensemble des informations disponibles montre qu'à âge égal, les femmes ont moins d'atteinte athéromateuse coronaire et font moins d'accidents cardiaques que les hommes.

Mais par ailleurs les statistiques officielles (INSEE) indiquent que – globalement – la mortalité cardiovasculaire des femmes est supérieure à celle des hommes. L'explication de cet apparent paradoxe tient au fait que d'une part les femmes vivent plus longtemps que les hommes – l'écart est actuellement de 6 ans en France, et que d'autre part **l'athérome coronaire est retardé de 10-15 ans chez les femmes**.

Cette inégalité ne concerne pas tous les territoires artériels puisque, à titre de comparaison, l'athérome de l'aorte thoracique atteint autant les femmes que les hommes au même âge.

Ainsi, jusqu'à environ 70 ans, les maladies cardiovasculaires sont beaucoup plus pré-

sentes et plus léthales chez les hommes, mais au-delà, la population féminine est plus nombreuse et l'athérome coronaire devient fréquent chez les femmes, de sorte que la morbi-mortalité cardiovasculaire féminine cumulée rattrape – puis *in fine* dépasse – celle des hommes [1].

Un autre élément de confusion tient au fait que l'inquiétude et globalement l'attention sociétale portée aux maladies cardiovasculaires est plus forte chez les hommes, ce qui génère des retards de diagnostic et de prise en charge parfois remarquables chez les femmes. Enfin, il est exact de dire qu'à niveau d'atteinte coronaire égal, **le pronostic des femmes est plus péjoratif que celui des hommes** : cela tient au fait, là encore, qu'à un niveau d'atteinte coronaire égal, les femmes ont 10 à 15 ans de plus que les hommes.

Le score calcique : un rôle charnière dans la stratégie de prévention du risque cardiovasculaire

Le score calcique est né – il y a plus de 40 ans – dans l'imagination du fils

d'un cardiologue new-yorkais, Harvey Agatston, qui voyait son père examiner ses patients en "scopie" et porter une attention particulière à la présence de calcifications se projetant sur l'aire cardiaque. Les premiers tests de validation furent réalisés sur l'ancêtre du scanner multi-barrettes, l'Imatron, mais ce sont les scanners multicoupes, au virage du siècle, qui vont permettre la réalisation des premiers travaux cliniques de grande ampleur.

Concrètement, le "score calcique" est un scanner du cœur ne nécessitant ni voie veineuse ni injection de produit de contraste, réalisé en une apnée de quelques secondes. Les images brutes sont analysées au moyen du logiciel mis au point par son inventeur, et permettent d'obtenir un chiffre. Ce chiffre reflète **l'étendue des lésions d'athérome coronaire calcifié**, mais en réalité la formule d'Agatston a été mise au point pour que la corrélation soit étroite avec le volume de l'athérome coronaire total, y compris les lésions non-calcifiées. Ce point est essentiel car il explique en grande partie la remarquable valeur prédictive du "score calcique" (**fig. 1**).

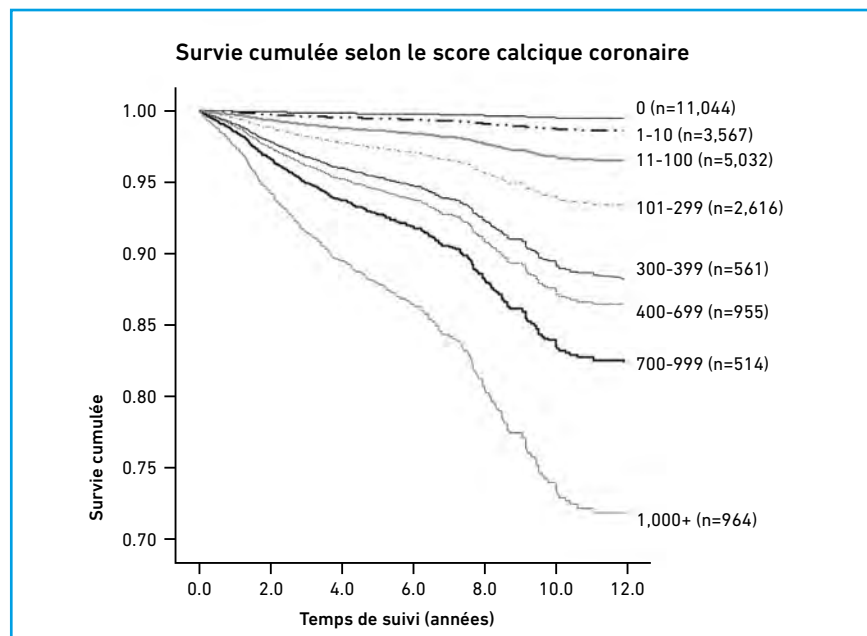


Fig. 1 : Le score calcique est le meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire.

Lors d'un travail *princeps* présenté dès 2005, Matthew Budoff (États-Unis) montre en effet que sur une population de plus de 25 000 sujets suivis jusqu'à 12 ans, le score calcique possède une étonnante valeur prédictive du risque d'accident cardiovasculaire : les sujets dont le score est égal à zéro (absence de calcification coronaire) ont un risque moyen d'environ 1/1 000 par an ; ensuite, le risque croît parallèlement au score, de sorte qu'il peut atteindre 3 % par an pour des scores > 1000, soit un **risque de plus de 30 % sur une période de 10 ans** [2].

La cohorte de la MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) regroupe plus de 5 000 sujets et confirme ces résultats tout en les affinant : la valeur prédictive du score calcique s'avère supérieure à celle des traditionnels "facteurs de risque" que sont le tabagisme, le diabète, l'HTA ou la dyslipidémie [3].

L'étude du CAC CONSORTIUM, quant à elle, concerne plus de 66 000 sujets et élargit la perspective en montrant que le score calcique est aussi un prédicteur du risque de mortalité globale et par cancer, ce qui n'est pas réellement une surprise dans la mesure où l'athérome partage avec certains cancers (poumons et sphère digestive notamment) plusieurs facteurs de risque comme le tabac ou une alimentation déséquilibrée (**tableau I**) [4].

En pratique, chez qui réaliser un score calcique ?

Le score calcique est indiqué en prévention primaire chez les femmes asymp-

tomatiques mais, schématiquement, il nous semble pertinent de discerner trois rubriques :

- **les femmes jeunes** – moins de 60 ans – exposées à un ou plusieurs facteurs de risque : tabagisme, diabète, HTA, dyslipidémie familiale, obésité... ;
- **la période de la ménopause**, où peuvent se discuter les thérapeutiques de substitution hormonale ;
- mais surtout **les femmes de 70 ans et plus**, âge où l'incidence des maladies athéromateuses croît fortement et où le risque de méconnaître une pathologie cliniquement silencieuse ou de présentation atypique est réel.

Que faire avec les résultats d'un score calcique ?

- Si le score est à zéro, chez une patiente asymptomatique sur le plan thoracique, le risque est **particulièrement faible** et – sauf cas particulier – il n'y a pas lieu ni de poursuivre les explorations ni d'entreprendre un traitement particulier.
- En dessous de 100, le risque reste faible et la poursuite des explorations n'est pas de mise, sauf chez une femme jeune (moins de 60 ans). L'athérome précoce n'est en effet pas exceptionnel et tout indique qu'un même score "bas" est plus dangereux à 45 qu'à 75 ans. Un score différent de zéro chez une femme jeune doit donc conduire à une **politique de gestion des facteurs de risque particulièrement agressive**. La réalisation d'un scanner avec injection de contraste peut être discutée de façon à ne pas méconnaître l'existence de

plaques non calcifiées (dites "molles") dans le contexte d'une dyslipidémie familiale par exemple.

● Entre 100 et 3 à 400, le score calcique indique la présence d'un athérome coronaire modéré. L'efficacité d'un traitement par statines est alors démontrée. La question d'un traitement par statines est fréquemment abordée dans un monde très médiatisé où les patientes sont volontiers hésitantes. La réalité objective n'est pas binaire et les études disponibles montrent qu'il faut traiter environ 200 personnes pour éviter un accident si le score est égal à 0, contre environ 20 pour des scores supérieurs à 100. Plus généralement, le **renforcement de la prise en charge des facteurs de risque** est recommandé dans ce groupe, en ayant recours aux mesures hygiéno-diététiques aussi bien que pharmacologiques. L'adoption d'un mode de vie ("lifestyle") optimisé est fortement recommandée et peut contrebalancer le risque de l'athérome coronaire.

● À partir d'un chiffre de 3 à 400, la probabilité d'ischémie myocardique cesse d'être négligeable et la pratique d'un **test d'ischémie est recommandée**. Il peut s'agir d'une échographie ou d'une IRM de stress, d'une scintigraphie ou d'un PET. La réalisation d'un scanner coronaire avec injection de produit de contraste ne nous semble pas être la meilleure option dans cette situation, la présence des calcifications pouvant gêner la lecture des images.

Il existe d'autres indications du score calcique :

CAC	Mortalité toutes causes	M. cardiovasculaire	M. cardiaque	M. non cardiovasculaire	M. par cancer
0	1.6	0.3	0.1	1.3	0.8
1-99	3.1	0.8	0.4	2.3	1.2
100-299	5.8	1.9	1.0	3.9	2.1
>300	12.1	4.7	2.8	7.4	3.3

Tableau I : Le score calcique est un prédicteur du risque global.

Revue générale

POINTS FORTS

- Le risque cardiovasculaire est généralement sous-estimé chez la femme, alors même que la mortalité cardiovasculaire des femmes est supérieure à celle des hommes.
- Le score calcique est un scanner des artères coronaires réalisé sans voie veineuse ni injection de produit de contraste ; il est actuellement l'examen le plus performant pour évaluer le risque cardiovasculaire.
- Intégré au dossier clinique, le score calcique permet d'élaborer à la fois une stratégie de prévention cardiovasculaire et la mise en place d'une éventuelle hormonothérapie substitutive.
- Le scanner coronaire nécessite l'injection de produit de contraste ; il permet la mise en évidence de sténoses coronaires et permettra demain, la quantification du volume de l'athérome coronaire total.

– dans le contexte d'un **bilan préopératoire**, il est avéré que le score calcique représente une alternative plus fiable que le traditionnel ECG – de repos ou d'effort ;

– en France, 4 millions de patients ont un **antécédent de néoplasie traitée** et sont donc suivis attentivement à cet égard ; dans les faits, la moitié de ces sujets décéderont d'une pathologie cardiovasculaire. Il semble donc important de ne pas négliger la prévention du risque cardiovasculaire dans cette population : le score calcique est une solution simple et efficace.

Le score calcique peut être calculé sur d'autres territoires :

– le **score calcique de la valve aortique** permet d'attirer l'attention si la valvulopathie n'était pas connue et, s'il est très élevé, constitue un argument diagnostique en faveur d'une sténose valvulaire serrée. Les seuils à partir desquels on considère que la probabilité de rétrécissement serré est élevée sont autour de 2 000 chez les femmes et 3 000 chez les hommes [5] ;

– le **score calcique de l'aorte thoracique** n'est pas (encore) dans les pratiques courantes, bien qu'étant un prédicteur du risque de décès et d'AVC notamment.

Le scanner coronaire (avec injection de produit de contraste) est indiqué chez les patientes symptomatiques

Dès lors qu'il existe des signes fonctionnels thoraciques, il peut y avoir suspicion de sténose coronaire et la réalisation d'un scanner coronaire avec injection de produit de contraste est recommandée.

Pour la réalisation pratique d'un scanner coronaire, les contre-indications sont rares : intolérance (allergie) à l'iode ou insuffisance rénale. Pour un examen de qualité optimale on visera une fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm au moment de l'acquisition, ce qui est en règle générale obtenu par administration d'un bêtabloquant, soit par voie veineuse sur place, soit *per os* une heure avant l'examen. Une bonne hydratation (2 l/24 h) est recommandée après l'examen, qui est réalisé en ambulatoire.

Que faire avec les résultats d'un scanner coronaire ? Schématiquement, trois situations peuvent se présenter :

- L'examen est normal ou ne met en évidence que de modestes lésions d'athérome qui, à l'évidence, ne sont pas "sténosantes"

et ne peuvent donc pas expliquer les symptômes. Un athérome coronaire minime ou modéré est une information utile à intégrer au dossier de la patiente : à 80 ans, il s'agit d'une très bonne nouvelle, mais à 45 ans il s'agit d'un **athérome précoce** qui justifie la mise en œuvre de mesures préventives énergiques.

- Le scanner retrouve une ou plusieurs lésions critiques, > 70 % ; l'athérome est le plus souvent diffus et calcifié mais pas toujours. Dans ce cas, un **avis spécialisé** est opportun, afin de décider de la suite à donner (test d'ischémie ou coronarographie directe).

● Il existe des lésions d'athérome coronaire mais la quantification des sténoses est difficile, par exemple en raison de la présence de calcifications plus ou moins nombreuses et/ou volumineuses. Un bref retour aux fondamentaux n'est pas inutile afin de bien préciser les choses dans ce cas. Dans une artère coronaire de 2 mm de diamètre, la différence entre deux sténoses chiffrées respectivement à 50 % et 70 % est égale à 0,4 mm. Cet écart n'est réellement appréciable par aucune rétine humaine ni aucun système électronique aussi sophistiqué soit-il. À cette imprécision viennent s'ajouter les limites imposées par la résolution spatiale des systèmes, par la nature volontiers complexe et tortueuse de l'anatomie coronaire et par le fait que l'athérome déforme fréquemment l'artère (remodelage positif).

Finalement, la **notion de sténose "intermédiaire"** s'impose comme une réalité fréquente, résultat non pas d'une qualité d'examen médiocre mais d'une série de limitations biologiques, anatomiques et biophysiques. Une manière élégante de sortir du problème est le recours à la "FFR-CT" ; cette technologie consiste à analyser l'anatomie radiologique de la sténose sous l'angle de la mécanique des fluides (loi de Poiseuille) permettant de déterminer si cette sténose constitue une gêne à l'écoulement du sang. Les algorithmes pertinents sont la propriété

d'une entreprise californienne qui facture à l'unité 1 000 \$ par patient. La solution n'a pas reçu l'approbation de la Sécurité sociale de sorte qu'en présence de sténoses "intermédiaires", on a fréquemment recours à un test d'ischémie (cf. supra).

Le futur : un rôle majeur pour l'intelligence artificielle

Plusieurs améliorations significatives sont d'ores et déjà disponibles ou devraient l'être prochainement :

- **la sophistication du score d'Agatston**, avec incorporation de données supplémentaires comme le nombre de vaisseaux coronaires atteints, le caractère plus ou moins proximal des plaques ou leur densité. Il est établi qu'un tel score "augmenté" possède une valeur prédictive améliorée ;
- **le calcul automatisé du score calcique de l'aorte thoracique** (valeur prédictive notamment pour le risque d'AVC) ;
- **le calcul automatisé du volume des différentes cavités cardiaques**, facteur prédictif du risque d'insuffisance cardiaque,

avec une mention particulière pour le volume de l'oreillette gauche, prédicteur du risque d'arythmie complète par fibrillation auriculaire, lui-même facteur de risque d'AVC ;

– **le calcul automatisé de la densité vertébrale** – sur les corps vertébraux de trois vertèbres thoraciques contiguës – facteur du risque de fractures vertébrales mais aussi du col fémoral.

À terme, l'acquisition d'un seul volume thoracique, sans voie veineuse ni injection d'aucune sorte, devient ainsi une

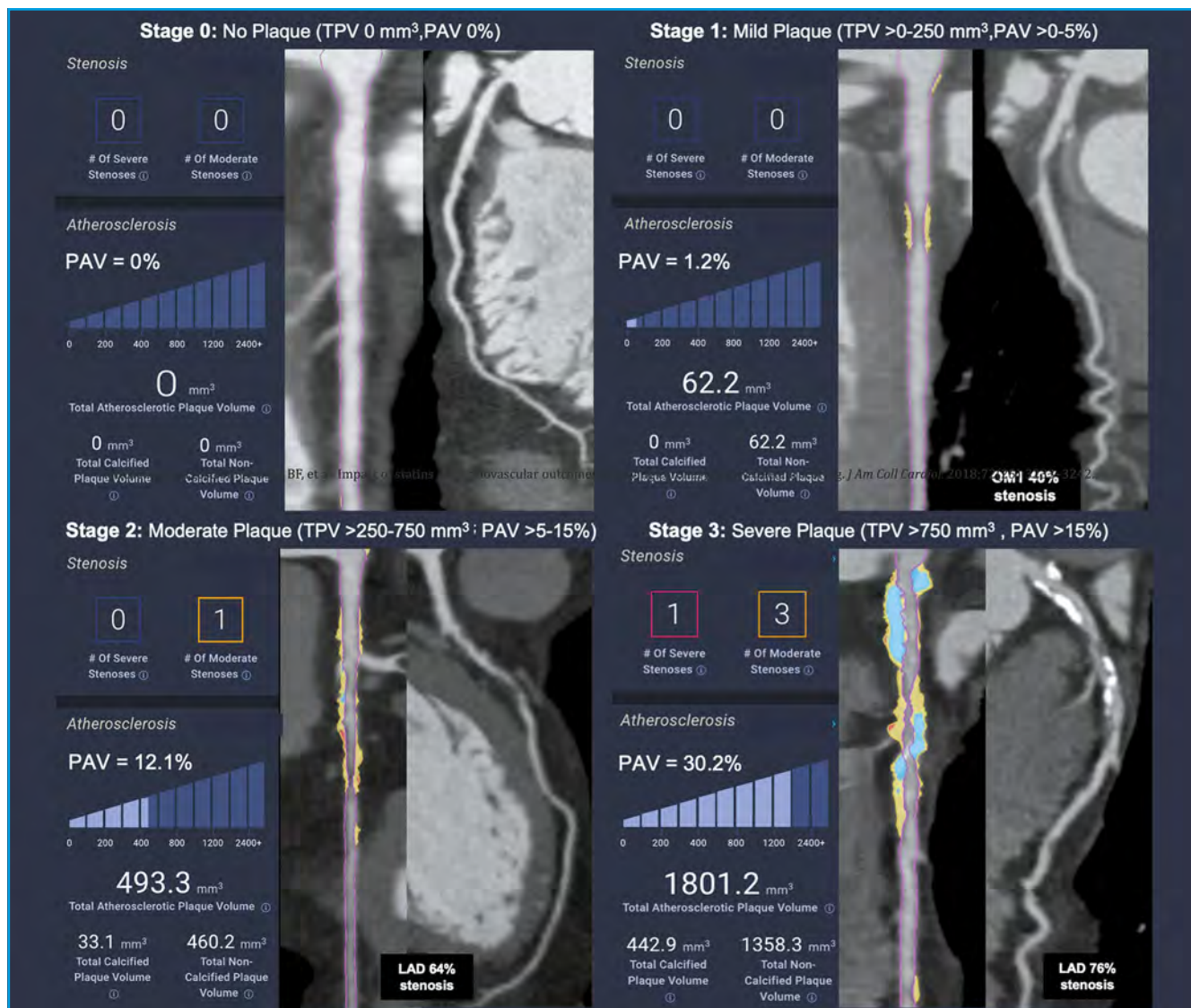


Fig. 2 : La quantification du volume de l'athérome coronaire total.

Revue générale

source d'informations multiples permettant une personnalisation des risques individuels et la mise en œuvre des mesures correctrices adaptées.

Concernant le scanner coronaire proprement dit – c'est-à-dire avec injection de produit de contraste – les évolutions attendues sont peut-être encore plus marquantes.

- Le scanner à comptage photonique est d'ores et déjà disponible, il bénéficie d'une résolution spatio-temporelle améliorée permettant une analyse plus fine de l'anatomie coronaire.

- La FFR-CT, comme indiqué ci-dessus, devrait devenir accessible en France, permettant une évaluation fonctionnelle des sténoses. Une FFR < 0,8 témoigne d'une sténose "hémodynamique" et oriente vers la pose d'un stent.

- L'évaluation de la graisse péri-coronaire permet une appréciation de l'état inflammatoire des sténoses et possède une valeur prédictive bien documentée.

- La quantification du volume de l'athérome coronaire total sera peut-être l'étape la plus décisive dans la mesure où ce paramètre semble être le critère prédictif le plus puissant dont on dispose, d'avantage même que la présence de sténoses significatives (**fig. 2**) [6]. Cette information pourrait s'avérer déterminante dans la mesure où elle permettra d'évaluer l'impact individuel de mesures telle qu'une modification du régime alimentaire, de l'activité physique ou d'un traitement médicamenteux non plus sur des critères indirects – tension artérielle, glycémie, ou cholestérol plasmatique – mais sur les lésions d'athérome coronaire elles-mêmes.

BIBLIOGRAPHIE

1. FEUCHTNER GM, LACAITA PG, BARBIERI F *et al.* Gender differences in the diagnostic efficacy of coronary CTA: Overutilization of coronary CTA in pre- and perimenopausal females? *Int J Cardiol*, 2024;409:132181.
2. BUDOFF MJ, SHAW LJ, LIU ST *et al.* Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification Observations From a Registry of 25,253 Patients. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:1860-1870.
3. MCCLELLAND RL, CHUNG H, DETRANO R *et al.* Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113:30-7.
4. DZAYE O, RAZAVI AC, MICHOS ED *et al.* Coronary artery calcium scores indicating secondary prevention level risk: Findings from the CAC consortium and FOURIER trial. *Atherosclerosis*, 2022, 347:70-76.
5. HAMMERER M, KNAPITSCH C, SCHÖRGHOFER N *et al.* Very severe aortic valve stenosis: Diagnostic value of computed tomography aortic valve calcium scoring. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2025;19:191-200.
6. NURMOHAMED NS, MIN JK, ANTHOPOLOS R *et al.* Atherosclerosis quantification and cardiovascular risk: the ISCHEMIA trial. *Eur Heart J*, 2024;45,3735-3747.

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

Le site de Réalités Thérapeutiques en Oncologie

Une complémentarité Revue + Site internet

- Un puissant moteur de recherche avec une sélection par domaines thérapeutiques
- Le feuilletage en ligne de la revue
- Les articles en HTML et PDF téléchargeables

Abonnement
gratuit
en ligne

www.realites-oncologiques.com

La FMC de l'oncologue aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

■ Revues générales

Ménopause : quand et comment arrêter un THM ?

RÉSUMÉ : La prise en charge de la ménopause passe parfois, mais pas toujours et pas seulement, par la prescription d'un traitement hormonal (THM). Ce traitement associe des estrogènes et de la progestérone. Il a été banni des prescriptions pendant 20 ans et est en train de retrouver sa place au vu des dernières publications nationales et internationales. Quand, comment, combien de temps le prescrire, comment l'arrêter ? Nous essaierons de répondre à toutes ces questions.

L'espérance de vie de nos patientes est élevée : 86 ans... dont, selon les dernières estimations, 76 "en bonne santé". À nous de faire en sorte de les y aider en associant hormones, non hormones, et conseils d'hygiène de vie.



L. MARIÉ-SCEMAMA
Service de Gynécologie-Obstétrique
du Pr J.-M. Ayoubi, hôpital Foch, SURESNES.
BOULOGNE-BILLANCOURT.

Après plus de 20 ans d'oubli, après des critiques, souvent injustifiées, la prise en charge de la ménopause revient sur le devant de la scène. Le traitement hormonal a été dénigré en raison des résultats d'une étude critiquable vu l'âge des patientes concernées, leurs pathologies associées et les produits utilisés par nos confrères outre-Atlantique [1]. Mais depuis quelques mois, la tendance s'inverse, c'est tout juste si nous ne risquons pas un procès pour "perte de chance" si nous ne le prescrivons pas. De nombreuses associations de patientes se sont emparées du sujet et les sociétés savantes nationales et internationales remettent à jour leurs recommandations [2-3-4]. En France, nous espérons que notre Haute Autorité de santé va suivre le mouvement.

Elle peut être :

- naturelle : elle survient spontanément après 45 ans ;
- chirurgicale après une annexeomie bilatérale ;
- iatrogène (chimio ou radio-induite) avant 45 ans.

On ne parle plus de ménopause précoce ou prématurée, mais de **ménopause anticipée** si elle survient entre 40 et 45 ans.

Avant 40 ans, il s'agit d'**insuffisance ovarienne prématurée** (IOP) et il faudra en rechercher les causes.

La **périménopause** débute par la survenue de cycles irréguliers, des signes climatiques et va se poursuivre jusqu'à l'arrêt complet des sécrétions ovariennes. L'âge moyen de survenue est de 47 ans et la durée moyenne de 4 ans [4].

■ Les ménopauses

La ménopause se définit comme l'**arrêt des menstruations et des possibilités de procréation** ; elle succède à une aménorrhée d'une durée supérieure à 1 an.

L'âge moyen de survenue en France est de 51 ans et de 52,5 ans aux États-Unis.

■ Le traitement hormonal de la ménopause (THM)

Il a pour but de suppléer les sécrétions hormonales ovariennes. Il associe des **estrogènes à un progestatif** chez les femmes ayant toujours un utérus, afin

■ Revues générales

de prévenir le risque d'hypertrophie ou de cancer de l'endomètre induit par les œstrogènes administrés seuls.

En cas d'hystérectomie, les œstrogènes sont alors prescrits seuls, sauf si la patiente était porteuse d'endométriose notamment profonde.

En cas de ménopause anticipée, ou d'insuffisance ovarienne primitive, il est recommandé d'y avoir recours et on parle alors de **traitement hormonal substitutif** (THS) [2, 5, 6] car l'hypoœstrogénie de ces jeunes patientes peut être responsable de troubles cardiovasculaires graves, de troubles osseux (ostéoporose), cognitifs et d'une mortalité accrue [7].

Le traitement du **syndrome génito-urinaire de ménopause (SGUM)**, en revanche, ne nécessite pas obligatoirement un traitement par voie générale, un traitement local sera plus adapté [2].

■ Les produits

Il est recommandé de privilégier le 17 bêta estradiol ou le valérate d'estradiol, associés à la progestérone naturelle micronisée ou à la dydrogestérone. Pour les **œstrogènes, la voie transdermique est à privilégier**, en raison de l'absence de surrisque veineux qui lui est associé [2].

L'estérol (E4) est un œstrogène naturel déjà utilisé en contraception. Il pourrait venir compléter cet arsenal thérapeutique dans un avenir proche [8]. En cas de syndrome génito-urinaire de ménopause (SGUM), il est recommandé d'utiliser les œstrogènes par voie locale : crèmes, gels, ovules, voire anneaux.

■ Quand faut-il traiter ?

Les signes cliniques caractérisant cette époque de vie sont connus [2, 4]. Ils peuvent être responsables **d'altérations importantes de la qualité de vie**. Les

signes climatiques (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes) sont souvent à l'origine de troubles du sommeil et de fatigue. Le déficit hormonal pourra également avoir une action néfaste sur le système cardio-vasculaire et osseux [9, 10].

Le SGUM est responsable de sécheresse vulvo-vaginale, de troubles urinaires (cystites à répétition), perturbant parfois considérablement la vie de couple. Enfin, on parle de plus en plus des répercussions du déficit œstrogénique sur le cerveau (brouillard cérébral, **troubles cognitifs**) [11].

Ce traitement se prescrit théoriquement lorsque la ménopause est confirmée, donc un an après les dernières règles. Dans certains cas, notamment en présence de symptômes marqués survenant en périménopause, une prescription plus précoce peut être envisagée, au cas par cas [6]. Toutefois, avant toute initiation d'un traitement hormonal, il est essentiel d'évaluer l'existence de contre-indications potentielles [2, 4].

>>> Les contre-indications absolues :

- antécédents ou existence de cancers hormonaux-dépendants, notamment d'un cancer du sein quel que soit son statut hormonal ou invasif ;
- antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de maladie d'Alzheimer.

>>> Les contre-indications relatives :

- le syndrome douloureux mammaire.

>>> Les contre-indications temporaires :

- existence d'un nodule du sein en cours d'exploration ;
- existence de saignements utérins anormaux.

La voie transdermique doit être privilégiée en cas d'antécédents de maladies veineuses thrombo-emboliques (MVTE), d'obésité, de thrombophilie ou de risques cardiovasculaires importants [12, 13].

Les œstrogènes ont une action bénéfique sur les vaisseaux à condition d'être pres-

crits dans ce que l'on définit comme **“la fenêtre d'intervention”**, c'est à dire le plus vite possible dès confirmation de l'aménorrhée et dans un intervalle de 10 ans après le début de celle-ci. C'est dans cette fenêtre qu'ils préviennent la formation de la plaque d'athérome. Au-delà de 10 ans, il est déconseillé d'initier un tel traitement en raison du risque de fragmentation de cette plaque avec un risque d'infarctus, d'AVC, etc. [14, 15, 16]. S'agissant de son effet préventif des troubles cognitifs (*brain fog*, voire maladies dégénératives du cerveau), cette fenêtre serait de 5 ans [11].

La Haute Autorité de santé (HAS), en 2004, puis en 2014, recommande d'utiliser des doses minimales efficaces pendant une durée limitée. Pour l'HAS, le but du traitement est d'agir sur l'altération de la qualité de vie liée notamment aux symptômes climatiques [17]. Ces prescriptions doivent être réévaluées annuellement afin de redéfinir la balance “bénéfices-risques”.

Le THM est reconnu, par l'HAS, pour avoir une action de prévention de l'**ostéoporose postménopausique** chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques et ayant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans ce cas. Comme on le voit, rien ne chiffre la durée de prescription : “tant que durent les symptômes”. Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) le recommande, comme l'HAS, dans la prise en charge des troubles climatiques. Il ajoute dans les indications l'anxiété et l'irritabilité [3].

■ Quand arrêter un THM ?

Une **réévaluation annuelle** est nécessaire pour réinterroger l'intérêt de la poursuite du traitement. C'est également le moment idéal pour vérifier les résultats de la **mammographie**, réalisée selon le rythme habituel, ou pour effectuer un test HPV si indiqué.

Bien entendu, ce traitement doit être stoppé en cas d'apparition d'une contre-indication : cancer hormono-dépendant, maladie cardiovasculaire, MVTE ou troubles cognitifs. Parfois la patiente se laisse influencer par les avis pessimistes, parfois, nous décidons de tenter un arrêt "pour voir" et on observe dans ce cas 50 % de récurrence des troubles vasomoteurs. L'étude SWANN a montré que **la durée des bouffées de chaleur peut atteindre 7,4 ans, voire plus de 10 ans** [18, 19]. Aucune étude n'a montré, non plus, qu'il y avait une différence entre un arrêt progressif ou un arrêt brutal. Le risque de cancer du sein pourrait être légèrement augmenté après cinq ans de traitement hormonal associant un œstrogène et une progestérone naturelle. Toutefois, d'autres facteurs tels que la consommation d'alcool, le tabagisme ou l'obésité interviennent et là encore, la décision doit reposer sur une évaluation individualisée de la balance bénéfices-risques [20, 21]. Au total, à ce jour, aucune étude, ni aucune directive des autorités de santé nationales et internationales n'a fixé de limite dans le temps, que ce soit le GEMVI, en France, ou la Menopause Society (ex-NAMS) aux États-Unis, ou le NICE au Royaume-Uni.

Le traitement du SGUM n'est pas limité dans le temps.

■ Conclusion

Le THM a été critiqué depuis la publication de l'étude WHI en 2002, certainement à tort comme nous l'ont montré les publications récentes. Il s'en est suivi un recul dans la prise en charge des femmes au moment de leur ménopause alors que c'est une période pendant laquelle elles ont besoin de toute notre attention. La médiatisation récente par des groupes de patientes doit nous interpeller.

L'espérance de vie d'une femme en France est de 86 ans. La prise en charge de la ménopause ne se résume pas à une ordonnance de produits hormo-

naux ou non, elle se doit d'être globale. Être à l'écoute, donner des conseils de poursuivre ou reprendre une activité physique, d'adapter son alimentation, voilà le rôle du médecin. Et ce, afin de permettre une qualité de vie optimale en insistant sur la prévention des problèmes pouvant apparaître, liés à l'âge et à l'hypoestrogénie : maladies cardiovasculaires, ostéoporose, troubles cognitifs, SGUM, troubles métaboliques. THM... peut-être... mais pas seulement !

BIBLIOGRAPHIE

1. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. *Jama*, 2002;228:3:321-33.
2. Les femmes ménopausées : Recommandations pour la pratique clinique par le CNGOF et le GEMVI. *Gyn, Obst, Fert, et Séno*, 2021;49,305-317.
3. NICE website: Menopause statement NG23 guideline, Menopause: identification and management, last updated: 7 November 2024.
4. Menopause Society (ex-NAMS), MENOPAUSE A-Z, Position Statement 2024.
5. SIMON JA *et al.* State of art in the menopause current best practice approaches from the IMS World Congress 2024, Melbourne. *Climateric*, 2025;28:98-103.
6. SANTORO N. Understanding a menopause journey. *Climateric*, 2025;4:1-5.
7. MANSON JE *et al.* Menopausal hormone therapy and Long term all cause and cause specific mortality. *JAMA*, 2017;318:927-938.
8. GASPARD U *et al.* A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in post menopausal women (E4 relief): part 1. vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause*, 2020;27:848-857.
9. SCHIERBECK LL *et al.* Effect of HRT on cardiovascular events in recently post menopausal women: Randomised trial. *BMJ*, 2012;345:e6409.
10. GEMVI, Fiche d'information patiente. Site internet du GEMVI.
11. MAKI P M, WEBER T. A research primer for studies of cognitive changes across the menopause transition. *Climateric*, 2021;24:382-388.
12. SCARABIN PY *et al.* Differential association of oral and transdermal oes-

POINTS FORTS

- Pour affirmer qu'une patiente est ménopausée naturellement, entre 50 et 55 ans, il faut qu'elle soit en aménorrhée depuis au moins un an.
- La prescription d'un traitement hormonal au moment de la ménopause doit se faire, sauf contre-indications, dans un intervalle de 10 ans après le début de celle-ci et en principe avant 60 ans. C'est ce que l'on appelle "la fenêtre d'intervention".
- Aucune étude nationale ou internationale n'a fixé une durée limite à ce traitement.
- C'est, plutôt, la remise en question annuelle de la balance bénéfices-risques et la relation entre le médecin et sa patiente qui permettra de décider de son interruption.
- Il n'y a pas de limite au traitement estrogénique local prescrit en cas de syndrome génito-urinaire de ménopause (SGUM), sauf avis défavorable de l'oncologue en cas de présence ou d'antécédents d'un cancer estrogéno-dépendant.

Revue générale

- trogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003;362:428-432.
13. RENOUX C *et al.* Transdermal and oral hormonal replacement therapy and risk of stroke. *BMJ*. 2010;340:c2519.
 14. ROSSOUW JE: Postmenopausal hormone therapy and risk cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007;297:1465-1477.
 15. CLARKSON TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil Women's Med*, 2002;47:61-8.
 16. GRODSTEIN F. Hormone Therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health*, 2006;15:35-44.
 17. HAS, conférences de presse 2004 et 2014. Intérêt du traitement hormonal de ménopause.
 18. THURSTON RC *et al.* Vasomotor symptoms and cardiovascular health: findings from the SWAN and the MsHeart/MsBrain studies. *Climateric*, 2024;27:75-80.
 19. MAGRAITH K *et al.* Management of menopause Aust Prescr, 2023;46:48-53.
 20. FOURNIER *et al.* Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study, *Breast Cancer Res Treat*, 2008;107:103-111.
 21. EL KHOUDARY SR *et al.* Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention. Scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2020;142:e506-e532.

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

Astellas lance Veozatm : une alternative non hormonale pour les symptômes de la ménopause

Astellas Pharma France annonce le lancement de Veozatm, nouveau traitement non hormonal pour les symptômes vasomoteurs (SVM) modérés à sévères de la ménopause.

Ces symptômes, tels que bouffées de chaleur et sueurs nocturnes, concernent plus de 80 % des femmes ménopausées et restent sous-estimés. Une enquête menée auprès de 1 000 femmes révèle un retard moyen de diagnostic de 12,6 mois et un fort impact sur la vie quotidienne.

Veozatm (fézolinétant), premier antagoniste du récepteur de la neurokinine 3 (NK3), cible le centre thermorégulateur de l'hypothalamus. Il permet une réduction rapide et significative de la fréquence et de l'intensité des SVM. Approuvé par l'EMA, Veozatm s'administre oralement à 45 mg/jour et dispose d'un profil de tolérance favorable sur 1 an.

Les études SKYLIGHT ont confirmé son efficacité dès 4 semaines de traitement. Un suivi hépatique est recommandé pendant les trois premiers mois de traitement.

Astellas réaffirme son engagement envers la santé des femmes, en proposant une alternative thérapeutique novatrice.

NC

D'après le communiqué de Astellas Pharma France – 25 mars 2025

■ En direct des congrès

Actualités en gynécologie médicale d'après les communications du congrès de Gynécologie Obstétrique Pratique à Paris, en mars 2025



L. SAORIN

Service de Gynécologie médicale et obstétrique, hôpital universitaire Robert Debré, PARIS.

■ Endométriose

1. Histoire naturelle de l'endométriose

D'après la communication du Pr Charles Chapron

L'endométriose est maintenant connue pour être une **pathologie inflammatoire complexe, multifactorielle et systémique**, avec notamment une participation génétique. Elle est associée à d'autres comorbidités telles que le syndrome de l'intestin irritable, les migraines, la fibromyalgie, l'asthme ou les allergies... L'endométriose est également reconnue comme ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patientes et est associée également à des symptômes d'asthénie, de dépression, d'anxiété, aux troubles alimentaires et aux dysfonctions sexuelles.

Cette inflammation retrouvée dans l'endométriose aurait un impact notamment sur le système immunitaire, localement avec pour conséquences probables l'implantation ectopique d'endomètre, une perturbation de la fécondation *in vivo*, des douleurs pelviennes chroniques, mais également au niveau général. En effet, on retrouverait un **profil plus inflammatoire du microbiote**, probablement en lien avec une association plus importante à d'autres maladies inflammatoires telles que la rectocolite hémorragique (RCH) ou la maladie de Crohn. Cette inflammation systémique aurait également un impact sur l'endothélium vasculaire avec un risque qui serait accru de pathologies cardiovasculaires.

2. Infertilité et endométriose

D'après la communication du Pr Nathalie Massin

L'impact de l'endométriose sur la fertilité est maintenant mieux connu et toute forme d'endométriose pourrait impacter la fertilité, même si toutes les femmes concernées ne seront pas infertiles.

Les mécanismes de ces troubles de la fertilité sont multiples et également liés aux comorbidités, notamment l'impact majeur sur la vie sexuelle et la santé psycho-sociale dans sa globalité. Les mécanismes inflammatoires impactant le pelvis (et notamment la perméabilité tubaire) en sont une des causes majeures. Il a été questionné également l'impact

sur la qualité ovocytaire. Cependant, les données scientifiques seraient à ce jour discordantes. En ce qui concerne la réserve ovarienne, l'impact de l'endométriose serait à ce jour limité aux endométriomes, et notamment une baisse connue de la réserve si une prise en charge chirurgicale est réalisée, d'où l'importance de **discussion en RCP pluridisciplinaire** incluant des médecins d'aide médicale à la procréation (AMP) dans la discussion de l'indication chirurgicale. L'importance d'une information claire aux patientes a été soulignée et notamment la question de l'autoconservation des ovocytes.

L'AMP en contexte d'endométriose retrouverait un nombre d'enfants nés vivants similaire aux autres indications d'AMP. Il a été souligné également l'importance de proposer l'AMP d'emblée chez les patientes pour qui l'arrêt des traitements contraceptifs est inenvisageable, notamment devant un impact sur la qualité de vie lié à une recrudescence des douleurs et/ou des dyspareunies.

■ Contraception

1. MICI et contraception

D'après la communication du Dr Anna Gosset

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont en augmentation dans le monde et en Europe. Elles

■ En direct des congrès

touchent les femmes jeunes entre 15 et 35 ans, d'où une réelle problématique relative à la contraception. Que ce soit la rectocolite hémorragique (RCH) ou la maladie de Crohn, elles évoluent par poussées et imposent souvent une **programmation des grossesses**, notamment devant un risque obstétrical augmenté en cas de poussées pendant la grossesse (fausses couches, mort fœtale *in utero* (MFIU), prématurité) et également devant la tératogénicité fréquente des traitements utilisés. La fertilité serait considérée comme normale, bien que diminuée dans les périodes de poussées (inflammation pelvienne, dénutrition, dysfonction sexuelle...).

Le **risque de thrombose serait multiplié par 2,8** chez les femmes atteintes et serait multiplié par 8 en cas de poussées. De plus, les nouveaux traitements inhibiteurs de JAK (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) présenteraient également une majoration du risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Le risque artériel serait également majoré mais de façon moindre. La contraception estroprogestative (COP) ne pourrait donc être envisagée que s'il existe un contrôle strict de la maladie (défini lors de la communication comme une patiente en cours de première ligne de traitement sans introduction/changement de traitement depuis plus de 3 ans, sans corticoïdes, sans traitement inhibiteurs de JAK et sans hospitalisation récente) et sans autre facteur de risque associé, même mineur.

Le risque de malabsorption est également à évaluer au cas par cas mais resterait faible en pratique. En ce qui concerne les dispositifs intra-utérins (DIU), il n'existerait pas de données propres aux patientes vivant avec une MICI. Les données venant d'autres patientes immunodéprimées sembleraient rassurantes, tant sur l'efficacité que sur le risque infectieux. Cependant, le risque d'anémie multifactorielle dans les MICI oriente vers l'utilisation d'un DIU au lévonorgestrel plutôt qu'au cuivre, dont

l'efficacité serait également potentiellement moins impactée par un traitement immunosuppresseur.

2. Contraception et femmes à haut risque sénologique

D'après la communication du Dr Solveig Menu-Hespel

La contraception progestative ou estroprogestative (COP) est possible chez les femmes porteuses de la mutation *BRCA1* ou 2 indemnes de cancer (INCa 2017). Cependant, des méta-analyses récentes évoqueraient un possible surrisque de cancer du sein chez les utilisatrices de la COP porteuses d'une mutation *BRCA1*, avec un probable effet-dose (et une étude évoquerait un surrisque pour une utilisation avant 25 ans). Il existerait un effet protecteur probable sur le cancer tubo-ovarien.

Avant 20 ans, et s'il n'existe pas de besoin de contraception, on pourrait donc privilégier un traitement symptomatique pour la prise en charge des dysménorrhées et des saignements utérins abondants (SUA). Pour le DIU au lévonorgestrel, peu de données sont disponibles, mais elles seraient en faveur d'un effet moindre par rapport à la contraception orale, et de plus il existerait probablement un effet protecteur sur le cancer tubo-ovarien.

Il a également été mentionné durant la présentation, la réalisation, par certaines équipes formées et dans certaines conditions, en alternative à l'annexectomie recommandée autour de 40 ans pour les femmes porteuses de la mutation *BRCA1*, une possible fimbriectomie (salpingectomie bilatérale, avec retrait du mésosalpinx et de la partie de l'ovaire en contact avec les trompes). Cette intervention est alors suivie d'une ovariectomie à la ménopause.

Pour les femmes porteuses de la mutation *BRCA2*, il y aurait un effet moindre de la contraception orale sur le risque d'apparition d'un cancer du sein.

Risques des anti-inflammatoires non stéroïdiens

D'après la communication du Dr Fanny Vuotto

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont très utilisés en France et représenteraient entre 6 et 9 % de la consommation globale de médicaments. Ils seraient également très consommés en automédication étant sur "prescription médicale facultative". Leurs effets indésirables classiques comprennent le risque de saignements digestifs, et ce, même à faible posologie, la majoration du risque hémorragique postopératoire, d'insuffisance rénale aiguë, et leur contre-indication formelle à partir de 24 semaines d'aménorrhées (et à partir de 13 SA en prises répétées selon le Centre de référence des agents tératogènes (CRAT)) ont été rappelés. Un focus a été ensuite fait sur le risque infectieux.

Les AINS ont pour mécanisme d'action la diminution de la synthèse des prostaglandines et une dysrégulation de la réponse inflammatoire et immunologique. L'effet antalgique est puissant mais ce mécanisme entraînerait aussi un surrisque d'infections sévères, voire létales (des tissus mous, de la sphère ORL avec empyèmes cérébraux, etc.), dès la première prise selon la molécule. La spécificité de l'ibuprofène est son interaction directe avec les streptocoques, surtout de type A, (mais également les pneumocoques), favorisant la production de facteurs de virulence et notamment de facteurs d'adhérence.

Les AINS, du fait de leur effet antalgique puissant, sont principalement utilisés pour les dysménorrhées en gynécologie et ont prouvé leur efficacité et leur intérêt dans cette indication.

>>> Focus sur la néphrite tubulointerstitielle (NTI)

C'est une inflammation rénale d'origine allergique, qui peut aboutir à une insuffisance rénale. Elle est favorisée

par une exposition répétée mais non dose-dépendante. Il a également été mentionné que la majorité des patients pris en charge pour des NTI étaient des femmes traitées pour des dysménorrhées, probablement du fait de cette exposition mensuelle répétée. Cela pourrait questionner la potentielle indication d'un bilan biologique chez les patientes traitées par AINS séquentiels au long cours.

Les AINS sont parfois prescrits dans d'autres indications et cette communication venait en questionner la pertinence, notamment en première intention. En effet, les AINS en post-partum n'auraient pas montré leur supériorité face au paracétamol, avec pour risque collatéral potentiel des endométrites, notamment au streptocoque A, infections qui seraient d'ailleurs en augmentation.

Il existerait peu de données de bonne qualité pour évaluer l'intérêt des AINS dans la prémédication avant pose d'un DIU, cependant les données disponibles ne démontreraient pas leur franche utilité. Pour les douleurs d'endométriose, il n'existerait pas non plus de données probantes en faveur de leur utilisation, hors dysménorrhées pures. Pour l'utilisation des AINS en contexte d'IVG, il n'existe que très peu de données à ce jour, que ce soit sur les effets secondaires ou sur l'efficacité.

En ce qui concerne l'incidence sur l'ovulation, il existe très peu de données, et notamment très peu de données de bonne qualité. Cependant, elles seraient plutôt en faveur d'une limitation des AINS en périconceptionnel, notamment en prises répétées, car les prostaglandines seraient impliquées dans

la rupture folliculaire lors de l'ovulation, bien que les données puissent être contradictoires.

Au total, une utilisation raisonnée des AINS semble être justifiée. Une information des patientes au bon usage des AINS (donc hors contexte infectieux, sans automédication, etc.) et aux symptômes des effets secondaires est nécessaire. Informer des contre-indications obstétricales est primordial, car un tiers des patientes enceintes ne connaîtraient pas le danger lié à la prise d'AINS pendant la grossesse.

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



Le site de la cancérologie
cancero.net

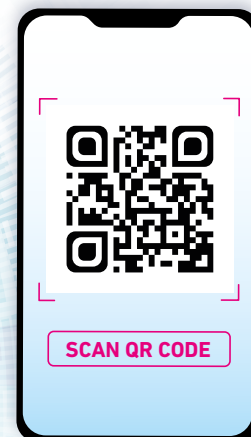
TOUTE
l'actualité
médicale
100% digitale

Du contenu tout au long de l'année

grâce aux
dossiers thématiques

mais aussi grâce aux
newsletters

et à la couvertures de
congrès (inter)nationaux




VEOZA™
fézolinétant 45mg comprimés

NOUVEAU

VEOZA™, est indiqué dans le traitement des symptômes vasomoteurs (SVM) modérés à sévères associés à la ménopause.¹



Faire face aux **BOUFFÉES DE CHALEUR & SUEURS NOCTURNES**



VEOZA™ (fézolinétant), est un antagoniste sélectif du récepteur de la neurokinine 3, qui bloque la liaison de la neurokinine B au neurone KNDy (kisspeptine/neurokinine B/dynorphine), ce qui est supposé restaurer l'équilibre de l'activité neuronale KNDy dans le centre thermorégulateur de l'hypothalamus.¹

Conditions de prescription et de délivrance/Remboursement

- Liste I.
- Non remboursé sécurité sociale.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Astellas Pharma France s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information promotionnelle. Nos délégués sont à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie et répondre à toute question dans ce domaine. Ils peuvent, si vous le souhaitez, vous remettre sur demande les informations prévues aux articles R 5122 8 et R 5122 11 du Code de la Santé Publique au format papier ou électronique. Vous pouvez vous adresser à notre Pharmacien Responsable, 9 place Marie-Jeanne Bassot 92300 Levallois Perret, pour nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit VEOZA™.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site de l'EMA (European Medicines Agency), en flashant ce QR Code, ou directement sur le site internet : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/veoza-epar-product-information_fr.pdf

