

# RéfleXions

en Gynécologie-Obstétrique

11

mars  
2010  
Tome 3

## Ménopause

La dydrogestérone, sa vie, son œuvre.....

## Contraception

Contraception hormonale et risque thrombo-embolique veineux : quel meilleur choix ?

## Onco -Gynécologie

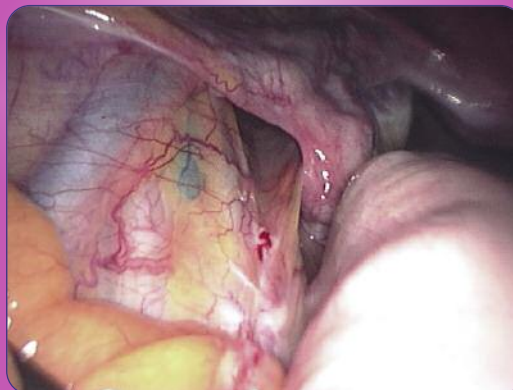
Le point sur les anti-aromatases (I.A.) dans le cancer du sein  
Prescrire, surveiller, adapter les inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein en 2010

## Gynécologie médicale

La migraine menstruelle

## Dossier

### De l'HPV au cancer du col



Coordination scientifique :  
Hélène Borne

ISSN : 1964-9444

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

## RÉDACTEURS EN CHEF

*Conseiller Spécial de la Rédaction :*  
Pr Emile Daraï (Paris)

Dr Catherine Azoulay (Paris)  
Pr Roman Rouzier (Paris)

## COMITÉ DE RÉDACTION

Dr Hélène BORNE, (Paris)  
Dr Jean-Luc BRUN, (Bordeaux)  
Dr Marianne BUHLER, (Paris)  
Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, (Paris)  
Dr Olivier GRAESSLIN, (Reims)  
Pr Jean-Marie JOUANNIC, (Paris)  
Dr Pierre KHALIFA, (Paris)  
Dr Olivier PARANT, (Toulouse)  
Pr Christophe PONCELET, (Bondy)  
Dr Catherine UZAN, (Villejuif)  
Dr Marie VELUIRE, (Paris)

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr Jean-Marie ANTOINE (Paris)  
Dr Yves ARDAENS (Lille)  
Dr Marc BAZOT (Paris)  
Dr Joëlle BELAISCH-ALLART (Sèvres)  
Pr Jean-Louis BENIFLA (Paris)  
Pr Philippe BOUCHARD (Paris)  
Pr Michel CANIS (Clermont-Ferrand)  
Dr Damien CASTAIGNE (Villejuif)  
Dr Marie CHEVRET-MASSON (Lyon)  
Pr Bernard CORTET (Lille)  
Pr Michel COSSON (Lille)  
Pr Pierre COSTA (Nîmes)  
Pr Dominique DALLAY (Bordeaux)  
Dr Bernard FLIPO (Nice)  
Dr Marc GANEM (Paris)  
Pr Ulysse GASPARD (Liège)  
Pr Anne GOMPEL (Paris)  
Pr Jean LEVEQUE (Rennes)  
Pr Pierre MARES (Nîmes)  
Pr Philippe MERVIEL (Amiens)  
Dr Sylvain MIMOUN (Paris)  
Pr Bernard-Jean PANIEL (Créteil)  
Pr Christian QUEREUX (Reims)  
Pr Didier RIETHMULLER (Besançon)  
Pr René-Charles RUDIGOZ (Lyon)  
Pr Robert SAURA (Bordeaux)  
Dr Jean-Yves SEROR (Paris)  
Pr Marc SPIELMANN (Villejuif)  
Pr Charles SULTAN (Montpellier)  
Pr Arnaud WATTIEZ (Strasbourg)

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : la@jbhsante.fr

Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaelle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT  
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS - Obernay  
ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : 1010 T 89620  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2010

Adhérent au CESSIM

## SOMMAIRE

### DOSSIER

#### DE L'HPV AU CANCER DU COL

- 5 Actualités sur le génotypage HPV — J-L. Prétet, D. Riethmuller, Ch. Mougin  
9 VIN différenciés versus VIN classiques — Monique Pelisse  
12 Le ganglion sentinelle dans le cancer du col utérin — Fabrice Lécure et coll.  
15 Contraception orale et cancer du col — N. Gavillon, K. Ardaens, Ch. Quéreux

#### MÉNOPAUSE

- 19 La dydrogestérone, sa vie, son œuvre..... Catherine Azoulay

#### CONTRACEPTION

- 21 Contraception hormonale et risque thrombo-embolique veineux :  
quel meilleur choix ? — Catherine Azoulay

#### ONCO - GYNÉCOLOGIE

- 23 Le point sur les anti-aromatases (I.A.) dans le cancer du sein  
Prescrire, surveiller, adapter les inhibiteurs de l'aromatase  
dans le cancer du sein en 2010 — B. Flipo, C. Muzelle

#### GYNÉCOLOGIE MÉDICALE

- 27 La migraine menstruelle — Anne Ducros

#### MÉDECINE INTERNE

- 30 PRMs : une nouvelle classe thérapeutique — S. Ouzounian, N. Chabbert-Buffet

### 11,34 ABONNEMENT

- 34 VIE ASSOCIATIVE  
35 RENCONTRES...  
35 LU POUR VOUS...

## COMITÉ DE LECTURE

Dr Aubert AGOSTINI (Marseille)  
Dr Katty ARDAENS (Seclin)  
Dr Catherine AZOULAY (Paris)  
Pr Florence BRETTELLE (Marseille)  
Dr Nathalie CHABBERT-BUFFET (Paris)  
Dr Pierre COLLINET (Lille)  
Dr Marie-Antoinette de CRÉCY  
(Ste Geneviève des Bois)  
Pr Emile DARAÏ (Paris)

Pr Serge DOUVIER (Dijon)  
Dr Gilles DUBERNARD (Lyon)  
Dr Raffaële FAUVET (Amiens)  
Dr Patrick FENICHEL (Nice)  
Dr Juliette GUIBERT (Poissy)  
Dr Gilles KAYEM (Créteil)  
Dr Michèle LACHOWSKY (Paris)  
Dr Marie-Noëlle LAVEISSIERE (Paris)  
Dr Brigitte LETOMBE (Lille)

Pr Franck PERROTIN (Tours)  
Dr Jean Yves PONS (St Maur)  
Dr Catherine RONGIERES (Strasbourg)  
Pr Roman ROUZIER (Paris)  
Dr Marie Victoire SENAT (Clamart)  
Dr Pascale THIS (Versailles, Paris)  
Pr Philippe TOURAINE (Paris)  
Dr Vassili TSATSARIS (Paris)  
Pr Laurent ZELEK (Bobigny)

# Actualités sur le génotypage HPV

JEAN-LUC PRÉTET <sup>(1)</sup>, DIDIER RIETHMULLER <sup>(1,2)</sup>,  
CHRISTIANE MOUGIN <sup>(1)</sup>

1 : EA 3181, IFR 133, Université de Franche-Comté, Rue Ambroise Paré,  
et CHU de Besançon, France

2 : Service de Gynécologie Obstétrique, CHU Besançon, France

## résumé

On dénombre à ce jour une centaine de papillomavirus humains, dont certains sont les agents étiologiques du cancer du col de l'utérus. L'enjeu du génotypage est de pouvoir identifier les HPV individuellement. Pour l'instant le génotypage est essentiellement utilisé dans le cadre de l'épidémiologie moléculaire. Son utilisation en routine, dans le cadre du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, nécessite encore des travaux qui devront valider les techniques de génotypage disponibles ou à venir aussi bien sur le plan analytique que clinique. Dès lors, il sera possible de proposer aux cliniciens un nouveau marqueur biologique avec une valeur diagnostique et/ou pronostique pertinente pour une prise en charge adaptée des patientes porteuses de ces virus.

## mots-clés

Papillomavirus,  
Génotype,  
Col de l'utérus,  
Cancer

## Les papillomavirus humains (HPV)

Les HPV appartiennent à la famille des *Papillomaviridae* qui comprend plus de 120 génotypes <sup>(1)</sup>. Parmi ceux-ci, les HPV haut risque (HR), appartenant à un petit nombre d'espèces proches sur le plan phylogénétique, sont les agents responsables du cancer du col de l'utérus. En 2009, le Centre International de Recherche sur le Cancer, a revu la classification des HPV en quatre groupes <sup>(2)</sup> en fonction de leur potentiel oncogène. Le groupe 1 comprend les HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59 considérés comme carcinogènes, l'HPV16 étant le plus carcinogène d'entre eux. Le groupe 2A comprend l'HPV68 qui est probablement carcinogène. En effet les preuves de son oncogénicité sont limitées chez l'homme mais des données biologiques indiquent que ce virus a un potentiel carcinogène. Le groupe 2B comprend les HPV26, 30, 34, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 69, 85, 97 qui sont possiblement carcinogènes car il existe peu de preuves de leur implication dans le cancer du col de l'utérus. Le groupe 3 comprend les HPV bas risque (dont HPV6 et 11) qui ne sont pas carcinogènes.

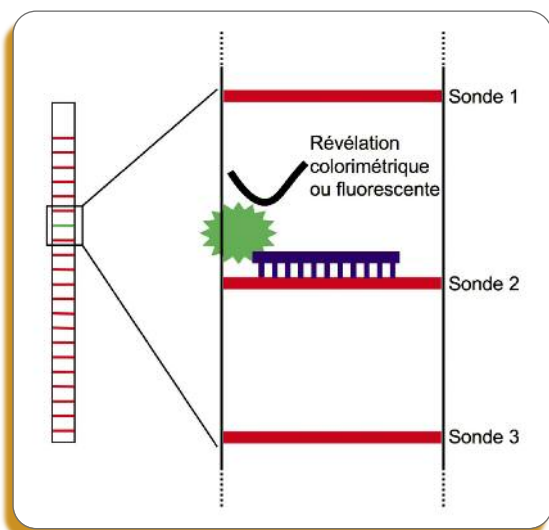
## Le génotypage

Il consiste en l'identification du ou des types d'HPV présents dans un échantillon biologique. En pratique, il s'agit de détecter le génome de ces virus à l'aide de techniques de biologie moléculaire. Ces techniques doivent être très spécifiques pour discriminer les différents types de papillomavirus. Par ailleurs, il est important que la technique soit capable de détecter chaque type d'HPV avec une sensibilité identique pour éviter l'identification préférentielle d'un type par rapport à un autre. Différentes méthodes de génotypage peuvent être utilisées :

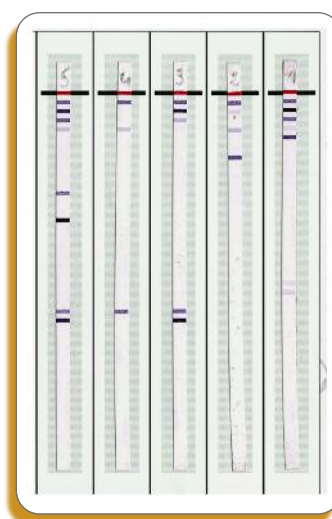
> **Les PCR spécifiques de type.** Dans ce cas il faut réaliser autant de PCR que de types d'HPV que l'on souhaite identifier

> **Les PCR consensus et les PCR multiplexes.** Ces PCR permettent d'amplifier plusieurs types d'HPV simultanément dans une seule réaction. Ces amplifications doivent être suivies d'une étape d'identification des types amplifiés. Ceci peut se faire :

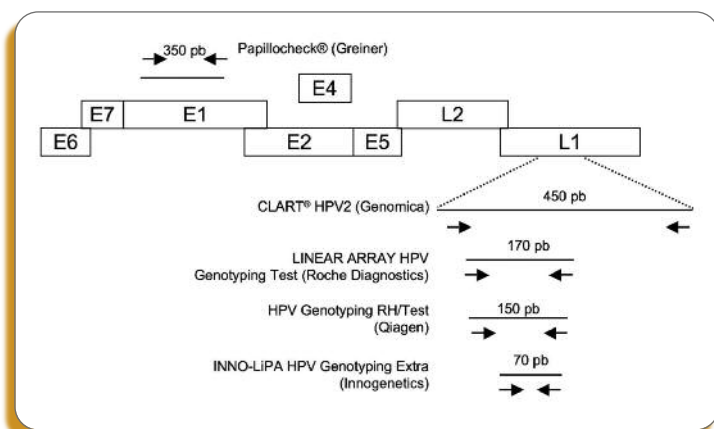
• **par séquençage**, mais cette approche souffre du fait qu'elle n'est pas très discriminante, en particulier en cas d'infections multiples (il est vraisemblable que le type majoritaire soit préférentiellement séquencé).



**Figure 1 :** Schéma du principe de l'hybridation inverse. Les amplicons (en bleu) obtenus après PCR consensus ou PCR multiplexes sont hybridés sur des sondes (en rouge) elles-mêmes immobilisées sur un support solide, une bandelette dans le cas présent. Les produits de PCR hybridés sont ensuite révélés à l'aide d'un système enzymatique ou fluorescence (en vert). Dans l'exemple l'ADN d'un seul HPV a été amplifié et est reconnu par la sonde 2. L'interprétation des signaux d'hybridation peut se faire après lecture manuelle ou à l'aide d'un scanner.



**Figure 2 :** Exemple d'hybridation inverse sur bandelettes. Les patrons d'hybridation sont différents pour les 5 échantillons présentés. L'interprétation des signaux d'hybridation permet d'identifier les génotypes présents.



**Figure 3 :** Représentation schématique du génome des papillomavirus humains avec les couples d'amorces (flèches) utilisés et la taille des produits de PCR générés par les cinq principales trousse commerciales de génotypage. pb : paires de bases.

• **par hybridation** à l'aide de sondes spécifiques de types d'HPV qui sont généralement immobilisées sur un support solide à type de billes, de bandelettes ou de puces. Les produits de PCR sont ensuite hybridés avec les sondes, et les hybrides sont enfin révélés par des réactions enzymatiques ou à l'aide de fluorophores ; on parle alors d'hybridation inverse (**Figures 1 et 2**). Il existe plusieurs formats d'hybridation, soit « maisons » <sup>(3-5)</sup>, soit commerciaux (voir **tableau 1 et figure 3**

Nom de la trousse	Type détection	Génotypes détectés
INNO-LiPA HPV Genotyping CE (Innogenetics)	PCR consensus Amorces SPF10 (L1) Fragment 60 pb Hybridation sur bandelette Révélation chromogénique	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 26, 53, 66 6, 11, 40, 43, 44, 54, 70 69, 71, 74
Linear Array HPV genotyping test (Roche Diagnostics)	PCR consensus Amorces PGMY (L1) Fragment 170 pb Hybridation sur bandelette Révélation chromogénique	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 8 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, IS39, CP6108.
Papillocheck HPV-screening (Greiner Bio-One)	PCR consensus Amorces E1 Fragment 350 pb Hybridation sur puce Révélation fluorescente	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82. 6, 11, 40, 42, 43, 44
CLART HPV2 (Genomica)	PCR consensus Amorces L1 Fragment de 450 pb Hybridation sur puce Révélation chromogénique	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 85 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 89
HPV Genotyping RH Test RUO (Qiagen)	PCR Consensus Amorces GP5+/6+ Fragment de 150 pb Hybridation sur bandelette Révélation chromogénique	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82

**Tableau 1 :** Principales caractéristiques des trousse commerciales de génotypage des HPV disponibles.

pour la description des principales trousse commerciales de génotypage disponibles et utilisées).

Sur le plan analytique, la performance des différentes techniques de génotypage est difficile à apprécier mais il n'est pas rare d'observer des divergences, en particulier dans les cas

d'infections multiples. Si la performance du test de génotypage dépend des amorces et des sondes utilisées, la qualité du prélèvement, la nature du milieu de recueil des cellules, les techniques d'extraction d'ADN utilisées, les protocoles d'amplification et les modes d'interprétation des résultats sont autant de paramètres qui peuvent contribuer aux différences observées <sup>(6)</sup>. En particulier il est décrit que certains couples d'amorces amplifient des types d'HPV de façon préférentielle. Ceci confirme que des contrôles de qualité sont indispensables pour évaluer correctement les techniques disponibles.

## Le génotypage aujourd'hui

Le génotypage est essentiellement utilisé dans le cadre de la recherche et de l'épidémiologie moléculaire en particulier. Depuis une quinzaine d'années, les données relatives à la distribution des types d'HPV dans le monde se complètent peu à peu. Les travaux menés par N Muñoz et collaborateurs ont permis de dresser la liste des HPV présents dans les cancers du col de l'utérus et chez des femmes témoins (sans lésions). Il a été montré que le type 16 est le plus représenté (58,9% des cas analysés), suivi des HPV18 (15%), HPV45 (5,9%) <sup>(7)</sup>. Par ailleurs, la comparaison de cette distribution avec celle déterminée dans les échantillons témoins a permis le calcul d'un risque de cancer du col de l'utérus associé avec la présence de l'ADN des différents HPV. Les valeurs des odds ratio ainsi obtenues ont permis de renseigner sur le potentiel carcinogène des différents virus <sup>(7)</sup>. La classification épidémiologique a été confirmée par des données de biologie fondamentale. D'autres équipes ont décrit la distribution des HPV dans de nombreux pays, et non seulement dans les cancers mais aussi dans différents types de lésions et dans des prélèvements de col de l'utérus ne présentant pas d'anomalies <sup>(8)</sup>. Les méta-analyses, dont celle de S. de San Jose <sup>(9)</sup>, indiquent que la distribution des HPV au niveau mondial reflète en partie celle décrite à l'échelle d'un pays ou d'une zone géographique limitée. A titre d'exemple, c'est l'HPV52 et non pas l'HPV16 qui prédomine en Afrique de l'Est ou au Japon dans des échantillons normaux <sup>(9)</sup>. Ainsi, une description précise des HPV qui circulent dans le monde est importante pour définir au mieux les génotypes qui doivent être impérativement inclus dans les tests de dépistage, et pour servir à évaluer l'efficacité de la vaccination.

Sur le plan clinique, il n'y a pas à ce jour d'indication pour le génotypage en routine. **En France la recherche des HPV HR est recommandée pour le triage des ASC-US.** Pour une utilisation optimale d'un test HPV, il est nécessaire que celui-ci soit validé cliniquement. À ce titre, seules deux techniques d'identification des HPV HR sans distinction de type ont démontré, au travers d'importantes études cliniques, une

excellente performance pour identifier des femmes à risque de lésions de haut grade <sup>(10)</sup>.

L'utilisation d'un test de génotypage dans le cadre d'un dépistage soulève deux problèmes. Premièrement il est très difficile de préconiser l'utilisation d'un test en particulier car aucun n'a fait l'objet à ce jour d'évaluation clinique suffisante telle que recommandée par C. Meijer et collaborateurs <sup>(10)</sup>. Deuxièmement, la signification clinique d'une infection par un HPV donné n'est pas parfaitement définie hormis pour les HPV16 et 18 connus pour être associés à un risque élevé de développement d'une lésion de haut grade ou d'un cancer <sup>(11)</sup>. Une évaluation rigoureuse de l'impact clinique d'une infection par d'autres types d'HPV HR et *a fortiori* pour des types possiblement carcinogènes comme les HPV53, 66 ou 85, s'avère nécessaire. Ce type d'évaluation, qui permettrait d'établir un lien de causalité entre la présence d'un type d'HPV et le développement d'une lésion, est difficile à réaliser en raison, d'une part de la prévalence faible de ces HPV dans les lésions de haut grade ou dans les cancers et, d'autre part en raison de la fréquence des infections multiples (25 à 50% des cas en fonction de la cytologie).

## Le génotypage demain

Les tests HPV classiquement utilisés en routine (HC2 et PCR GP5+/6+) ont démontré leur excellente sensibilité clinique. En revanche, leur moindre spécificité limite la possibilité d'identifier parmi les femmes porteuses d'un HPV HR de façon persistante celles qui sont réellement à risque d'évoluer vers un cancer invasif, en particulier si elles présentent une cytologie normale. Dans ce contexte un génotypage réflexe (à partir du même échantillon ayant servi à faire le test HPV) pourrait être intéressant car il permettrait de distinguer parmi ces femmes, celles qui devraient être reconvoquées rapidement (test HPV16 ou HPV18 positif) de celles pouvant bénéficier d'un intervalle de suivi plus long (test positif pour un HPV HR autre que 16 ou 18).

Dans le même ordre d'idée, de nouvelles stratégies de suivi des patientes présentant des atypies cellulaires (ASC-US) pourraient être définies. Si un test HPV HR positif doit inciter à référer la patiente en colposcopie, un génotypage réflexe indiquant une absence d'HPV16 et/ou 18 pourrait permettre de sélectionner un sous-groupe de patientes ayant un faible risque de présenter une lésion sous-jacente et pour lesquelles la colposcopie pourrait être différée. Si le génotypage indique la présence d'HPV16 et/ou 18, les patientes bénéficieraient d'emblée d'une colposcopie.

Dans les frottis évocateurs d'une lésion de bas grade (LSIL pour Low grade Squamous Intraepithelial Lesion), la recherche



d'HPV n'est pas recommandée car la positivité en HPV HR est de l'ordre de 75%. Dans la mesure où la prévalence des HPV16 et/ou 18 n'est que de 28% dans une série française<sup>(12)</sup>, il est envisageable de suivre plus attentivement les femmes abritant l'un ou l'autre de ces génotypes par rapport à celles infectées par un autre HPV HR. En effet, les HPV16 ou 18 pourraient être retrouvés dans les LSIL à fort risque de progression vers un cancer<sup>(12)</sup>. Ceci est cohérent avec le fait que l'HPV16 persiste davantage que les autres HPV, et que la persistance d'une infection par un même type d'HPV constitue le facteur de risque majeur du développement d'un cancer<sup>(13)</sup>.

Si le génotypage apparaît comme un test de triage secondaire ou tertiaire séduisant, les algorithmes décisionnels basés sur cet examen doivent toutefois faire l'objet de validation par des études cliniques rigoureuses.

Par ailleurs, le génotype aurait une valeur pronostique dans les cancers invasifs, les patientes présentant des tumeurs associées aux HPV16 et 18 ayant une survie sans récurrence plus courte par rapport à celles présentant un cancer associé à d'autres types d'HPV HR<sup>(14)</sup>.

Une indication vraisemblable pour le génotypage sera le suivi des femmes vaccinées. Si les essais cliniques indiquent une efficacité vaccinale de plus de 90% contre le développement de lésions de haut grade associées aux HPV ciblés, des lésions associées à d'autres génotypes vont probablement toujours exister. Il sera primordial de décrire la prévalence et l'incidence des types d'HPV chez ces femmes de façon à déterminer si la vaccination a été efficace et si le remplacement potentiel (bien que peu probable) des HPV ciblés par le vaccin par d'autres non ciblés a été effectif<sup>(6)</sup>. C'est, entre autres, dans cette optique que sont mis en place des registres de femmes vaccinées<sup>(15)</sup>.

## Conclusion

Des progrès considérables ont été faits dans la description de l'histoire naturelle des infections à HPV et des lésions associées donnant l'opportunité de développer de nouveaux marqueurs moléculaires virologiques comme le génotypage. Ainsi, l'implémentation de cette analyse dans la pratique doit permettre l'identification de femmes à risque de lésions du col de l'utérus, qu'elles soient vaccinées ou non. À ce titre il est indispensable que les tests de génotypage soient mis en œuvre dans le cadre d'une assurance qualité avec des procédures d'évaluation et de standardisation des protocoles allant de l'échantillonnage au rendu de résultat, et ce afin de proposer aux cliniciens un paramètre biologique fiable et pertinent pour un suivi adapté des patientes.

En conclusion des études doivent être conduites pour confirmer la responsabilité relative de chaque type d'HPV dans le développement du cancer du col de l'utérus, pour déterminer l'impact des multi-infections sur l'histoire naturelle de ce cancer, pour préciser les types d'HPV devant être inclus dans les tests de génotypage (et ceux devant être exclus) et enfin pour proposer des algorithmes de prise en charge des patientes intégrant des résultats de génotypage. ■

Conflits d'intérêts :

JLP : Orateur occasionnel pour SP-MSD, GSK, Biomérieux, Roche Diagnostics

CM : Orateur occasionnel pour SP-MSD, Roche Diagnostics

DR : Consultant pour SPMSD, GSK, Digene

## RÉFÉRENCES

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et coll. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004 ; 324 : 17-27.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, et coll. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 321-322.
3. Gheit T, Landi S, Gemignani F, et coll. Development of a sensitive and specific assay combining multiplex PCR and DNA microarray primer extension to detect high-risk mucosal human papillomavirus types. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44 : 2025-2031.
4. Schmitt M, Bravo IG, Snijders PJ, et coll. Bead-based multiplex genotyping of human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44 : 504-512.
5. van den Brule AJ, Pol R, Fransen-Daalmeijer N, et coll. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 779-787.
6. Gravitt PE, Coutlée F, Iftner T, et coll. New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine* 2008 ; 26 : K42-K52.
7. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et coll. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 518-527.
8. Bosch FX, Burchell NA, Schiffmann M, et coll. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008 ; 26 : K1-K16.
9. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007 ; 7 : 453-459.
10. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et coll. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009 ; 124 : 516-520.
11. Khan MJ, Castle PE, Lortz AT, et coll. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1072-1079.
12. Prétet JL, Jacquard AC, Saunier M, et coll. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: The EDITH III study. *Gynecol Oncol* 2008 ; 110 : 179-184.
13. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, et coll. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1633-1638.
14. de Crémoux P, de la Rochefordière A, Savignoni A, et coll. Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype. *Int J Cancer* 2009 ; 124 : 778-782.
15. Franceschi S, Cuzick J, Herrero R, et coll. EUROGIN 2008 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer* 2009 ; 125 : 2246-2255.

# VIN différenciés *versus* VIN classiques

MONIQUE PELISSE

Dermatologue - Paris

## résumé

On observe à la vulve deux types de néoplasies intra-épithéliales : des VIN classiques caractérisés par des atypies cellulaires sur toute la hauteur de l'épithélium associés à une infection à HPV oncogènes et des VIN différenciés où les atypies se cantonnent aux assises basales et qui comportent un risque invasif d'emblée et qui s'observent sur certains lichens scléreux plus rarement sur les lichens plans vulvaires qu'ils soient leucoplasiques ou érosifs. Ces VIN doivent donc être reconnus et traités correctement afin de prévenir le développement d'un cancer épidermoïde de la vulve.

## mots-clés

Usual VIN ou VIN classiques  
Differentiated VIN ou VIN différenciés  
Atypies basales  
HPV oncogènes

Le terme de VIN signifie *vulvar intraepithelial neoplasia*. Ces VIN font parfois le lit d'un carcinome épidermoïde invasif. Pour prévenir ces cancers, il faut savoir les reconnaître cliniquement et histologiquement.

Leur classification histologique a été modifiée en 2004 par l'ISSVD (*international society for the study of vulvar diseases*). Ainsi les termes de VIN1, VIN2, VIN3 sont abandonnés, car en fait il n'y a pas de passage de VIN1 à VIN2 puis à VIN3 de même que VIN1 n'est pas un précurseur du cancer invasif.

Aux VIN2 et VIN3 correspondent deux types de lésions bien différentes dans leur morphologie, leur biologie et leurs aspects cliniques : les usual VIN ou UVIN (VIN classiques) et differentiated VIN (DVIN) ou VIN différenciés.

Les VIN classiques (anciens VIN3) se caractérisent par des atypies étagées sur toute la hauteur de l'épithélium et sont associés dans la majorité des cas à une infection à HPV oncogènes (HPV16, 18 31 33 etc..) comme en témoigne la présence de cellules koilocytaires dans les assises supérieures de l'épithélium.

Les VIN différenciés (anciens VIN avec atypies basales) s'observent dans la majorité des cas sur une dermatose pré-existante : lichen scléreux, lichen plan voire radiodermite sur laquelle on constate en certaines zones des atypies cellulaires basales et un épithélium bien différencié. Ici la recherche d'HPV s'avère négative. Ces aspects histologiques renvoient à des aspects cliniques très différents.

## VIN3 différenciés

Le lichen scléreux vulvaire (LSV) est la dermatose vulvaire la plus fréquente mais le risque de développer un cancer sur un LSV est faible, de l'ordre de 4 à 6% ce essentiellement sur des LSV non ou mal traités. A l'inverse, environ 60 à 65% des cancers épidermoïdes de la vulve se développent sur des LSV ou des lichens plans.

Le LSV se manifeste dans plus de 70% des cas par un prurit vulvaire chronique auquel s'associent parfois des brûlures et des dyspareunies. Il s'observe surtout après la ménopause, mais il peut apparaître dès l'enfance.

Cette dermatose entraîne d'une part des modifications de la couleur de la muqueuse qui devient blanche et nacré et dans plus d'un tiers des cas, des modifications des reliefs anatomiques : encapuchonnement du clitoris, atrophie des petites lèvres, brides ou sténose orificielles. Il existe parfois des suffusions hémorragiques ou des remaniements vitiligoïdes. L'association à un authentique vitiligo n'est pas rare de même qu'à une thyroïdite de Hashimoto.

Histologiquement ce LSV "pur" se traduit par un amincissement de l'épithélium avec une hyperkératose de surface, la basale est rectiligne et les bourgeons inter papillaires disparaissent. L'altération caractéristique du LS se situe dans le chorion qui est occupé par un œdème intense parcouru par de rares fibres collagènes hyalinisées avec une raréfaction voire une disparition du tissu élastique.

Sur ce LSV classique se greffe dans près d'un tiers des cas une hyperplasie épithéliale qui se traduit cliniquement par un épaississement de la muqueuse qui prend une coloration d'un blanc jaunâtre avec des zones leucoplasiques rugueuses au toucher. Ces zones hyperplasiques doivent être traitées énergiquement par des dermocorticoïdes puissants; si ces îlots leucoplasiques ou ulcérés à bordure leucoplasique persistent après 4 à 6 semaines d'applications quotidiennes de clobetasol, leur exérèse s'impose. En effet, c'est dans ces zones leucoplasiques et/ou ulcéro-leucoplasiques rebelles que l'on observe fréquemment des atypies basales qui font le lit du carcinome invasif d'emblée de la vulve, en effet on retrouve dans 82% des cas ces anomalies histologiques autour du cancer.

Plus récemment de nombreux cas de cancers invasifs sur lichens plans qu'ils soient leucoplasiques ou érosifs ont été rapportés.

## VIN classique

Les VIN classiques se traduisent histologiquement par des atypies sévères étagées sur toute la hauteur de l'épithélium. L'épithélium a un aspect très basophile et son architecture est désorganisée. On note l'existence d'atypies étagées sur toute son épaisseur avec des cellules monstrueuses, binuclées et des mitoses anormales. En superficie, dans la couche granuleuse, on retrouve assez fréquemment des cellules claires koïlocytaires, témoins d'une infection à papillomavirus (HPV). Il est actuellement établi que certains papillomavirus dits "à risque" HPV 16, 18, 31, 33, 39... jouent un rôle dans la genèse de ces lésions dysplasiques.

Cet aspect histologique assez monomorphe renvoie à des aspects cliniques très différents allant de la maladie de Bowen à la papulose bowénoïde et aux VIN confluents.

Bien que les auteurs anglo-saxons confondent maladie de Bowen et papulose bowénoïde du fait de la similitude des aspects anatomo-pathologiques des deux types de lésions, nous préférons opposer ces deux affections qui sont bien différentes par leurs aspects cliniques, évolutifs, pronostiques et thérapeutiques.

En pratique la maladie de Bowen est un véritable état précancéreux qui survient chez les femmes ménopausées et qui peut évoluer dans 10 à 30% des cas, selon les études, vers un

cancer épidermoïde invasif, alors que la papulose bowénoïde, très polymorphe dans ses aspects cliniques, touche la femme jeune, voire très jeune, peut régresser spontanément et reste dans l'immense majorité des cas d'excellent pronostic. Ces notions sont capitales à connaître pour porter des indications thérapeutiques adaptées à chaque cas.

Plus récemment nous avons isolé une forme particulière de VIN classique, les VIN confluents de moins bon pronostic.

**La maladie de Bowen** atteint surtout la femme ménopausée. Elle se manifeste souvent par un prurit vulvaire localisé, ou par des brûlures et des fissures.

La maladie de Bowen classique est uni ou pauci-focale et elle réalise des aspects cliniques variés mais la muqueuse alentour est toujours saine, contrairement aux VIN3 différenciés qui se développent sur des lichens scléreux. L'aspect clinique le plus fréquent est celui d'une "leucoplasie" bien limitée à bords irréguliers ou polylobés nets.

Les aspects érythroplasiques de Queyrat sont aussi classiques, mais les lésions sont parfois plus polymorphes à la fois érythro-leucoplasiques voire pigmentées en périphérie.

Le caractère fixe et rebelle à tous les topiques de cette lésion doit conduire à faire une biopsie pour étayer le diagnostic.

Au fil des années, cette maladie de Bowen s'étend peu à peu en superficie mais elle peut aussi s'étendre en profondeur et devenir invasive.

Le meilleur choix thérapeutique est l'exérèse simple et non la vulvectomie injustifiée ici. L'examen anatomopathologique de la pièce permet de rechercher l'existence d'une éventuelle invasion. En cas d'invasion franche, il faudra alors faire une exérèse plus large et plus profonde et contrôler les aires ganglionnaires homolatérales.

Un suivi régulier s'impose dans tous les cas afin de dépister d'éventuelles récurrences.

**La papulose bowénoïde** s'observe chez des femmes jeunes (20 à 40 ans) et prend des aspects cliniques très polymorphes. La symptomatologie fonctionnelle se traduit parfois par un prurit vulvaire, mais bien souvent les lésions sont découvertes fortuitement, à la suite d'un examen gynécologique systématique. Le mode d'installation de ces papuloses est souvent d'allure éruptive, parfois lors d'une grossesse.

Dans sa forme typique, la papulose réalise des lésions papuleuses planes, pigmentées, multicentriques qui débordent souvent sur le périnée et sur la région périnéale. Mais on relève aussi de nombreux aspects moins évocateurs : papules rosées, placards verrucoïdes grisâtres ou lésions pseudo condylomateuses.

Le potentiel malin de ces papuloses bowénoïdes semble négligeable d'où l'intérêt d'un traitement conservateur et "cosmétique". Le traitement est proche de celui des condylomes bénins : imiquimod, podophylin, azote liquide, électrocoagulation ou laser CO2. Comme les condylomes ces papuloses peuvent récidiver, un suivi s'impose donc.





# Le ganglion sentinelle dans le cancer du col utérin

FABRICE LÉCURU <sup>(A,B,C)</sup>, ANNE SOPHIE BATS <sup>(A,B,C)</sup>,  
CHÉRAZADE BENSARD <sup>(A)</sup>, CYRILLE HUCHON <sup>(A,B)</sup>,  
CLAUDE NOS <sup>(A)</sup>, GILLES CHATELLIER <sup>(B,D)</sup>,  
MARC FARAGGI <sup>(B,E)</sup>, MARIE AUDE LE FRÈRE BELDA <sup>(B,C,F)</sup>,  
PATRICE MATHEVET <sup>(G)</sup>

*A : Service de Chirurgie Gynécologique et Cancérologique,  
Hôpital Européen Georges Pompidou. AP-HP, Paris, France.*

*B : Faculté de Médecine, Université Paris – Descartes, Paris, France*

*C : INSERM UMR-S 747, Université Paris – Descartes, Paris, France*

*D : Unité d'Evaluation et de Recherche Clinique.  
Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris – France*

*E : Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Européen Georges Pompidou.  
AP-HP, Paris, France.*

*F : Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Européen Georges Pompidou.  
AP-HP, Paris, France.*

*G : Service de Gynécologie Obstétrique,  
Hôpital Edouard. Herriot - Lyon - France*

## résumé

La conception du prélèvement ganglionnaire dans les cancers précoces du col utérin évolue. Initialement une lymphadénectomie « pelvienne », dont l'extension chirurgicale variait selon les centres (ilio-obturatrice pour certains, ilio-obturatrice et iliaque commune pour d'autres) était **systématiquement** effectuée lors de l'hystérectomie élargie. Elle donnait un facteur pronostique majeur, l'extension ganglionnaire, qui déterminait en partie les indications d'irradiation post-opératoire. L'idée générale voulait que ce geste soit peu morbide, les complications de l'association radio-chirurgicale étant sous estimée. Par ailleurs, une partie des malades jugées indemnes de métastase ganglionnaire présentaient une récurrence dans ces mêmes territoires.

## mots-clés

Ganglion Sentinelle (GS)  
Cœlioscopie  
Col utérin

## La technique du Ganglion Sentinelle (GS)

L'introduction de la cœlioscopie qui permet des prélèvements ganglionnaires par une approche mini-invasive, et donc potentiellement séparée du temps thérapeutique. La meilleure connaissance du drainage ganglionnaire du col utérin. L'évolution des techniques d'anatomopathologie qui ont montré que le taux de métastases ganglionnaires augmentait si l'on multipliait les coupes et surtout si on utilisait des techniques plus sensibles comme l'immuno-histo-chimie. Enfin la prise en compte des conséquences réelles des curages pelviens, notamment en cas d'irradiation adjuvante, ont changé notre vision et notre conception des prélèvements ganglionnaires. La technique du ganglion sentinelle (GS) en est l'aboutissement actuel.

Cette technique permet d'identifier le ou plutôt les premiers ganglions qui drainent la tumeur, quelque soit leur localisation anatomique, de les prélever de façon fiable et peu invasive, et surtout des les analyser plus finement, amenant au diagnostic de micrométastases et de cellules tumorales isolées (CTI). Il reste à démontrer son bénéfice en termes de réduction du lymph-œdème et des lymphocèles.

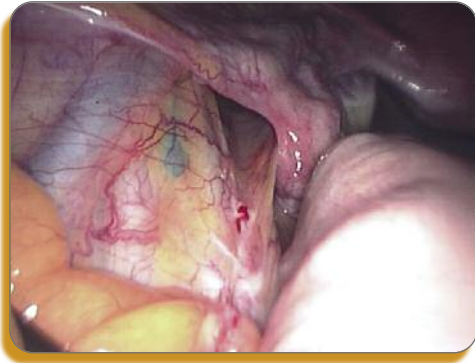


Figure 1 : Ganglion sentinelle bleu



Figure 2 : Lympho-scintigraphie (SPECT CT) montrant un ganglion sentinelle pré-sacré (Pr M Faraggi, HEGP).

La technique du GS est simple à mettre en œuvre et mime celle utilisée pour le GS des cancers du sein. Elle nécessite une injection d'isotope puis de Bleu Patenté dans le col utérin. Ces deux gestes sont simples, reproductibles et bien tolérés par les patientes. La proximité immédiate de la tumeur fait qu'on s'intéresse au drainage de celle-ci et pas seulement de l'organe.

Une lympho-scintigraphie est généralement effectuée avant l'intervention. Elle est importante car elle va guider la recherche des GS par le chirurgien et ainsi limiter le risque de laisser en place le GS lorsqu'il se situe dans des territoires inhabituels comme le promontoire ou les aires para-aortiques. Les développements récents des techniques d'imagerie comme le SPECT – CT améliorent encore la rentabilité de l'examen en montrant avec précision la localisation des GS et leurs rapports anatomiques.

La détection chirurgicale se fait par cœlioscopie. Les ganglions sont repérés par leur coloration (détection visuelle par le chirurgien), et grâce à une sonde de détection endoscopique qui identifie les ganglions radio-actifs. Les GS bleus, « chauds » ou bleus et chauds sont prélevés. Il devient simple de pouvoir examiner l'ensemble des territoires ganglionnaires qui peuvent potentiellement contenir les GS (aires pelviennes, promontoire, aires para-aortiques), ce qui donne une exploration plus fine et plus complète qu'une lymphadénectomie limitée à toute ou partie du pelvis. L'examen extemporané est possible avec un changement immédiat de stratégie : hystérectomie élargie en l'absence d'atteinte ganglionnaire ; curage lombo-aortique de stadification en cas de métastase.

La faisabilité (nombre de procédures réalisées / nombre de procédures prévues) de cette technique est très élevée. La littérature donne des taux > 90%.

Le PHRC national SENTICOL 1 (Pr F Lécuru, Pr P Mathevet) a confirmé ces données, avec 98% des malades qui ont pu avoir

l'injection de l'isotope, du bleu et la détection chirurgicale. De la même façon, le taux de détection (nombre de malades avec au moins un GS identifié/nombre de malades ayant eu la procédure) est élevé. Les meilleurs résultats sont obtenus, comme pour le cancer du sein, avec la technique combinée associant isotope et Bleu Patenté (98%). Il est inférieur si on n'utilise que le bleu ou l'isotope seul. Enfin le nombre de ganglions prélevés est faible (3 en moyenne dans notre étude), ce qui confirme le concept de « prélèvement ciblé ».

La technique du GS s'avère fiable. Le risque de faux négatif, c'est-à-dire de ne pas identifier ou de laisser en place un ganglion métastatique est faible. Dans notre étude, aucune malade ayant une détection bilatérale (au moins un GS identifié de chaque côté du pelvis) n'a pas présenté de faux négatif (**sensibilité = 100%**). Deux « faux négatifs » ont été observés chez des patientes qui n'avaient qu'une détection unilatérale (1.5%). La littérature est concordante avec une sensibilité >90% dans la plupart des études bien menées<sup>(1, 2)</sup>. Les paramètres déterminants de la réussite sont la petite taille de la tumeur (<4cm), l'utilisation d'une technique combinée et l'entraînement de l'équipe (médecins nucléaires, chirurgiens, anatomopathologistes). Ceci est capital car laisser en place un ganglion métastatique est lourd de conséquences pour ces malades. A la différence du cancer du sein, elles auront peu de chances de bénéficier d'un traitement adjuvant et présenteront un risque majeur de récurrence, généralement grave sur le plan pronostique.

Le bénéfice « anatomique » est également confirmé. La majorité des GS (80%) est identifiée dans le territoire ilio-obturateur, qui peut donc être considéré comme un territoire « sentinelle ». Mais la technique montre au moins un GS dans un territoire « non attendu » chez plus de 35% des patientes, améliorant de façon majeure la pertinence du prélèvement ganglionnaire. Chez 5% des malades, les GS métastatiques ont été identifiés

uniquement dans ces territoires. La technique du GS permet donc d'augmenter les chances de prélever le(s) bon(s) ganglion(s). On sait en effet qu'un curage classique n'est jamais complet. Certaines études ont montré que jusqu'à 40% des ganglions étaient laissés en place. On sait également que le drainage lymphatique du col utérin présente des variations anatomiques, avec des voies directes vers les ganglions du promontoire ou les ganglions lombo-aortiques. La technique du GS permet de localiser le(s) ganglion(s) à prélever et d'augmenter les chances de les prélever (le chirurgien peut vérifier l'absence de ganglion bleu et ou « chaud »). Ces bons résultats nécessitent cependant un entraînement : une lymphoscintigraphie doit être effectuée, le chirurgien doit être capable d'identifier et de prélever tous les ganglions marqués, notamment en confrontant ses données avec celles de la lympho-scintigraphie.

Le faible nombre de ganglions prélevés permet de mieux les analyser. L'ultrastadification par la multiplication du nombre de coupes examinées, et l'immuno-histo-chimie augmentent le nombre de métastases diagnostiquées et surtout montrent des atteintes jusque là sous-estimées, les micrométastases et les CTI. Dans notre étude, 62% des atteintes ganglionnaires mesuraient moins de 2mm. Seule une minorité aurait été diagnostiquée avec les techniques standards. La technique du GS améliore donc la connaissance de la dissémination de la maladie. La question n'est plus de savoir s'il y a une atteinte ganglionnaire, mais aussi de connaître son type. La valeur pronostique des micrométastases et des CTI est reconnue pour plusieurs tumeurs solides. Un faisceau d'arguments plaide pour leur valeur, et donc leur prise en compte, dans les cancers du col utérin.

Les complications de la technique ne doivent pas être occultées. L'injection de l'isotope est peu risquée, mais l'injection de Bleu Patenté expose au risque de réaction anaphylactique. La fréquence est très faible (<1/1000), mais potentiellement grave. Les malades allergiques sont une contre-indication à la technique. L'abord cœlioscopique présente également ses risques propres. Ici encore la fréquence est aujourd'hui faible, mais les plaies vasculaires ou digestives sont des complica-

tions graves. Enfin le prélèvement des GS nécessite des abords et des dissections vasculaires qui comportent leurs risques propres. Une plaie de veine cave est survenue dans notre série. Le bénéfice en termes de réduction des lymphocèles et des lymph-œdèmes reste à démontrer par l'intermédiaire du protocole SENTICOL 2 (Pr P Mathevet, Pr F Lécuru) actuellement en cours. Il d'agit d'un bénéfice important pour les malades, puisque l'on sait aujourd'hui que plus de 30% des patientes qui subissent un curage pelvien présenteront une lymphocèle symptomatique et que plus de 20% auront un lymph-œdème symptomatique, avec une altération de la qualité de vie (pour mémoire, 80% des malades n'ont pas d'atteinte ganglionnaire et donc ne tirent aucun avantage du curage ...). Les indications actuelles de la technique du GS sont les cancers du col utérin de moins de 4cm et surtout de moins de 2cm de diamètre, d'histologie classique, sans traitement préalable. Les malades allergiques, celles qui présentent des métastases ganglionnaires visibles à l'imagerie ne doivent pas bénéficier de la technique. La grossesse est également une contre-indication absolue. En cours d'intervention, une détection unilatérale des GS ou un nombre discordant avec celui observé par la lympho-scintigraphie doivent faire discuter la réalisation d'un curage classique.

La technique du GS continue à se développer. La cœlioscopie robotisée qui augmente encore les possibilités de dissection et de respect de l'anatomie permettra probablement d'optimiser encore le prélèvement de ces ganglions. La meilleure compréhension du drainage lymphatique du col et des jambes doit aussi réduire les conséquences de ces prélèvements. Ainsi, nous travaillons actuellement à une identification per-opératoire et donc un respect du drainage lymphatique des membres inférieurs. L'objectif est de pouvoir distinguer les flux viscéraux de ceux des membres. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1) Van de Land J, Torrença B, Raijmakers P, Hoeskstra O, van Baal M, Brölmann H, Verheijen R. Sentinel node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 106 : 604-13.
- 2) Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider M. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 2943-50.

# Contraception orale et cancer du col

NICOLAS GAVILLON<sup>(1)</sup>, KATTY ARDAENS<sup>(2)</sup>,  
CHRISTIAN QUÉREUX<sup>(1)</sup>

1 : Institut Mère Enfant Alix de Champagne CHU Reims

2 : Hôpital Jeanne de Flandre CHU Lille

## résumé

L'infection à papillomavirus touche les adolescents dès les premières relations sexuelles. Le pic de fréquence se situe entre 15 et 25 ans. L'infection par HPV, particulièrement fréquente (80% des femmes un jour dans leur vie), est le plus souvent transitoire, résolutive en un an environ ; les ennuis commencent quand l'infection est **persistante** avec portage d'un papillomavirus « potentiellement oncogène » types 16 et 18 (mais aussi 31, 33, 35, 51), car elle est susceptible d'enclencher la chaîne de la carcinogénèse : CIN de haut grade et cancer du col. Seule une minorité de patientes infectées vont développer un cancer du col. L'évolution vers le cancer du col est un processus multifactoriel, qui fait intervenir, outre les HPV, des facteurs environnementaux, génétiques, biologiques et hormonaux. Il existe plusieurs facteurs recensés par l'IARC (International Agency for Research on Cancer)<sup>[1]</sup> pouvant augmenter l'incidence des cancers associées à l'infection par HPV, tel le tabac. Plus récemment l'utilisation de la **contraception estroprogestative** a été incriminée.

## Contraception hormonale, cancer du col : Épidémiologie

Dans le monde, plus de 100 millions de femmes utilisent une contraception œstroprogestative (CO) surtout dans les pays développés. Le nombre de femmes ayant déjà utilisé la CO est encore plus important et s'élèverait à plus de 300 millions de femmes. De nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à la relation entre l'utilisation de CO et le développement des cancers génitaux. Si le risque de développer un cancer ovarien est significativement réduit chez les femmes qui ont utilisé une CO du fait de mise au repos et d'apoptose, il n'en est pas de même pour le col ce que soulignent les résultats d'études épidémiologiques concordantes. L'IARC dans un rapport de 2005 a de ce fait confirmé la CO comme agent carcinogène pour le cancer du col<sup>[2]</sup>.

## ■ Résultats des différentes études épidémiologiques

Les études épidémiologiques sont nombreuses et ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses. Mais elles souffrent pour certaines d'un manque de précision quant au type de contraception : œstroprogestatifs ou progestatifs purs, et dosage en éthynyl estradiol. Tout au plus, on pourra conclure que les plus anciennes font référence à des pilules plus fortes. Il apparaît que l'usage de la contraception orale est associé à une augmentation du risque de CIN de haut grade et de cancer infiltrant.

> Celle de Delgado<sup>[3]</sup> rapportée en 1992 comportant 18 études et de Schlesselman<sup>[4]</sup> en 1995 portant sur 11 études concluaient à une légère augmentation du risque.

> Dans la méta-analyse de Smith parue en 2003<sup>[5]</sup> à propos de 28 études dont 4 de cohorte et 24 études cas-témoins portant sur 12 531 femmes ayant un cancer du col ou un CIN3, il y a une légère augmentation du risque corrélée avec la durée de prise : RR 1,1 (1,1-1,2) pour moins de 5 ans de prise, 1,6 (1,4 - 1,7) pour 5 à 9 ans de prise et 2,2 (1,9 - 2,4) pour 10 ans et plus de prise (**Tableau 1**). Le risque se normalise après 8 ans sans pilule.

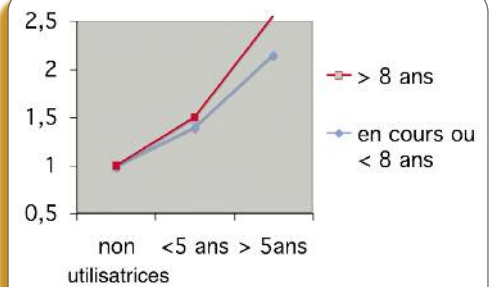
> Il faut ajouter deux études de cohorte

• Celle de l'Université d'Oxford<sup>[6]</sup> dont la ré-analyse montre une étroite relation entre l'usage de la contraception orale et la durée de prise après 8 ans : le RR est de 6,1 (2,5 - 17,9) par rapport à des non utilisatrices.



Métaanalyses	n ( Cancer invasif et CIN3)	RR selon la durée de prise		
		< 5 ans	5 à 9 ans	> 10 ans
Smith 2003	12531	1,1 (1,1-1,2)	1,6 (1,4-1,7)	2,2 (1,9-2,4)
RR ( IC 95%)				
Appleby 2007	16573	0,96 ( 0,04)	1,2 (0,05)	1,56 (0,08)
RR ( floated standard error)				

**Tableau 1 :** Risque relatif de faire un cancer invasif associé à la durée de prise des OP d'après les 2 grandes métaanalyses <sup>(5 et 8)</sup>



- La ré-analyse de celle du Royal collège des praticiens généralistes <sup>[7]</sup> comparant 774 000 AF sous pilule versus 339 000 non utilisatrices. Le RR est de 1,33 (0,92-1,94) avec un effet durée qui est retrouvé : RR= 2,73 (1,61-4,61) pour une prise de plus de 8 ans.

- > La plus récente méta-analyse parue en 2007 <sup>[8]</sup> a repris l'ensemble des études de la littérature. 24 des 35 études éligibles ont été retenues, permettant de retrouver 16 573 cancers du col utérin (11170 cancers invasifs, 5 403 CIN3 ou carcinome in situ); il en résulte (**Tableau 1**)

- Une augmentation du RR de cancer du col avec la durée de la prise, au-delà de 5 ans : avec respectivement un RR= 1,2 (durée totale de prise de COP entre 5 et 9 ans) et RR =1,56 (durée totale de prise de COP supérieure ou égale à 10 ans).
- Une diminution du risque de cancer du col chez les patientes après arrêt de la COP, le surrisque disparaissant au-delà de 10 ans d'arrêt.

- Les résultats étaient identiques en ce qui concerne le risque de CIN 3/ CIS

- Ces résultats sont similaires avec ou sans suivi gynécologique par frottis cervical,

On estime que l'utilisation de la CO par 1000 femmes pendant 10 ans entre 20 ans et 30 ans est responsable environ d'un cancer du col supplémentaire en incidence cumulée à 50 ans : soit 4,5 cancers pour 1000 femmes au lieu de 3,8 dans les pays développés ; et 8,3 au lieu de 7,3 dans les pays en voie de développement.

## ■ Contraception par progestatifs purs

L'effet de la contraception progestative pure est nettement moins perceptible , les études sont beaucoup moins nombreuses. Pour Smith <sup>[5]</sup>, le risque est à la limite de la significativité : RR=1,2 (1,0-1,6) pour plus de 5 ans d'utilisation . Dans la dernière méta-analyse <sup>[8]</sup>, les résultats sont comparables : RR=1,22 (IC:1,01-1,46). Par contre, la diminution du surrisque à l'arrêt de cette contraception n'est pas cohérente. Les auteurs en concluent que l'impact possible de cette contraception est probablement moindre que celle des OP.

## Pourquoi l'augmentation de la prévalence du cancer du col utérin chez les utilisatrices de pilule ?

- > Deux faits font suspecter une relation entre œstrogènes et cancer du col utérin.

- Le premier est l'augmentation de l'incidence du cancer du col avec un effet temps d'exposition dépendant chez les patientes sous CO, dont l'œstrogène est l'éthinyl œstradiol qui a une activité œstrogénique beaucoup plus importante que les œstrogènes endogènes.

- L'augmentation de risque de cancer du col est retrouvé chez la multipare, le risque étant 3,8 fois plus important s'il y a eu 7 grossesses ou plus, or la grossesse est une circonstance où les patientes sont exposées à des taux élevés d'œstrogènes.

- > Le rôle de l'HPV dans la cancérogenèse est aujourd'hui bien connu. L'acquisition de l' HPV oncogène est un prérequis indispensable à la genèse du cancer du col. Ce processus comporte plusieurs étapes. Il commence par l'exposition aux HPV à haut risque, la persistance de ceux-ci au niveau cervical, puis l'apparition de CIN et pour finir, l'évolution vers l'invasion. Il est à ce jour impossible de préciser avec certitude à quel(s) niveau(x) la contraception hormonale pourrait jouer un rôle dans le développement du cancer du col, comme cofacteur d'HPV ou indépendamment de lui.

## Exposition au papillomavirus

Une question essentielle est de savoir si les utilisatrices de contraceptifs œstroprogestatifs sont, de facto, plus exposées à l'HPV. La transmission de l'HPV se fait essentiellement lors des rapports sexuels et les patientes utilisant une CO ont un risque théorique d'exposition plus important que celles qui utilisent des méthodes barrières. Toutefois le rôle protecteur des préservatifs est discuté et pour la majorité des auteurs , cette protection est partielle, d'une part parce qu'il est inconstamment utilisé et d'autre part, parce que la pénétration pénienne n'est pas nécessaire pour contaminer la patiente,

les caresses digitales étant un mode de transmission classique de l'HPV.

Dans la littérature les résultats des études cliniques sont contradictoires concernant l'association infection à HPV et CO :

- Dans une méta-analyse publiée en 2007, ni les patientes ayant déjà pris une CO, ni celles ayant eu une prescription > à 5 ans ne présentaient une augmentation significative du taux d'infection par HPV (oncogène et non oncogène).
- Dans une étude prospective<sup>[9]</sup> portant sur 444 étudiantes avec un suivi tous les quatre mois pendant quarante mois retrouvait une association significative entre CO et incidence de HPV [RR= 1,4 (IC 1,01- 1,8)]
- Une autre étude portant sur 253 femmes de 18 à 49 ans ne retrouvait pas de lien entre COP et incidence de l'infection à HPV<sup>[10]</sup>

Dans les deux méta-analyses<sup>[5,8]</sup>, les auteurs retrouvent de façon constante l'augmentation du RR avec la durée de prise de la CO, quelque soit les sous-groupes ajustés selon l'usage de préservatifs ou non, le nombre de partenaires, l'âge au premier rapport sexuel, facteurs de risque classiques d'acquisition de l'HPV.

Un autre moyen de contourner de possibles facteurs confondants consiste à s'intéresser uniquement aux études ayant inclus les femmes HPV positives : les résultats sont comparables en terme d'augmentation du risque. Toutefois, il faut se méfier d'une interprétation hâtive : le statut « viral » des patientes n'est déterminé que par un seul test à un instant t ; idéalement, il aurait fallu disposer de plusieurs tests positifs. Il est probable que la signification d'un test positif soit différente dans les cas- cancers (infection persistante) et dans les cas contrôles (infection transitoire).

Ceci nous amène à nous poser la question du rôle possible des œstrogènes dans la persistance de l'infection à HPV.

## La persistance des HPV au niveau du col utérin

Les patientes ayant une infection persistante au niveau du col utérin ont un risque accru de développer des lésions dysplasiques cervicales. La persistance de l'infection à HPV a plusieurs explications possibles : génotype du virus, immunité locale, infections itératives, facteurs hormonaux.

Les transmissions itératives de HPV entre partenaires sexuels peuvent favoriser la persistance de l'infection à HPV. Le préservatif a-t-il un impact sur la persistance ? Hogewoning<sup>[11]</sup> et al ont étudié l'influence de l'utilisation des préservatifs sur la persistance de HPV et sur la régression des lésions dysplasiques. 148 patientes porteuses de dysplasie cervicale ont été incluses en deux bras randomisés avec un suivi de deux ans de la persistance de HPV et de la régression spontanée des lésions. Le premier bras comportait des patientes utilisatrices

de préservatifs, l'autre bras n'en utilisait pas :

- Sur ces deux ans de suivi le taux cumulé de régression des lésions dysplasiques de 53 % dans le bras préservatif versus 35 % dans l'autre bras. (p = 0,03)
- De même la disparition de HPV était de 23% dans le groupe préservatif versus 4 % dans l'autre groupe (p = 0,02).

Les œstrogènes peuvent aussi avoir un rôle dans la persistance de l'infection à HPV au niveau cervical. Les stéroïdes se lient avec des sites spécifiques de l'ADN viral impliqués dans la régulation de la transcription du génome de l'HPV : des études *in vitro* ayant montré que le 17 β œstradiol stimulait la transcription des ARNm de HPV, notamment ceux issus des oncogènes E6 et E7. Les progestatifs pourraient avoir également un rôle en inhibant la maturation complète de l'épithélium cervical le rendant plus vulnérable au développement tumoral.

## Influence des hormones sur l'immunité

Le rôle de l'immunité cellulaire apparaît primordial dans le contrôle de l'infection à HPV. Ceci est corroboré par les travaux conduits chez l'animal et par les résultats obtenus chez les sujets immunodéprimés. Les hormones sexuelles ont une influence certaine sur le système immunitaire même si les mécanismes précis sont mal connus

- Les lymphocytes NK sont considérés comme étant la première ligne de défense immunitaire contre les infections virales et les cancers, plus particulièrement les métastases. Or les patientes prenant une contraception orale présentent une modification de l'activité des lymphocytes NK ce qui interviendrait aussi dans la régulation de certaines cytokines. Ainsi Stopinska-Gluskak et al observent une diminution significative de l'action des lymphocytes NK ainsi qu'une diminution de la production de IL2 et de l'interféron γ<sup>[12]</sup>.
- Des études expérimentales ont montré que l'influence des œstrogènes sur les NK favorisait la croissance tumorale.

## L'apparition de phénomène de dysplasie et l'acquisition du caractère invasif des lésions dysplasiques. Interaction des œstrogènes avec E6, E7

Les protéines E5, E6 et E7 du génome des papillomavirus sont impliquées dans les processus d'immortalisation et de transformation cellulaire. Les protéines issues des gènes E6 et E7 auraient une affinité particulière pour des récepteurs cellulaires de nombreuses cellules, notamment celles du col utérin.

Les propriétés *in vivo* des protéines E6 et E7 ont été étudiées à l'aide de lignées de souris transgéniques K14 E6 et K14 E7. Ces souris développent spontanément des cancers de la peau, mais pas des organes génitaux. Un des rôles d'E6 et E7 dans la carcinogenèse des cols utérins a été mis en évidence, lorsque les souris transgéniques ont été mises en contact avec l'éthinylestradiol. Après 6 mois de traitement par l'éthinylestradiol, les souris K14 E7 ont développé un cancer du col utérin, contrairement aux souris K14 E6. Riley et al<sup>[13]</sup> ont étudié l'action de chaque oncogène chez la souris et ont retrouvé les effets suivants :

- L'expression de E7 au niveau du col utérin entraîne une hyperprolifération cellulaire, l'apparition de lésions dysplasiques puis transformation néoplasique des cellules.
  - L'expression de E6 est à elle seule incapable de réaliser une telle transformation, en revanche elle est responsable d'une augmentation du nombre de copies dans la région centromérique entraînant une instabilité génomique
  - Par contre la combinaison E6/E7 entraîne des lésions néoplasiques plus volumineuses et plus agressives. Les estrogènes agissent comme facteur cocarcinogène avec le gène E7 en induisant<sup>[13]</sup> :
  - Une hyperprolifération (dérégulation du cycle cellulaire lié en partie à l'inactivation du gène de la protéine du rétinoblastome : pRB, gène suppresseur de tumeur)
  - Une inhibition de la différenciation épithéliale menant à la dysplasie de haut grade
  - Une inhibition de l'induction de l'apoptose
  - Une multiplication du nombre de copies centromériques.
- Plus récemment, Chung<sup>[14]</sup> a démontré que cette action des estrogènes sur la progression vers le cancer invasif chez la souris passe par la voie des R $\alpha$ . Expérimentalement, il observe une régression des tumeurs sous SERM (Raloxifène, Fulvestrant) et même un effet préventif des antagonistes du R $\alpha$ .

## Le risque attribué à la pilule est-il différent selon le type de cancer ?

Dans la méta-analyse réalisée en 2003, Smith et al<sup>[5]</sup> ont étudié distinctement l'influence que pouvait avoir la COP sur les adénocarcinomes cervicaux et avaient retrouvé une augmentation de l'incidence des cas dès les 5 premières années de prise de CO avec respectivement un risque relatif de 1,5 (prise < 5ans), 1,7 (5 à 9 ans) et 2,8 (> 10 ans).

## Conclusion

Il apparaît clairement qu'il existe une association entre CO et cancer du col et que cette association n'est pas le fait de biais statistiques ou de facteurs confondants. Les mécanismes d'action des estrogènes sont probablement multiples, en favorisant la persistance de l'infection à HPV, en modifiant l'immunité locale et en exerçant une action facilitatrice sur la protéine oncogène E7 propre à favoriser l'intégration du génome viral et la prolifération cellulaire. Toutefois son intérêt n'est plus à démontrer et ses bénéfices l'emportent largement sur le risque cancer du col (réduction du risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire). Cette association n'est en aucun cas une remise en question de la contraception hormonale. L'abandon de la pilule ne modifierait guère l'incidence du cancer du col qui est avant tout lié à HPV. A l'heure de la vaccination, cette relation contraception hormonale – cancer du col est un argument supplémentaire pour proposer la vaccination à nos patientes, a fortiori si elles consultent pour une demande de contraception. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1] Cogliano V, Baan R, Straif K, et coll. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *The Lancet oncology*. 2005 Apr;6(4):204.
- [2] Cogliano V, Grosse Y, Baan R, et coll. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *The Lancet oncology*. 2005 Aug;6(8):552-3.
- [3] Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM, et coll. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1992 Jul;71(5):368-76.
- [4] Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 1995 May;85(5 Pt 1):793-801.
- [5] Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, et coll. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1159-67.
- [6] Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *British journal of cancer*. 2006 Aug 7;95(3):385-9.
- [7] Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et coll. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007 Sep 29;335(7621):651.
- [8] Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, et coll. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370:1609-21.
- [9] Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et coll. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *American journal of epidemiology*. 2003 Feb 1;157(3):218-26.
- [10] Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, et coll. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *Cmaj*. 2003 Feb 18;168(4):421-5.
- [11] Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et coll. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *International journal of cancer*. 2003 Dec 10;107(5):811-6.
- [12] Stopinska-Gluszak U, Waligora J, Grzela T, et coll. Effect of estrogen/progesterone hormone replacement therapy on natural killer cell cytotoxicity and immunoregulatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *Journal of reproductive immunology*. 2006 Feb;69(1):65-75.
- [13] Riley RR, Duensing S, Brake T, et coll. Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer research*. 2003;63(16):4862-71.
- [14] Chung SH, Lambert PF. *Proc Natl Sci USA* 2009 Nov 17;106(46):19467-72 Prevention and treatment of cervical cancer in mice using estrogen receptor antagonists.

# La dydrogestérone, sa vie, son œuvre.....

CATHERINE AZOULAY - MGEN, Paris



Un N° spécial de Maturitas (Vol. 65, Sup. 1, P. S1-S60 (December 2009)) pour une seule molécule, voilà qui n'est pas banal !! Si Adolf E Schindler, le pape allemand du progestatif, coordonne un N° (soutenu par Solvay Pharmaceuticals...) d'une telle revue sur la dydrogestérone, mieux connue dans nos contrées sous le nom de Duphaston®, c'est indéniablement qu'il y a de la matière !!!!! Réflexions en Gynécologie-Obstétrique fait le point pour vous dans le domaine de la ménopause.

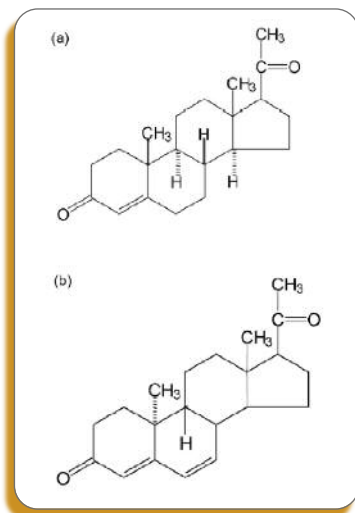


Figure 1 : Structure moléculaire de la progestérone (a) et de son isomère, la dydrogestérone (b)

La dydrogestérone (6-déhydro-rétro-progestérone) est un stéroïde synthétique non-androgénique développé dans les années 50. C'est le seul rétro stéroïde disponible sur le marché. Sa structure moléculaire est extrêmement proche de celle de la progestérone naturelle puisqu'elle en est un isomère <sup>1</sup> (Figure 1), mais elle a une biodisponibilité orale supérieure. Les 2 points structuraux qui la différencient de la progestérone sont :

- Une configuration inverse en C9 & C10
- L'addition d'une double liaison en C6-C7.

Sa rétro-structure et la double liaison en C6-C7 confère un double avantage à la dydrogestérone par le maintien d'une conformation rigide favorisant :

- sa liaison au récepteur de la progestérone (RP)
- une meilleure sélectivité vis-à-vis de RP.

Elle est 10-20 fois plus puissante que la progestérone naturelle puisque tous ses métabolites conservent une activité progestative, au contraire de la progestérone. Elle se distingue des autres progestatifs par le fait :

- qu'elle est dénuée de tout effet estrogénique, androgénique ou glucocorticoïde puisqu'elle ne se lie quasi exclusivement qu'au RP

- qu'elle ne peut être convertie en dérivés à activité oestrogénique.

D'après l'étude Women's Health Initiative, les risques les plus importants sous THS sont le cancer du sein, l'AVC et la thrombo-embolie veineuse. A l'heure actuelle, les associations estradiol/progestérone naturelle ou estradiol/dydrogestérone sont les seules pour lesquelles de grandes études de cohorte ou cas-contrôles n'ont pas retrouvé d'augmentation pour ces 3 risques.

Dans l'étude E3N, étude française de cohorte sur plus de 80 000 femmes sous THS pendant un suivi moyen de 8,1 ans, des différences sont apparues entre les divers progestatifs de THS sur le risque de cancer du sein. 2354 cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et analysés. Par rapport aux femmes n'ayant jamais eu de THS, le risque relatif de cancer du sein sous œstrogènes seuls a été de 1,29 [1,02-1,65], tandis que le RR sous estradiol/progestérone naturelle ou estradiol/dydrogestérone montrait une tendance à un risque inférieur de cancer du sein. Chez les femmes sous dydrogestérone, le RR était de 1,16 [0,94-1,43], sans tendance à l'augmentation du risque avec la durée du

1 : Qualifie des molécules ayant la même formule structurale brute mais des structures moléculaires développées différentes.

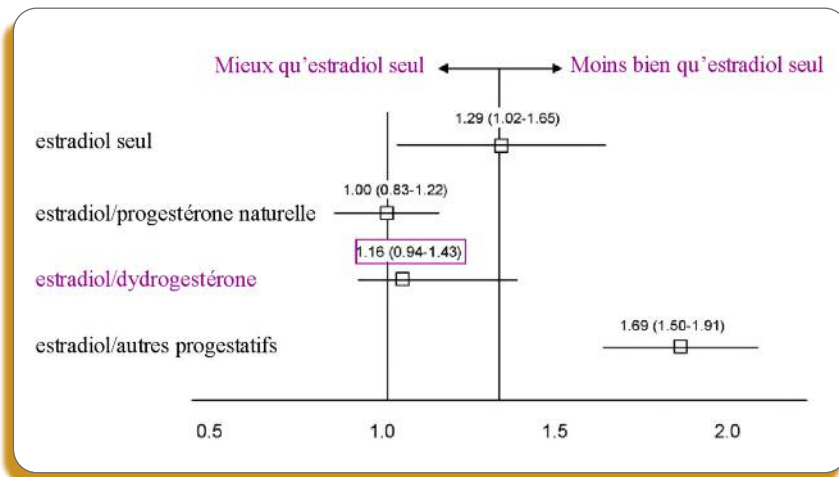


Figure 2 : Risque de cancer du sein dans l'étude E3N comparant divers progestatifs dans le THS

traitement (Figure 2). Dans des travaux plus récents, des analyses de sous-groupes ont révélé, **sur de tout petits nombres de cas**, qu'une augmentation du risque de cancer lobulaire ne pouvait pas être exclue (y compris avec la dydrogestérone) **pour des durées de traitement supérieures à 5 ans** (RR= 2,1 [1,2-3,8]). Ce « surrisque » éventuel n'était pas retrouvé avec les cancers canaux, plus importants en pratique clinique (RR= 1,1 [0,8-1,7]).

D'autres résultats non encore publiés de l'étude E3N ont été présentés lors du Congrès de l'EMAS en mai 2009 (Chabbert-Buffet N & coll) et portent sur THM et cancer de l'endomètre. Ils cotent le risque de cancer de l'endomètre sous association œstradiol + dydrogestérone à 0,77 [0,42-1,40] vs 1,80 [1,22-2,68] sous progestérone naturelle et 0,78 [0,50-1,22] sous prégnanes ou norpré-

gnanes. La publication de ces résultats est bien sûr particulièrement attendue. L'association estradiol/dydrogestérone ayant un effet neutre sur la tension artérielle, même chez les patientes hypertendues, un surrisque de thrombose artérielle est peu attendu. L'étude GPRD n'a retrouvé aucune augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou d'AVC sur une période de 10 ans (876183 années-femme) mais le groupe de survenue des événements était petit (9 cas) et les résultats doivent encore être confirmés.

Sur le plan veineux, l'étude ESTHER (*Estrogen and ThromboEmbolism Risk*), étude cas-contrôles chez des femmes ménopausées d'un âge moyen de 62 ans a analysé 271 cas de thrombo-embolie veineuse vs 610 chez les contrôles. Aucun surrisque de thrombo-embolie veineuse n'a été observé chez les utilisatrices de

dydrogestérone par rapport à l'œstrogénothérapie seule.

Les effets de l'association estradiol/dydrogestérone (séquentiel/ continu, 1 ou 2mg estradiol/ 5 ou 10mg dydrogestérone) sur le métabolisme lipidique ont été étudiés à plusieurs reprises. Un effet favorable sur les divers paramètres lipidiques est retrouvé :

- ↑ HDL-cholestérol & apolipoprotéine A1
- ↓ LDL-cholestérol & cholestérol total
- Persistance de ↓ lipoprotéine-a (Lp(a)) liée à l'œstrogénothérapie
- Mais ↑ triglycérides sous œstrogénothérapie orale.

Par ailleurs, cette association a démontré :

- Un effet réducteur sur les taux de fibrinogène et d'homocystéine
- Un effet neutre sur la C-reactive protéine (CRP)
- Aucun effet néfaste sur le métabolisme glucidique
- Un effet réducteur sur l'index de pulsatilité, reflet de la résistance vasculaire.

A l'heure où les griefs contre le THS ne manquent pas, la littérature regorge d'analyses de sous-groupes selon les produits utilisés. En ce qui concerne la dydrogestérone, plusieurs études vont dans un sens favorable chez les utilisatrices et cela doit nous rassurer même si l'on doit actuellement se contenter d'études non randomisées et souvent sur de petits effectifs. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
2. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1260-8.
3. Mueck AO, et al. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas* (2009), doi:10.1016/j.maturitas.2009.09.013
4. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium *Maturitas*, 2009 ; 65 : 53-51



# Contraception hormonale et risque thrombo-embolique veineux : quel meilleur choix ?

CATHERINE AZOULAY - MGEN, Paris

Le premier cas rapporté d'augmentation du risque de thrombose veineuse sous contraception orale date de 1961. Depuis, plusieurs travaux ont montré un sur risque de 2 à 6 fois de thrombose veineuse profonde avec les pilules actuelles.

Une étude danoise de cohorte (niveau de preuve HAS 2) publiée récemment par Lidegaard<sup>(1)</sup> fait le point sur le risque de thrombo-embolie veineuse sous pilule chez des femmes de 15 à 49 ans sur 10,4 millions années-femme, dont 3,3 millions années-femme sous contraception orale entre 1995 et 2005. Les événements recensés pendant le suivi ont été le 1<sup>er</sup> épisode de thrombose veineuse profonde, les thromboses portales, caves, de la veine rénale, et les embolies pulmonaires.

Au total, 4213 événements thrombotiques veineux ont été observés, dont 2045 chez des utilisatrices actuelles de contraception orale, soit un risque absolu global de thrombose veineuse pour 10000 années-femme de 3,01 chez les non utilisatrices versus 6,29 chez les utilisatrices actuelles de contraception orale.

Le risque relatif (RR) de thrombose veineuse chez les utilisatrices actuelles de contraception orale (toutes pilules confondues) ajusté par rapport à l'âge, l'année calendaire et le niveau d'éducation a diminué avec :

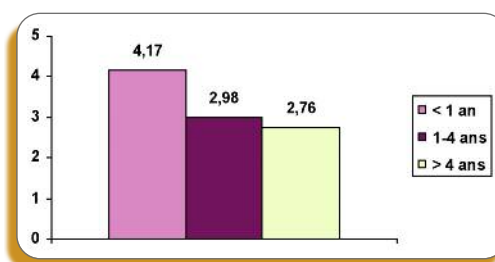


Figure 1 : RR de thrombose veineuse chez les utilisatrices actuelles de contraception orale en fonction de la durée d'utilisation<sup>(1)</sup>

## L'augmentation de la durée d'utilisation ( $p < 0,001$ ) :

- 4,17 (IC 95% 3,73-4,66) < 1 an
- 2,98 (IC 95% 2,73- 3,26) 1-4 ans
- 2,76 (IC 95% 2,53-3,02) > 4 ans

## La diminution des doses d'EE2 :

- Réduire la dose d'EE2 de 50 à 30-40 µg diminue de façon non significative le risque de thrombose veineuse de 17 à 32%, respectivement pour les pilules au lévonorgestrel et à la noréthistérone.
- Réduire la dose d'EE2 de 30-40 à 20µg dans les pilules au désogestrel ou au gestodène diminue de façon significative le risque de thrombose veineuse de 18% après ajustement sur la durée d'utilisation.

Le risque relatif ajusté de thrombose veineuse chez les utilisatrices actuelles de contraception orale en fonction du progestatif observé dans cette étude de cohorte est donné dans le **tableau 1** par rapport aux pilules au lévonor-

gestrel. Pour une même dose d'EE2 et une même durée de prise, le risque veineux sous pilule au désogestrel, gestodène, ou drospirénone a été supérieur à celui d'une pilule au lévonorgestrel (progestatif de seconde génération).

noréthistérone	0,98 (0,71-1,37)
norgestimate	1,19 (0,96-1,47)
désogestrel	1,82* (1,49-2,22)
gestodène	1,86* (1,59-2,18)
drospirénone	1,64* (1,27-2,10)
Acétate de cyprotérone	1,88* (1,47-2,42)

Tableau 1 : Comparaison RR de thrombose veineuse par rapport à pilule au lévonorgestrel (2<sup>e</sup> G), pour une même dose d'EE2 (30-40µg) et une même durée de prise (\*= significatif ; d'après<sup>1</sup>)

Par rapport aux non utilisatrices de contraception orale, le risque relatif de

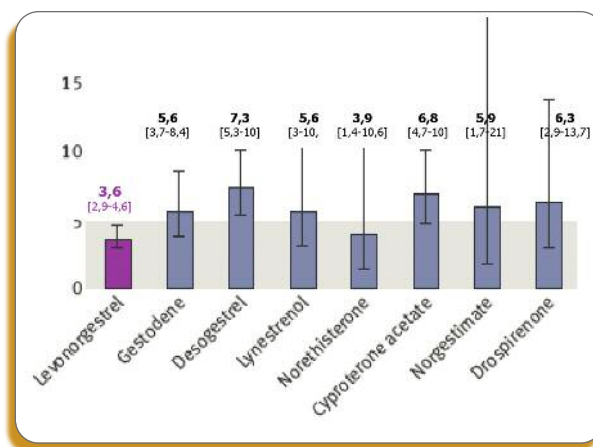
thrombose veineuse sous contraception progestative pure a été de :

- 0,59 [0,33-1,03] sous lévonorgestrel (30µg) ou noréthistérone (350µg)
- 1,10 [0,36-3,49] sous 75 µg de désogestrel
- 0,89 [0,64-1,26] sous dispositif intra-utérin hormonal.

De même, l'étude cas-contrôles (niveau de preuve HAS 3) hollandaise MEGA (*Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis study*)<sup>(2)</sup> analysant les facteurs de risque de thrombose veineuse a évalué l'influence de la contraception orale. 1524 patientes et 1760 femmes contrôles non ménopausées et de moins de 50 ans ont été incluses dans l'étude. Une contraception orale en cours a augmenté le risque de thrombose veineuse de 5 fois [4,2-5,8] par rapport aux non utilisatrices. Les résultats ont été différenciés selon le type de progestatif utilisé et la dose d'éthinyl estradiol et calculés par rapport aux non utilisatrices à :

- 3,6 fois sous lévonorgestrel [2,9-4,6]
- Entre 5,6 et 7,3 fois sous gestodène, désogestrel, acétate de cyprotérone et drospirénone (**Figure 2**).

Ainsi, si les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération ont un effet androgénique et un impact lipidique inférieurs au



**Figure 2 :** RR de thrombose veineuse chez les utilisatrices actuelles de contraception orale par rapport aux non utilisatrices en fonction du progestatif<sup>(2)</sup> et ajusté pour l'âge et la période d'inclusion. L'analyse a été restreinte aux préparations à la dose d'estrogène la plus communément utilisée : 30µg pour le lévonorgestrel, le gestodène et le désogestrel (645 patientes et 385 contrôles), 37,5µg pour le lynestrenol, (42 patientes et 19 contrôles).

lévonorgestrel, ils pourraient être moins aptes à contre-balancer l'activité pro-thrombotique des œstrogènes et semblent dans ces 2 études de niveau de preuve HAS 2 et 3 générer un risque de thrombose veineuse supérieur à celui des progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération<sup>(3)</sup>.

En l'absence d'étude randomisée entre les différentes contraceptions orales et devant le risque augmenté de thrombose veineuse sous pilule, on retiendra les conclusions communes de ces deux études récentes :

- Le risque relatif (RR) de thrombose veineuse diminue avec l'augmentation de la durée de prise de la pilule
- Le risque relatif (RR) de thrombose veineuse diminue avec la diminution des doses d'EE<sub>2</sub>

- La combinaison la moins nocive sur le plan veineux d'après ces deux études de niveau de preuve HAS 2 et 3 est l'association lévonorgestrel + dose d'EE<sub>2</sub> la plus faible possible<sup>(3)</sup>. ■

## RÉFÉRENCES

1. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890.
2. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921. doi:10.1136/bmj.b2921.
3. Blanco-Molina A, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(2):211-5.

Conflits d'intérêts : aucun

## Le point sur les anti-aromatases (I.A.) dans le cancer du sein

# Prescrire, surveiller, adapter les inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein en 2010

B. FLIPO, C. MUZELLE - Centre Antoine Lacassagne ; Nice, France

### résumé

De la théorie à la pratique : Après avoir passé en revue dans le précédent article les modes d'action et les acquis des Anti Aromatases (I.A.), les auteurs vont maintenant réaliser un tableau de leur utilisation. Dans chacune des plus fréquentes présentations de cancer du sein (à ovaires non fonctionnels), on trouvera les différentes situations cliniques que le gynécologue ou le cancérologue peut rencontrer dans sa vraie vie de consultant. A chaque tableau clinique avec ses facteurs pronostics et co morbidités correspond un profil : de prescription d'hormonothérapie, mais aussi de dépistage et prise en charge synchrone des effets secondaires. Tout est issu des recommandations de bonne pratique et de l'« evidence based medicine ». Dans les circonstances marginales, on tirera bénéfice de l'aide à la décision de sites tels que adjuvantonline. Cette liste ne peut être exhaustive et il faut s'adapter au cas par cas. Néanmoins, cet arbre décisionnel se veut être une aide de la théorie à la pratique quotidienne.

### mots-clés

Cancer du sein,  
Hormonothérapie,  
Anti-aromatases,  
Indications,  
Effets secondaires

Les progrès diagnostiques et thérapeutiques de ces dernières années, ont fait du cancer du sein une maladie souvent chronique avec, outre ses évolutions péjoratives, des possibilités de rémission, voire de guérison. Mais à l'heure actuelle, aucune preuve de cette guérison, ni aucune certitude quant à l'absence de survenue d'un nouvel événement (récidive locale ou à distance, ou deuxième cancer) ne peuvent être fournies aux patientes. C'est dans ce cadre que s'explique l'inflation des traitements à visée systémique, avec leurs bénéfices mais aussi leur iatrogénie et leur coût médico-social, contrastant avec une prise en charge chirurgicale loco-régionale globalement de moins en moins invasive et nettement moins coûteuse. Néanmoins, cette évolution a permis de diminuer la mortalité due au cancer du sein, puisque avec une incidence multipliée par deux, le nombre de décès, lui, n'a pas augmenté.

Parmi les traitements disponibles, l'hormonothérapie est devenue une réflexion incontournable dans notre pratique quotidienne. Et nous devons reconnaître que les interrogations qu'elle soulève sont à la hauteur des solutions qu'elle apporte. Il faut obtenir le maximum de bénéfice en terme de réduction du risque évolutif (amélioration de la survie sans récurrence, voire peut-être de la

survie globale ; diminution de la récurrence locale et à distance ; influence du recul après traitement et de la durée de traitement), et limiter les effets iatrogènes responsables des défauts d'observance et de complications parfois graves où la balance bénéfice/risque est discutable.

Cet article a pour but de sortir des données fondamentales, et de proposer une méthodologie de prescription des I.A. à l'usage des praticiens, en passant en revue les différentes situations cliniques rencontrées dans la « vraie vie » des cliniciens que nous sommes.



### A qui prescrire un traitement par I.A. ?

Dans le cadre du traitement d'un cancer du sein, une hormonothérapie est indiquée lorsqu'il s'agit d'un cancer du sein présentant des récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone positifs, c'est à dire supérieur à 10%. Lorsqu'une hormonothérapie est indiquée, deux classes médicamenteuses sont possibles : les anti-oestrogènes et les anti-aromatases. Compte-tenu de leur mécanisme d'action, les I.A. ne sont indiqués que chez les patientes ménopausées.

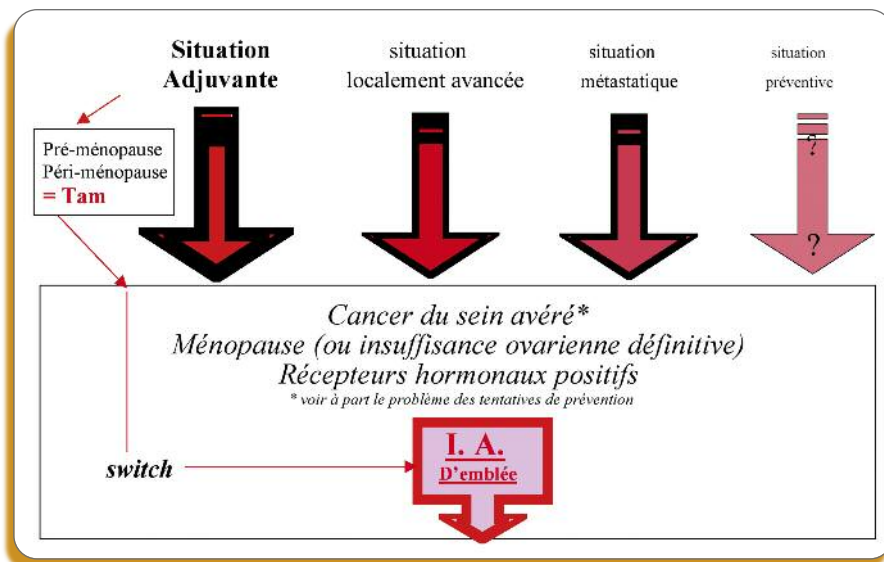
## **Aqui NE PAS prescrire un traitement par I.A.?**

Ce traitement par I.A. ne doit pas être proposé chez les patientes présentant une contre-indication :

- Cancer du sein n'exprimant pas de récepteurs hormonaux,
- Patiente non ménopausée, grossesse et allaitement,
- Hypersensibilité à un des composants,
- Ostéoporose sévère (à mettre en balance bénéfice / risque),
- Concernant le letrozol et l'anastrozol, des précautions d'emploi doivent être respectées chez les patientes présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique.
- Dans le cas de l'exémestane, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance hépatique ou rénale. En revanche, des interactions médicamenteuses peuvent être observées avec les inducteurs du cytochrome P450 (rifampicine, anti-convulsivants, millepertuis).

## **Dans quelles situations cliniques prescrire un traitement par I.A.?**

- > En situation adjuvante d'un cancer du sein R.H. positifs, le traitement par I.A. est indiqué en première intention chez les patientes ménopausées. Il sera débuté après la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.
- > En phase avancée, localement ou métastatique, le traitement par I.A. peut être débuté d'emblée, dès le diagnostic histologique posé et les facteurs histopronostiques connus.
- > Dans l'optique d'une chirurgie différée, selon l'état général de la patiente, un traitement par I.A. peut être prescrit pendant l'intervalle libre.
- > Chez une patiente en cours de



traitement par tamoxifène, les I.A. peuvent être proposés après 2 ou 3 ans de traitement, ou en cas de mauvaise tolérance du tamoxifène, si la patiente est ménopausée.

type supplémentation vitamino-calcique voire biphosphonates, ou remplacer les anti-aromatases par le tamoxifène.

## **Quelles sont les consignes et prescriptions à associer à un traitement par I.A.?**

Les modalités de surveillance ayant été fort bien détaillées précédemment par le Dr Rouzier dans l'édition de mai 2008, nous ne rappellerons ici que quelques points importants.

Compte tenu des effets secondaires communs aux trois molécules, il peut être préconisé de :

- > Prescrire un bilan lipidique à l'instauration du traitement, afin de dépister une dyslipidémie, puis le renouveler tous les 2 ans.
- > Effectuer une ostéodensitométrie, avant l'instauration du traitement puis, selon le résultat, tous les 3 à 5 ans. En cas d'ostéoporose, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué et deux alternatives peuvent être proposées: prescrire un traitement de l'ostéoporose

## **Quand arrêter le traitement par I.A.? Et que proposer ensuite?**

La réponse à ces deux questions est actuellement en cours de validation. Les recommandations actuelles concernant l'hormonothérapie, préconisent un traitement d'une durée totale de 5 ans. Il est donc licite d'arrêter un traitement par anti-aromatase après 5 ans de traitement hormonal (tamoxifène et I.A. confondus).

Certains problèmes de tolérance peuvent être à l'origine de l'arrêt du traitement :

- > effets secondaires dont l'évaluation est objective : dyslipidémie et ostéoporose
- > effets secondaires subjectifs : troubles ostéo-articulaires, pathologies gynécologiques, asthénie, prise de poids et trouble du comportement, qui retentissent sur la qualité de vie des patientes de façon très variable.

Outre les informations qui doivent être fournies à l'instauration du traitement, ces effets secondaires doivent être systématiquement dépistés par le prescripteur, car responsables de défaut d'observance plus ou moins avoué. En effet, un certain nombre de patientes ne nous font pas part de l'arrêt du traitement, ce qui pose un réel problème d'interprétation des résultats et du suivi.

En pratique, en cas d'intolérance, que peut-on proposer ?

- **Patience** : les études réalisées montrent une amélioration des signes ostéo-articulaires et gynécologiques dans les 12 à 18 premiers mois
- **Petits moyens efficaces**: antalgiques simples, anti-inflammatoires non stéroïdiens, crème ou ovules trophiques vaginaux
- **Traitement des effets secondaires** : traitement hypolipémiant, supplémentation vitamino-calcique, biphosphonates
- **En cas de douleur une rotation entre IA** peut être proposée : changement d'un IA non stéroïdien (Arimidex, Femara) à un IA stéroïdien (Aromasine) et inversement.

## En pratique ; dans notre vraie vie

»»»»

**Cancer du sein adjuvant, femme ménopausée, RH positifs, pas de co-morbidité ; cas standard « pur »**

### > Ordonnance N°1

Arimidex ou Femara: 1 cp par jour  
Paracetamol 1g. à la demande si douleurs ostéo-articulaires  
Trophiques vaginaux

### > Ordonnance N°2

Densitométrie osseuse de référence

### > Ordonnance N°3

Bilan lipidique de référence

### > interrogatoire

Recherche des facteurs favorisant l'intolérance (voir article précédent)

»»»»

**Cancer du sein adjuvant, femme ménopausée, RH positifs, ostéopénie**

### > Ordonnance N°1

Arimidex ou Femara: 1 cp par jour  
Paracetamol 1g. à la demande si douleurs ostéo-articulaires  
Trophiques vaginaux  
Supplémentation vitamino-calcique  
Biphosphonates per os

### > Ordonnance N°2

densitométrie osseuse en début de traitement et à 1 an

### > Ordonnance N°3

bilan lipidique de référence

»»»»

**Cancer du sein adjuvant, femme ménopausée, RH positifs, risque ostéoporotique +/-**

### > Ordonnance N°1

Arimidex ou Femara: 1 cp par jour  
Paracetamol 1g. à la demande si douleurs ostéo-articulaires  
Trophiques vaginaux  
Supplémentation vitamino-calcique  
Biphosphonates per os

### > Ordonnance N°2

densitométrie osseuse en début de traitement et à 6 à 12 mois

### > Ordonnance N°3

bilan lipidique et rénal de référence

### > Ordonnance N°4

contrôle dentaire

### • Si ostéoporose mal contrôlée

=>> switch pour le Tamoxifène

»»»»

**Cancer du sein adjuvant, femme ménopausée, RH positifs, dyslipidémie**

### > Ordonnance N°1

Aromasine : 1 cp par jour (pour certains, à justifier en RCP)  
ou Arimidex ou Femara: 1 cp par jour  
Paracetamol 1g. à la demande si douleurs ostéo-articulaires  
Trophiques vaginaux  
Traitement hypolipémiant

### > Ordonnance N°2

densitométrie osseuse

### > Ordonnance N°3

bilan lipidique en début de traitement et à 3 mois

### • Si dyslipidémie mal contrôlée

=>> changement pour Aromasine ou switch pour Tamoxifène si les facteurs de risque cardio-vasculaires le permettent.

»»»»

**Cancer du sein adjuvant, femme ménopausée, RH positifs, douleurs ostéo-articulaires**

### > Ordonnance N°1

Arimidex ou Femara: 1 cp par jour  
Paracetamol 1g. à la demande si douleurs ostéo-articulaires  
AINS sous réserve de la tolérance  
Trophiques vaginaux

### > Ordonnance N°2

densitométrie osseuse

### > Ordonnance N°3

bilan lipidique

### • Si traitement mal toléré, en cas de douleurs

=>> changement pour Aromasine, puis si persistance des douleurs alors Tamoxifène

»»»»

**Cancer du sein adjuvant, femme ménopausée, RH positifs, intolérance gynécologique**

### > Ordonnance N°1

Arimidex ou Femara: 1 cp par jour  
Paracetamol 1g. à la demande si douleurs ostéo-articulaires  
Trophiques vaginaux locaux

### > Ordonnance N°2

densitométrie osseuse

### > Ordonnance N°3

bilan lipidique

### • Si traitement mal toléré après un délai de quelques mois

=>> changement pour Aromasine, puis si persistance des signes pour le Tamoxifène, voire discuter de la balance



bénéfice/risque de l'interruption, en fonction des facteurs de risques.

▶▶▶▶

**Cancer du sein adjuvant, femme en péri-ménopause ou en aménorrhée post-chimiothérapie, RH positifs**

> **Ordonnance N°1**

Tamoxifène: 1 cp par jour

Trophiques vaginaux locaux si besoin

> **Ordonnance N°2**

Echographie pelvienne

• **Si patiente en aménorrhée depuis 18 à 24 mois**

=> switch pour Aromasine ; et mise en route de la surveillance I.A. telle que décrite plus haut.

▶▶▶▶

**Cancer du sein adjuvant, femme ménopausée, RH positifs, sous Tamoxifène depuis plus de 2 ans**

> **Ordonnance N°1**

Aromasine : 1 cp par jour

Paracetamol 1g. à la demande si douleurs ostéo-articulaires  
Trophiques vaginaux locaux

> **Ordonnance N°2**

densitométrie osseuse

> **Ordonnance N°3**

bilan lipidique

> **Ordonnance N°4**

échographie pelvienne

▶▶▶▶

**Patiente à haut Risque de Cancer du Sein ; Prophylaxie du Cancer du Sein**

> **ordonnance Inhibiteur Aromatase :**

Pas d'AMM en France

Exclusivement dans le cadre d'essai thérapeutique en cours.

• En situation adjuvante ou avancée - En première intention ou après deux ans de Tamoxifène

• Dépistage ostéoporose et dyslipidémie en début de traitement, puis surveillance. Traitement si nécessaire.

• Dépistage des effets secondaires: troubles gynécologiques et ostéo-articulaires. Traitement symptomatique si nécessaire.

• En cas d'intolérance malgré une prise en charge adaptée, une rotation entre IA, (changement d'un IA non stéroïdien à un IA stéroïdien et inversement), voire pour le Tamoxifène, à démontrer ses bénéfices.

• Durée totale de 5 ans de traitement par hormonothérapie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## Conclusion

• Patientes ménopausées - Cancer présentant des récepteurs hormonaux positifs

Remerciements au professeur Jean-Marc Ferrero pour sa participation

## RÉFÉRENCES (COMPLÉMENTAIRE DU N°1)

- 1- Mouridsen HT, Giobbe-Hurder A, Mauriac L. and & a randomized double blind phase III study evaluating letrozol ant tamoxifen given in sequence adjuvant endocrine therapy for post menopausal women with receptor-positive breast cancer (SABCS dec 2008 ; abstract N° 13)
- 2- Jakesz R., Gnant M., Griel R. and & : Tamoxifen and Anastrozole as a sequencing strategy : updated data fro Austria breast and colorectal cancer study group trial 8 (SABCS dec. 2008; abst N° 14)
- 3- Guastalla JP, Tredan O, Ray-Coquard I., et Col : L'hormonothérapie adjuvante (produit, durée) doit elle être modulée par le profil biologique de la tumeur ? : Cours supérieur francophone sur le Cancer du Sein – janv. 2009 ; 281-317)
- 4- Jones SE, Seynaeve C., Hasenbourg A., and & : Result of the first analysis of the TEAM (Tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial – SABCS dec. 2008 abst 15)

# La migraine menstruelle

ANNE DUCROS - Neurologue, Centre d'Urgences Céphalées, hôpital Lariboisière,  
APHP, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10

## résumé

La migraine menstruelle désigne une crise de migraine sans aura survenant de J-2 à J+3, J1 étant le premier jour des règles. Environ une migraineuse sur trois a des crises menstruelles associées à d'autres crises pendant le cycle. La migraine menstruelle « pure » est rare (7% des migraineuses) et comporte exclusivement des crises menstruelles. Elle peut relever d'une prophylaxie séquentielle par AINS, triptans ou œstrogénothérapie périmenstruelle, et parfois d'une prophylaxie hormonale continue visant à bloquer l'ovulation.

## Migraine et vie hormonale de la femme

La migraine est une maladie fréquente, chronique, bénigne mais invalidante, responsable de crises de céphalées durant quelques heures à 2-3 jours qui débutent chez l'enfant ou l'adulte jeune et se répètent ensuite durant des années voire toute la vie. C'est une céphalée primaire, par opposition aux céphalées secondaires symptomatiques d'une lésion sous-jacente. Le diagnostic se fait par l'interrogatoire, grâce à des critères stricts qui permettent de distinguer deux types principaux de crises : migraine sans aura et migraine avec aura, dans laquelle la céphalée est précédée ou accompagnée de troubles neurologiques transitoires (Tableaux 1 et 2).

La majorité des patients n'a que des crises de migraine sans aura, une partie a les deux types de crise, et une minorité n'a que des migraines avec aura. La migraine est une affection cérébrale primitive sous-tendue par une prédisposition génétique modulée par des facteurs environnementaux. Le plus puissant de ces facteurs est sans nul doute l'imprégnation du cerveau par les hormones féminines. Durant l'enfance, la prévalence de la migraine est de 5% chez les filles comme les garçons. A la puberté, 10 à 20% des migraineuses voient débuter leurs crises. Après la puberté, la prévalence atteint 12-15%, avec un rapport femme/homme de 2/1 à 4/1. La migraine est généralement améliorée pendant la grossesse et après la ménopause.

### 1.1 Migraine sans aura

- A** Au moins cinq crises répondant aux critères B-D
- B** Crises de céphalées durant 4 à 72 heures (sans traitement)
- C** Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
  - unilatérale
  - pulsatile
  - modérée ou sévère
  - aggravée par les efforts physiques de routine (monter les escaliers)
- D** Durant la céphalée, au moins l'un des caractères suivants :
  - nausées et/ou vomissements
  - photophobie et phonophobie
- E** Au moins un des caractères suivants :
  - l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas de désordre organique (céphalées symptomatiques des groupes IHS 5 à 11)
  - ou bien celui-ci est écarté par la neuroimagerie ou tout autre procédé de laboratoire
  - ou bien un désordre organique existe mais les crises migraineuses ne sont pas apparues pour la première fois en liaison temporelle avec celui-ci

Tableau 1 : Critères de diagnostic de la migraine sans aura selon l'IHS (International Headache Society).

### 1.2.1 Aura typique avec céphalée migraineuse

- A** Au moins deux crises répondant aux critères B-D
- B** L'aura comprend au moins un des symptômes suivants mais pas de déficit moteur :
- 1. symptômes visuels entièrement réversibles incluant des phénomènes positifs (par exemple, lumières, tâches ou lignes scintillantes) et/ou négatifs (perte de vision)
  - 2. symptômes sensitifs entièrement réversibles incluant des phénomènes positifs (fourmillements) et/ou négatifs (engourdissement)
  - 3. troubles du langage de nature dysphasique entièrement réversible
- C** Au moins deux des caractéristiques suivantes :
- 1. symptômes visuels homonymes et/ou symptômes sensitifs unilatéraux
  - 2. au moins un symptôme de l'aura se développe progressivement en  $\geq 5$  minutes et/ou les différents symptômes de l'aura surviennent successivement en  $\geq 5$  minutes
  - 3- chaque symptôme dure  $\geq 5$  et  $\leq 60$  minutes
- D** Céphalée satisfaisant les critères B-D de la migraine sans aura (1.1) et débutant pendant l'aura ou dans les 60 minutes suivant l'aura
- E** Non attribué à une autre affection (identique à critère E de la migraine sans aura 1.1)

Tableau 2 : Critères de diagnostic de la migraine avec aura typique selon l'IHS.

## Migraine menstruelle

La chute du taux d'estrogènes en fin de cycle est un facteur déclenchant de crise. En effet, les crises de migraine peuvent survenir spontanément ou être favorisées par divers facteurs déclenchant dont certains sont modifiables, comme le fait de sauter un repas, de boire certains alcools ou de faire la « grasse matinée », alors que d'autres ne le sont pas ou difficilement, comme les facteurs climatiques, les émotions et les règles. La migraine menstruelle (ou cataméniale) désigne une crise de migraine sans aura survenant de J-2 à J+3, J1 étant le premier jour des règles. Globalement, 24 à 56% des migraineuses ont des crises menstruelles, associées à d'autres crises pendant le cycle. La migraine menstruelle « pure » est rare (7% des migraineuses) et se définit par la survenue exclusive de crises menstruelles, au moins lors de deux cycles sur trois. La migraine menstruelle est plus fréquente chez les femmes dont les migraines ont débuté à la puberté. Les crises cataméniales sont volontiers considérées comme plus intenses, plus longues et plus résistantes au traitement que les autres.

Au cours d'une consultation, il convient tout d'abord de vérifier le diagnostic de migraine grâce à la mise en évidence de crises de céphalées récurrentes satisfaisant les critères de la Société Internationale des Céphalées, entre lesquelles le sujet est parfaitement normal, évoluant depuis plusieurs mois, et sans modification récente. Le caractère menstruel pur ou non sera ensuite précisé. Chez certaines femmes, les crises menstruelles sont particulièrement intenses, avec vomissement et nécessité d'alitement, alors que les autres crises du cycle sont bien moins pénibles, et parfois non mentionnées. Il est ensuite important d'expliquer à la patiente que ses migraines menstruelles ne révèlent pas un dysfonctionnement hormonal, mais sont liées une sensibilité particulière de son cerveau de migraineuse aux changements en général et aux variations hormonales en particulier. Enfin, il faut lui expliquer les objectifs du traitement. Les traitements de crise sont à prendre lors de chaque crise pour obtenir un soulagement de la céphalée et des éventuels troubles digestifs associés. Ils n'empêchent pas une nouvelle crise de survenir et n'agissent pas sur la fréquence des crises. Les traitements prophylactiques sont utiles chez certaines patientes pour diminuer la

fréquence et la sévérité des crises. Ces traitements ne vont pas faire disparaître définitivement les crises.

## Les traitements des crises de migraine menstruelle

Le traitement des crises cataméniales est le même que celui des crises non cataméniales, sauf pour l'aspirine qui n'est pas utilisée car elle augmente le temps de saignement. Les substances ayant une efficacité démontrée sont d'une part, des traitements non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdien) et d'autre part, des traitements spécifiques, dérivés de l'ergot de seigle et triptans. En pratique, le paracétamol et les AINS à faible dose (ibuprofène 200 ou 400 mg) sont souvent utilisés en automédication. Les opiacés et le dextropropoxyphène sont à éviter car ils augmentent les signes digestifs et le risque d'abus médicamenteux. Les ergotés et les triptans sont des vasoconstricteurs contre-indiqués en cas d'antécédent vasculaire. Les ergotés sont de moins en moins utilisés depuis la diffusion des triptans, qui sont actuellement les traitements de crise les plus efficaces. Des adjuvants sont parfois utiles : antiémétiques en cas de signes digestifs importants et benzodiazépines chez certains patients dont les crises de migraine s'accompagnent d'angoisse.

Le traitement de crise doit être pris le plus tôt possible (au stade de céphalée modérée), à la bonne dose et par la bonne voie (intra-rectale ou injection en cas de vomissements). Les recommandations françaises de l'HAS proposent de prescrire sur la même ordonnance un AINS et un triptan. On explique à la patiente de commencer par l'AINS et de garder le triptan en traitement de secours, si elle n'est pas soulagée 1 ou 2 heures après. Si lors

DCI	Nom commercial	Dose
Almotriptan	Almogran®	Comprimé 12.5 mg
Eletriptan	Relpax®	Comprimés 40 mg et 20 mg
Frovatriptan	Tigreat® Isimig®	Comprimé 2.5 mg Comprimé 2.5 mg
Naratriptan	Naramig®	Comprimé 2.5 mg
Sumatriptan	Imigrane®	Comprimé 50 mg et spray nasal 20 mg Injectable SC 6 mg (non remboursé dans la migraine)
Rizatriptan	Maxalt®	Comprimés 10mg et 5 mg
Zolmitriptan	Zomig®, Zomig ORO®	Comprimés 2.5 mg et 2,5 mg orodispersible

Tableau 3 : Les triptans

des trois premières crises traitées, la patiente doit prendre chaque fois l'AINS puis le triptan, on lui conseillera de prendre le triptan d'emblée et de garder l'AINS en secours. La posologie des AINS doit être élevée, par exemple 1 comprimé de 150 mg de kétoprofène (Biproférid®) avec un maximum de 2 par jour. La posologie des triptans est d'une unité en début de crise, à renouveler en cas de récurrence de la céphalée au cours des 24 heures (Tableau 3). Chez les patients ayant une intolérance ou une contre-indication aux AINS, il est conseillé de prescrire un triptan d'emblée. Enfin, en cas de crise menstruelle particulièrement intense, il pourra être utile de conseiller la prise concomitante du triptan et de l'AINS, le plus tôt possible au cours de la crise.

### Traitement prophylactique séquentiel de la migraine menstruelle

Ils sont utilisables chez les femmes ayant des cycles bien réguliers. Les AINS sont particulièrement intéressants en cas de dysménorrhée associée

et doivent être débutés 2-3 jours avant la date prévue des règles et poursuivis pendant les 2-3 premiers jours de saignement. Si malgré tout une crise survient, elle peut être traitée par un triptan. Les AINS ayant montré leur efficacité dans cette indication sont l'acide méfénamique (Ponstyl®) 500 mg, 3 ou 4 fois par jour, le fénoprophène (Nalgésic®) 600, 2 fois par jour et le naproxène (Apranax®) 550 mg, 1 ou 2 fois par jour.

Trois triptans (frovatriptan, naratriptan et zolmitriptan) ont fait l'objet d'essais contrôlés dans cette indication et ont montré une efficacité avec réduction de 30 à 50% du nombre de jours de crises. Mais cette prophylaxie par triptan est coûteuse et ne permet pas d'utiliser un triptan à dose optimale si une crise se déclenche malgré tout.

L'œstrogénothérapie périmenstruelle a démontré son efficacité dans plusieurs études contrôlées. Les doses les plus efficaces sont de 1,5 mg/jour pour l'œstradiol en gel et de 100 microg tous les 3 jours pour l'œstradiol en patch. Le traitement doit être débuté 48 heures avant la date prévue de la crise cataméniale et poursuivi 7 jours. Chez les femmes sous contraception orale, ce traitement est utilisé durant les 7 jours d'arrêt de la pilule. La tolérance est bonne. Cette méthode est particu-

lièrement efficace en cas de migraine menstruelle pure (donc chez moins de 10% des migraineuses).

### Prophylaxie hormonale continue

Elle est envisagée lorsque les cycles sont irréguliers et en cas d'échec des traitements prophylactiques séquentiels. Les méthodes les plus efficaces sont celles qui inhibent l'ovulation : contraceptifs oraux combinés en prise continue, implants de progestérone, injections de progestérone, dydrogestérone orale. Les contraceptifs progestatifs macrodosés et le désogestrel (Cerazette®) peuvent également être utilisés. Les autres progestatifs oraux contraceptifs minidosés ne sont pas utilisés dans la prophylaxie de la migraine menstruelle car ils n'inhibent pas l'ovulation et perturbent souvent le cycle menstruel.

### En conclusion

Chez la grande majorité des migraineuses, les menstruations sont un facteur déclenchant de crises parmi de multiples autres. Le traitement de crise repose alors sur l'association AINS/triptan, et le traitement de fond, prescrit en cas de crises fréquentes, sur divers antimigraineux. La migraine cataméniale pure est bien plus rare (7% des migraineuses), mais accessible à des traitements prophylactiques séquentiels par AINS, triptans ou œstrogènes périmenstruels, et parfois à une prophylaxie hormonale continue visant à bloquer l'ovulation. ■

Conflits d'intérêts : Orateur occasionnel : Almirall, AstraZeneca, GSK, Merck et Pfizer.

# PRMs : une nouvelle classe thérapeutique

SOPHIE OUZOUNIAN, NATHALIE CHABBERT-BUFFET - Hôpital Saint Antoine, Paris

## résumé

Les PRMs ou Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone sont des ligands qui peuvent avoir une action agoniste ou antagoniste en fonction du contexte cellulaire et du tissu. Ces molécules induisent une anovulation et une aménorrhée, tout en permettant de garder une certaine imprégnation estrogénique résiduelle. Ils ont de nombreuses applications potentielles, notamment dans le domaine du traitement des fibromes, de la contraception sans estrogènes, ou encore dans la contraception d'urgence. C'est dans cette dernière indication que l'ulipristal acétate vient d'être commercialisé en France. Il s'agit de la première application non obstétricale de cette classe thérapeutique.

## mots-clés

PRMs,  
Contraception,  
Fibrome,  
Progestérone

## Mécanisme d'action

Les PRMs ou Modulateurs Sélectifs du Récepteur de la Progestérone se fixent sur le récepteur nucléaire de la progestérone (PR). PR-A, PR-B et PR-C sont les trois isoformes principales du récepteur de la progestérone issues du même gène. Leur localisation tissulaire et leurs fonctions ne sont pas identiques.

Le rôle spécifique des isoformes A et B de PR a pu être étudié chez les souris invalidées pour ce récepteur. Dans ce modèle, le rôle essentiel de PR-A semble être de permettre l'action antiproliférative de la progestérone sur l'endomètre, et celui de PR-B de permettre la prolifération normale et la différenciation de l'épithélium mammaire en réponse à la progestérone. Chez l'homme, il semble également exister une action tissu-spécifique de ces récepteurs.

La modulation de l'effet de la progestérone fait également intervenir la modification de structure de PR induite par son interaction avec les ligands, et le recrutement de molécules corégulatrices. Il existe des corégulateurs ayant une action activatrice sur le récepteur (ex : SRC1) et des corépresseurs inhibant l'activité transcriptionnelle du récepteur (ex : NCOR, SMRT).

## Les différents PRMs

Plusieurs ligands modulateurs du récepteur de la progestérone ont été développés depuis les années 1980. Leur activité dépend de leur structure et de différents paramètres tels que le type de tissu, la dose, la durée du traitement et enfin la présence ou l'absence de progestérone.

Le premier ligand développé a été la mifépristone (ou RU 486), ayant une action principalement antagoniste et classé dans ses mentions légales comme « antiprogestatif ». Cette action antiprogestative a permis le développement de la molécule en thérapeutique abortive et en obstétrique. Dans certains modèles, la molécule semble avoir un potentiel agoniste.

### Effets des PRMs sur l'axe gonadotrope

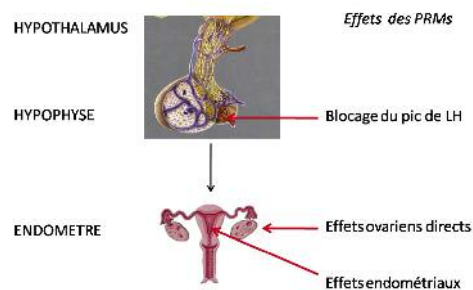


Figure 1



Composé	Application clinique
Mifépristone (Mifégyne®)	Interruption médicale de grossesse, déjà commercialisé En développement : contraception, traitement du cancer du sein
Ulipristal acétate = VA 2914 = PGL 4001	En développement : fibromes, contraception
ellaOne®	Contraception d'urgence (commercialisé depuis octobre 2009)
Proellex®	Évalué dans : fibromes, endométriose
Asoprisnil = J 867	Évalué dans fibromes

Tableau 1 : Principaux modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone

Posologie	1 cp de 30 mg à prendre le plus tôt possible après le rapport sexuel non ou mal protégé
Utilisation	A n'importe quel moment du cycle
Contre indication	Allergie à l'un des constituants, grossesse
Effets sur le cycle menstruel	80% des femmes ont leurs règles à la date prévue +/- 7 jours
Tolérance	Idem Lévonorgestrel : nausées 9%, céphalées 9% environ.

Tableau 2 : Utilisation de l'ulipristal acétate ellaOne® en contraception d'urgence

Le deuxième PRMs commercialisé est l'ulipristal acétate, récemment commercialisé en contraception d'urgence, comme alternative au progestatif actuellement prescrit (lévonorgestrel). Il permet d'empêcher le pic ovulatoire ou de le retarder. Des effets antiprogestérone sur l'endomètre sont également observés dans des modèles *ex vivo*.

Des études de phase III sont en cours, en vue de la commercialisation de la molécule dans le traitement des fibromes symptomatiques. Les PRMs induisent une aménorrhée et une diminution du volume des fibromes. La sécrétion d'estradiol persiste à un niveau physiologique, ce qui constitue un avantage par rapport à la principale alternative que sont les analogues de la GnRH.

D'autres PRMs ont été étudiés tels que le Proellex et l'asoprisnil pour le traitement des fibromes et de l'endométriose, les composés Org 33628 et Org 31710 en contraception. Des essais sont également en cours dans le traitement du cancer du sein métastatique (composé ZK PRA).

### Effet des PRMs sur l'axe gonadotrope et applications actuelles

L'effet des PRMs sur la folliculogénèse est complexe.

Le principal effet semble être l'action inhibitrice du pic de LH. La mifépristone agit dans les modèles de primates au niveau de l'hypothalamus, le mécanisme exact reste mal connu et pourrait impliquer d'autres médiateurs, tels le récepteur GABA. Une action directe de la mifépristone sur l'hypophyse a également été décrite. De plus, la molécule modifie la maturation folliculaire, de façon dose dépendante. A faible dose, la mifépristone maintient un développement folliculaire permettant une sécrétion estrogénique résiduelle. A dose plus forte, elle inhibe le développement folliculaire. Enfin, les autres effets décrits de la molécule sont l'inhibition de la sécrétion de FSH induite, un effet direct intraovarien, et une modification de la mobilité tubaire pouvant altérer le transport des gamètes.

Les effets de l'ulipristal acétate (ou VA 2914) ont été décrits récemment. A la dose de 30 mg, l'ulipristal acétate retarde voire bloque le pic de LH. Des effets endométriaux directs ont également été décrits. A doses plus

faibles (entre 5 et 10 mg/j en continu), on observe une inhibition de l'ovulation sans répression de la sécrétion de gonadotrophines. Ceci permet donc de préserver une certaine sécrétion estrogénique résiduelle. Enfin, la dose de 2,5 mg ne permet pas d'inhibition de l'ovulation.

L'asoprisnil semble avoir une action anti gonadotrope partielle, avec un blocage inconstant de l'ovulation à la dose de 25 mg/j.

Les effets de ces molécules sur l'axe gonadotrope permettent de comprendre leur mode d'action dans les différentes indications en cours de développement.

### Contraception d'urgence

Le lévonorgestrel (Norlevo®) est le progestatif développé depuis plusieurs années en contraception d'urgence, en remplacement de la méthode de Yuzpe moins bien tolérée. Il agit en bloquant le pic de LH. Cependant, la diminution de l'efficacité est proportionnelle avec le délai d'utilisation, et le lévonorgestrel n'agit plus dès lors que le pic de LH est initié. Dans les années 90, les travaux de l'OMS réalisés sur des populations asiatiques avaient montré que l'efficacité de la molécule était de 95% si elle était prise dans les 24 heures après un rapport sexuel, de 85 % si la prise

était entre 24 et 48h et seulement 58% si elle était prise dans les 48 à 72h. Le premier PRMs commercialisé dans la contraception d'urgence est l'ulipristal acétate, sous le nom d'ellaOne®, administré à la dose de 30 mg en une prise. Comme le lévonorgestrel, il retarde voire inhibe le pic de LH. Inversement, contrairement au lévonorgestrel, son efficacité semble réelle même après la survenue du pic de LH, en agissant localement sur le processus de rupture folliculaire. Cette période (environ 36h) entre l'initiation du pic de LH (signal hypophysaire) et la rupture folliculaire correspond à la période critique où les risques de fécondation sont les plus élevés. Par ailleurs, l'ulipristal acétate pourrait avoir un possible effet endométrial direct. Les études de phase III ont démontré l'efficacité de la molécule jusqu'à 120 heures après un rapport sexuel non protégé. Dans l'étude de phase III comparative de non infériorité (0-120h), le taux de grossesse observé dans le groupe ulipristal acétate est de 1,8% pour l'ulipristal acétate *versus* 5,5% de grossesses attendues (calcul selon la méthode de J.Trussel) et dans le groupe lévonorgestrel de 2,6% *versus* 5,4% de grossesses attendues. Dans la méta-analyse publiée dans The Lancet, sur l'ensemble des données comparatives, le risque de grossesse non désirée est significativement diminué de 42% (OR=0,58 (0,33-0,99), p=0,046) pour une prise entre 0 et 72h après le rapport non protégé. La diminution du risque de grossesse entre les 2 molécules est encore plus important le premier jour, près des 2/3 (OR=0,35 (0,11-0,93), p=0,035). Les effets secondaires principaux sont identiques à ceux observés sous lévonorgestrel (céphalées et nausées ; environ 9%). Dans 80 % des cas, les règles surviennent à la date attendue. Peu de spotting sont observés.

### ■ Contraception sans estrogènes

Les PRMs pourraient être une alternative intéressante à la contraception progestative seule chez des femmes ayant une contre indication aux estrogènes, notamment les femmes à risque vasculaire.

Le principal inconvénient des progestatifs microdosés actuellement utilisés en cas de contre indication aux estrogènes est le contrôle insuffisant des cycles, avec survenue de spotting. Les PRMs ont été évalués pour réduire les saignements sous progestatifs microdosés, avec une certaine efficacité en association à un anneau vaginal progestatif. L'association aux micro-progestatifs administrés per os n'a par contre pas confirmé son efficacité. Les progestatifs macrodosés, qui peuvent être utilisés pour leur effet anti gonadotrope mais n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché en contraception, entraînent une déprivation estrogénique importante pouvant au long cours avoir un impact sur la minéralisation osseuse.

Administrée seule en continu entre 1 et 5 mg/jour ou de façon hebdomadaire à la dose de 25 mg /semaine, la mifépristone inhibe l'ovulation et empêche la maturation endométriale. Les femmes sont en aménorrhée sous traitement, mais conservent une certaine sécrétion estrogénique résiduelle. Il en est de même pour l'ulipristal acétate administré en continu à 5 ou 10 mg/j. Ainsi, ces deux molécules permettent d'avoir un contrôle de la fonction reproductive, sans altérer la sécrétion estrogénique. Elles pourraient donc être des alternatives d'avenir intéressantes, sous réserve des études sur la tolérance endométriale au long cours qui sera détaillée plus loin.

### ■ Effets des PRMs sur le myomètre et applications potentielles

Seuls les effets sur l'utérus non gravide seront détaillés dans ce chapitre, les effets sur l'utérus gravide étant bien connus, notamment avec l'utilisation de la mifépristone. L'effet sur l'utérus gravide est variable en fonction des molécules et de la dose administrée. Seule la mifépristone à la dose de 200 mg en une prise est utilisée en pratique clinique dans cette indication.

Les effets utérins des PRMs sont complexes et difficiles à mettre en évidence. Le premier constat est celui de l'induction d'une aménorrhée dans la plupart des études utilisant des PRMs, même à faible dose.

Cet effet a entraîné le développement des molécules pour des patientes présentant des ménométorragies sur fibromes.

### ■ Prise en charge des fibromes

A la dose de 25 mg par jour, la mifépristone permet une diminution du volume des fibromes de plus de 50 %. Une dose de 5 mg/j permet également une réduction des symptômes cliniques et une diminution du volume des fibromes.

L'asoprisnil (J867) a également montré son efficacité avec une suppression dose-dépendante des saignements utérins et une réduction de la dimension des fibromes.

L'ulipristal acétate (VA 2914/CDB 2914/PGL 4001) a également permis de réduire la taille des fibromes, de manière dose dépendante.

Enfin, le Proellex®, antagoniste pur, semble également efficace dans cette indication.

Ainsi, la classe des PRMs pourrait être intéressante pour réduire les saignements et la taille des fibromes

avant une chirurgie. Les effets endométriaux au long cours étant incertains, son utilisation de plus longue durée semble difficile pour le moment. Du fait de la persistance d'un taux d'estradiol physiologique il n'est pas attendu d'impact osseux à l'inverse des analogues de la GnRH.

## Effets endométriaux des PRMs

### Prise en charge de l'endométriose

L'effet atrophiant sur l'endomètre de ces molécules observé dans les modèles primates a conduit à évaluer les PRMs chez des patientes présentant une endométriose. Peu d'études sont disponibles à l'heure actuelle mais il semble que la mifépristone et l'asoprisnil diminuent les douleurs. D'autres études sont nécessaires.

### Effet endométrial spécifique des PRMs

L'effet atrophiant sur l'endomètre observé chez le singe ne semble pas se retrouver systématiquement chez la femme. En effet, des biopsies endométriales effectuées systématiquement chez des femmes sous PRMs ont montré des cas d'hyperplasie ou d'épaississement endométriaux. Une conférence d'experts a décrit un aspect spécifique de la classe thérapeutique, dit PAECS ou PRM associated endometrial changes. Ceux-ci sont caractérisés par la coexistence d'effets habituellement observés dans des situations diverses telles que la dilatation glandulaire kystique, ou encore la coexistence d'un stroma dense et d'une différenciation sécrétoire de l'épithélium glandulaire. Le mécanisme de ces effets est mal connu, il fait intervenir également des effets sur la microcirculation. Les conséquences au long cours de ces modifications sont également inconnues à ce jour.

## Conclusions

Les principales applications actuelles ou potentielles des PRMs sont la contraception d'urgence et la préparation à la chirurgie chez les femmes présentant un fibrome. Pour la contraception d'urgence, l'avantage majeur de l'ulipristal acétate est son efficacité supérieure à celle du lévonorgestrel dès les premières 24 heures et prolongée jusqu'à 120 heures après le rapport sexuel. Pour les fibromes, la réduction significative de taille et l'arrêt des saignements pourrait permettre de faciliter le geste et la morbidité opératoire sans induire d'effets osseux. Les PRMs ont également un intérêt majeur en contraception sans estrogènes. Cependant, l'innocuité endométriale de ces molécules en cas d'utilisation prolongée doit être vérifiée au préalable. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz I. 2005 Selective Progesterone Receptor Modulators and Progesterone Antagonists: mechanism of action and clinical applications. *Human Reprod Updates* 11:293-307
- Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA. 2007 A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 87:1399-412
- Baird DT, Brown A, Critchley HO, Williams AR, Lin S, Cheng L. 2003 Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium. *Hum Reprod* 18:61-68
- Spitz IM, Van Look PF, Coelingh Bennink HJ. 2000 The use of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in contraception. *Steroids* 65:817-23
- Croxatto H. EllaOne: New generation in emergency contraception-Mechanism of action. 8th Congress of ESG. September 2009
- Horne FM, Blithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update* 2007, Nov-Dec; 13(6):567-800
- Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, Williams AR, Blithe DL. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008 May(21):591-598
- Meng CX, Andersson KL, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):256-64
- Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJS, Casale W, Van Horn J, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis *The Lancet*, 2010 February 50140-6736(10)60101-8





### « Prématurité: quels nouveaux enjeux de santé publique ? »

Est prématurée toute naissance qui survient avant 37 SA, soit 35 semaines de grossesse. Différents facteurs augmentent le taux de naissances prématurées :

- Le développement de la PMA
- Le recul de l'âge de grossesse
- Les progrès de la science qui augmentent le nombre de grands prématurés.

Le rapport de l'INSERM avec l'enquête EPIPAGE a permis de suivre l'évolution des grands prématurés : à l'âge de 5 ans près de 40% des anciens grands prématurés étudiés présentent des troubles moteurs sensoriels ou cognitifs.

Les conditions de développement du fœtus et du nouveau-né jouent un rôle sur la santé ultérieure de l'individu. Le risque majeur de maladies cardio-vasculaire et métabolique chroniques à l'âge adulte semble en effet produit par l'association d'un déficit nutritionnel précoce périnatal, avec un rattrapage de croissance excessif durant l'enfance et l'adolescence.

Recommandations	FORMULE PRE-GALLIA	Bénéfices
Apport énergétique 74 – 150 kcal / kg / j	120 kcal / kg / j	Vitesse de croissance satisfaisante
Protéines 2,5 – 3,8 g / 100 kcal	2,5 g / 100 ml 60% de protéines solubles	Accrétion protéique optimale Aminogramme proche de celui du lait maternel
Lipides 4,1 – 6,5 g / 100 kcal	5,5 g / 100 kcal 20% de TCM	Apport lipidique satisfaisant Énergie disponible rapidement
DHA>16 mg / 100 kcal ARA>22 mg / 100 kcal	18,7 mg / 100 kcal 23,8 mg / 100 kcal	Développement cognitif
Fer 1,3 – 3,6 mg / 100 kcal	1,75 mg / 100 kcal	Soutien de l'érythropoïèse et développement cérébral
Calcium et Phosphore 67<Ca<200 mg / 100 kcal 40<P<127 mg / 100 kcal	Ca = 150 mg / 100 kcal P = 82,5 mg / 100kcal Ratio Ca / P =2	Minéralisation osseuse optimale

L'impact de ces constations est bien entendu considérable en termes de santé publique à l'échelle globale.

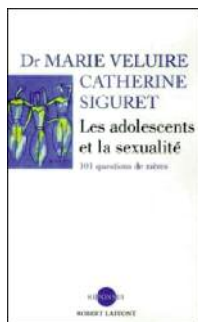
L'étude de cohortes d'adultes nés au cours des années 1920-1930, et dont les caractéristiques anthropométriques néonatales étaient connues, a montré que le taux de mortalité par maladie coronaire, mais aussi l'incidence de l'hypertension artérielle et du diabète de type 2 augmentaient lorsque le poids de naissance (PN) était plus faible. Plus récemment, chez des adultes nés prématurément, une corrélation inverse a été mise en évidence entre la pression artérielle à l'âge adulte et l'âge gestationnel. Cela suggère que le faible PN, lié à un retard de croissance intra-utérin mais également à un faible âge gestationnel, peut être responsable de conséquences cardio-vasculaires à long terme. Ce concept est dénommé « programmation fœtale » des maladies chroniques de l'adulte. D'autres conditions périnatales, comme l'exposition intra-utérine à un diabète maternel, sont également des facteurs de tels risques.

Le prématuré est en effet caractérisé par une absence de réserves et une immaturité biologique altérant un certain nombre de fonctions immunitaires, physiologiques et métaboliques. C'est en effet surtout lors du 3e trimestre de la grossesse que se constituent les réserves fœtales énergétiques, en oligo-éléments ou en vitamines. La prise en charge nutritionnelle des prématurés doit donc être adaptée à cette immaturité métabolique tout en permettant une croissance et un développement optimaux.

La réalisation d'un lait spécifiquement adapté était donc nécessaire pour assurer les enjeux de croissance et de développement des nouveau-nés prématurés non allaités, sachant que ces enfants sont vulnérables à toute carence comme à tout excès liés aux apports nutritionnels. La formule Pré-Gallia, conforme aux recommandations internationales actuelles, a été développée pour couvrir au mieux les besoins nutritionnels du prématuré et du nouveau-né de faible poids de naissance.

CA d'après la conférence de presse Gallia du 1er décembre 2009

## LU POUR VOUS...



### Les adolescents et la sexualité, 101 Questions de mères

Nombreux sont les portraits socio-psychologiques de la sexualité des adolescents, celles qu'ils ont réellement, ou qu'on leur prête. Plus rares sont les conseils destinés aux parents pour tenir avec leurs adolescents la bonne distance sur ce terrain délicat, écouter sans tomber dans l'inquisition, répondre sans sembler dogmatique, et surtout, deviner des questions muettes, traduire les silences, les laisser intacts parfois. Notre collaboratrice, la gynécologue obstétricienne Marie Veluire répond à des questions concrètes, qui vont de « que dire à ma fille le jour où elle a ses règles ? » à « dois-je parler à mon fils qui n'a que des amis de son sexe ? », en passant par des questions plus médicales. On peut lire le livre dans le désordre, en allant cueillir les informations au coup par coup, l'équivalent pour les ados et la sexualité d'un guide pratique à la Laurence Pernoud.

Par Marie Veluire & Catherine Siguret, Editeur : Robert Laffont ; Collection Réponses ; prix = 19€