

# RéfleXions

en Gynécologie-Obstétrique

9

Tome 2  
octobre/  
novembre  
2009

## Actualité

Grippe A (H1N1) et grossesse  
Synthèse des recommandations

## Imagerie

Mesure de la clarté nucale au  
premier trimestre de la grossesse

## Chirurgie

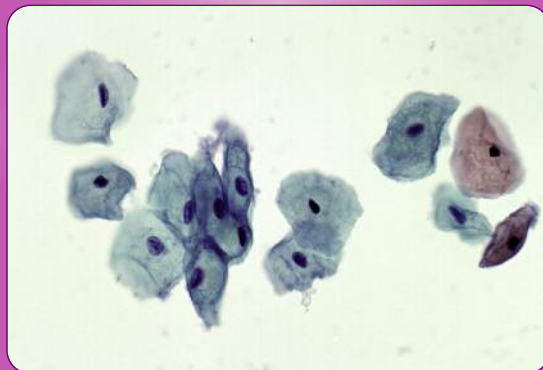
Utilisation des sutures  
anti-microbiennes  
en chirurgie mammaire

## Congrès

Le 17- $\beta$ -œstradiol lui aussi  
à l'assaut de la pilule

## Dossier

### Frottis cervico-utérins



Coordination scientifique :  
Catherine Azoulay

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)  
**Dr Sophie CAMATTE**, (Toulon)  
**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)  
**Dr Michel CANIS** (Clermont-Ferrand)  
**Dr Damienne CASTAIGNE** (Villejuif)  
**Dr Marie CHEVRET-MEASSON** (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 Dominique MAHIEU-CAPUTO** (Paris)  
**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 : Yaëlle ELBAZ

Maquette : Clémence KINDERF

Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT

Abonnements : Louise ASCOLI

Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS - Obernay

ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : 1010 T 89620

Dépôt légal : 4<sup>ème</sup> trimestre 2009

Adhérent au CESSIM

## SOMMAIRE

**83** Editio : Bio, bio, bio !, Biogynéco ?? — Catherine Azoulay

## DOSSIER

### FROTTIS CERVICO-UTÉRINS

**84** Critères de qualité des frottis cervico-utérins  
conduite à tenir devant un frottis non satisfaisant — R. Rouzier, M. Brihaye-Rouzier

**88** Frottis anormal et grossesse — S.Urrutiaguer, J.Gondry

**92** Papillomavirus : faut-il vacciner les garçons ? — François Denis, Sébastien Hantz

### IMAGERIE

**95** Mesure de la clarté nucale au premier trimestre  
de la grossesse — Jonathan Rosenblatt, Jean-Louis Bénifla, Jean-Marie Jouannic

### CHIRURGIE

**99** Utilisation des sutures anti-microbiennes  
en chirurgie mammaire — Roman Rouzier, Elisabeth Chéreau

### ACTUALITÉ

**103** Grippe A (H1N1) et grossesse  
Synthèse des recommandations — Olivier Marpeau, Roman Rouzier

### CONGRÈS

**106** Le 17- $\beta$ -œstradiol lui aussi à l'assaut de la pilule... — Catherine Azoulay

## 94 ABONNEMENT

**102,107** AGENDA, RENCONTRES...

## 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 Raffaèle 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)

Je ne sais pas pour vous, mais moi, cet été, à force de croiser de beaux troupeaux d'agneaux bios, de respecter mes 5 fruits et légumes bios chaque jour, et de déguster quotidiennement du fromage en direct de la ferme, je me suis demandée ce que la gynécologie pourrait sacrifier à la tendance des labels AB ou autre Ecocert. Est ce que la médecine y gagnerait à être plus « proche de la nature » ??

## Bio, bio, bio !, Biogynéco ??

Proche de la nature, on l'est indéniablement au quotidien, proche de la Nature Humaine en tout cas !! Nous sommes les témoins vivants des joies, des peines, des peurs, des espoirs et des projets intimes de nos patientes, sans doute plus que dans aucune spécialité médicale... Nous accueillons les premiers les nouveaux venus sur la planète et nous accompagnons

les mères dans les premiers pas de leur éducation. Nous contribuons aussi à la fertilité des humains et c'est sans doute là un point crucial. En effet, si on imagine une « médecine durable », elle serait, à l'instar du développement durable<sup>(1)</sup> « une médecine qui répond aux besoins du présent sans compromettre la capacité des patients ni des générations futures à garder une bonne santé ».

Pour ce qui est de « répondre aux besoins du présent », nous en connaissons un rayon... nos consultations n'ont pas d'autre but !! Écouter, rassurer, soulager les maux, et éventuellement... faire un diagnostic suivi d'une prescription sont notre lot quotidien et nous y sommes passés maîtres. **Le choix du traitement prescrit est à lui seul un acte citoyen.** Nous « savons », plus que quiconque, peser le « pour et le contre », envisager les effets indésirables d'un médicament à court, moyen et long terme avant de recommander telle ou telle attitude thérapeutique. Cet hiver verra aussi très probablement l'explosion de la pandémie grippale et nous saurons répondre présents comme la Société (et notre ministre...) l'attendra...

Pour ce qui est d'« éviter de compromettre la capacité ultérieure des patients et des générations futures à garder une bonne santé », des progrès ont été réalisés :

- La médecine environnementale a le vent en poupe et nos pages s'en sont déjà fait l'écho<sup>(2)</sup>
- L'industrie pharmaceutique y contribue largement, qui s'évertue à proposer régulièrement de nouvelles molécules censées être plus efficaces et avoir moins d'effets indésirables (travailler plus pour nuire moins ?...).
- Nous avons assisté en 2009 à l'avènement de la pilule contraceptive au valérate d'œstradiol, avant celle, en 2010, au 17-β œstradiol et nous espérons tous que supprimer l'éthinyl-œstradiol de ce type de produit constituera une vraie révolution gynécologique.
- La recherche sur l'ostéoporose avance aussi à grand pas. 2010 devrait voir l'apparition de nouvelles voies thérapeutiques, comme la biothérapie, jamais encore explorées
- Les thérapies ciblées, les nouveaux SERM, les SPRM... tout cela contribuera aussi à enrichir notre arsenal thérapeutique pour être plus précis et épargner les cellules ou organes non impliqués dans notre traitement.

Enfin, une fois que tout cela est dit, il convient, surtout avant l'hiver (et le H1 etc...), de demeurer un gynécologue « durable », de garder une bonne santé, un « esprit sain dans un corps sain ». Je vous laisse donc aérer votre cabinet, procéder à votre activité physique quotidienne, cuisiner vos légumes et éplucher vos fruits et vous souhaite un **délicieux hiver 2009/2010 !!!**

Ps : Je vous rappelle enfin que s'abonner à sa revue professionnelle préférée, c'est contribuer à la rendre « durable » et ça, c'est vraiment bon pour la santé !!

1 : Commission Mondiale sur l'Environnement et le Développement. Rapport de la Commission Brundtland : Notre Avenir à tous, 1987

2 : Voir dossier « l'environnement et la femme » n° 2 de juin 2008

## Erratum

Dans Réflexions en Gynécologie Obstétrique N°8 Tome 2 de juin 2009 une petite erreur s'est glissée dans l'article du Dr J. Berdah « Syndrome prémenstruel » (p71-74) , pour conflits d'intérêts il fallait lire « Orateur occasionnel pour le Laboratoire Bayer Schering Pharma » et non « aucun ».

# Critères de qualité des frottis cervico-utérins conduite à tenir devant un frottis non satisfaisant

ROUZIER ROMAN <sup>(1)</sup>, BRIHAYE-ROUZIER MARYSE <sup>(2)</sup>

1 : Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Tenon, Paris

2 : Gynécologue, Tergnier

L'ANAES, en 2002, rappelait que : *“quel que soit le contexte de réalisation du frottis, il faut améliorer la formation des professionnels aux techniques de frottis, pour éviter les frottis non satisfaisants pour l'évaluation et certains faux négatifs, mettre en œuvre une assurance qualité dans les structures de cyto-pathologie, assurer un suivi clinique et un traitement correct des pathologies identifiées”*.

**Dans les recommandations sur l'interprétabilité du frottis** de 1998<sup>(1)</sup>, l'appréciation des critères de validité dès le début de la lecture des frottis était une condition obligatoire à l'élaboration de toute conclusion. Les critères retenus définissaient 3 groupes de frottis :

- les frottis satisfaisants permettant une évaluation ;
- les frottis satisfaisants permettant une évaluation limitée ;
- les frottis non satisfaisants ne permettant pas une évaluation.

**> Les frottis satisfaisants permettant une évaluation répondent à tous les critères suivants :**

- un étiquetage approprié et une identification des prélèvements ;
- une information clinique pertinente ;
- une quantité suffisante de cellules malpighiennes parfaitement conservées et visibles couvrant plus de 10 % de la surface des lames ;

- la présence d'éléments de la zone de jonction pavimonto-cylindrique (chez les femmes n'ayant pas subi une intervention enlevant le col utérin).

Ces éléments doivent être identifiés, comme au minimum 2 groupes de cellules de type endocervical bien conservées ou de cellules de type endocervical métaplasiques. Ces groupes comptent 5 cellules au minimum.

Ce critère ne s'applique pas pour les frottis post-ménopausiques très atrophiques où il est impossible de distinguer les cellules endocervicales ou métaplasiques des cellules parabasales.

**> Les frottis satisfaisants permettant une évaluation limitée correspondent à l'un ou l'autre ou à l'association des critères suivants :**

- absence d'information clinique pertinente concernant la patiente (au minimum l'âge, la date des dernières menstruations et toute autre information appropriée) ;
- toute situation où 50 à 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions, des contaminations ou un artefact de fixation ;
- l'absence d'éléments de la zone de jonction pavimonto-cylindrique.

Ces frottis permettent de donner des informations utiles mais

## mots-clés

Frottis satisfaisant - Frottis conventionnel - En milieu liquide - Classification Bethesda

leur interprétation peut être erronée. Ils ne nécessitent pas obligatoirement la répétition du frottis. Celle-ci est soumise à l'appréciation du clinicien en fonction de ses constatations cliniques : localisation de la zone de jonction, âge, grossesse, thérapeutiques antérieures et en général toute condition rendant difficile l'obtention d'un échantillon cellulaire endocervical.

**> Les frottis non satisfaisants ne permettant pas une évaluation correspondent à l'un ou l'autre ou à l'association des critères suivants :**

- absence d'identification des patientes correspondant au prélèvement et/ou de fiche de renseignement ;
- lame cassée irréparable ;
- couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes ;
- toute situation où plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou un artefact de fixation.

De tels frottis ne permettent aucune conclusion diagnostique sauf dans le cas où la présence de cellules anormales est constatée.

Ces critères précis n'ont pas été repris dans les dernières recommandations. En effet, les recommandations de 2002 <sup>(2)</sup> reprennent les deux premiers chapitres de la révision du système Bethesda de 2001 <sup>(3)</sup>. Elles reprennent la plupart de ces éléments par le biais d'un cahier des charges pour le compte-rendu qui doit indiquer :

**Type de prélèvement**

Le pathologiste doit préciser s'il s'agit :

- d'un frottis conventionnel
- d'une préparation en milieu liquide (frottis en milieu liquide)
- d'une autre méthode.

**Qualité du prélèvement**

Le pathologiste doit renseigner la qualité du prélèvement :

- Satisfaisant (décrire la présence ou l'absence d'éléments de la zone de transformation ou glandulaires endocervicaux et de tout autre indicateur de qualité, tels que la présence de sang ou d'inflammation masquant partiellement les cellules, etc.)
- Non satisfaisant (préciser la raison)
- Échantillon rejeté, non technique (préciser la raison)
- Échantillon technique et interprété, mais insuffisant pour une évaluation des anomalies épithéliales, à cause de (préciser la raison)

La classe intermédiaire a donc disparu de la nouvelle classification. Les frottis non satisfaisants le sont essentiellement du fait d'une cellularité trop faible, de la présence d'hématies ou de globules blancs en trop grand nombre et qui gênent l'interprétation.

**Les critères proposés par le système de Bethesda pour définir un frottis non interprétable devraient être appliqués par tous les pathologistes. Le jugement d'un frottis non interprétable est suffisamment fiable d'un pathologiste à l'autre.**

**L'absence de cellules de type endocervical doit être signalée dans le compte rendu, mais ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité. Le clinicien reste le seul juge de la nécessité de répéter le frottis.**

## Conduite à tenir

Il n'existe pas de recommandations françaises pour la conduite à tenir en cas de frottis non satisfaisants. Par contre, l'*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) a établi des recommandations <sup>(4)</sup>.

**> Frottis non satisfaisant**

Un frottis non satisfaisant doit être contrôlé entre 2 et 4 mois selon l'ASCCP. Si le frottis est non satisfaisant du fait d'une inflammation et qu'un agent infectieux a été mis en évidence, il convient d'envisager un traitement spécifique avant de recommencer le frottis. Dans le cas où le frottis est non satisfaisant de façon répétée, une évaluation clinique complémentaire (colposcopie, biopsie) doit être discutée.

**> Absence d'éléments de la zone de transformation ou glandulaires endo-cervicaux**

La recommandation de l'ASCCP est de réaliser un frottis de contrôle à 12 mois. Un frottis de contrôle à 6 mois doit être répété dans certaines situations : antécédent de frottis pathologique (ASCUS ou plus sévère) sauf si 3 frottis normaux ont été obtenus depuis (dont au moins 1 contenait des éléments de la zone de transformation ou glandulaires endocervicaux) ; antécédent de frottis avec des anomalies glandulaires inexpliquées ; un test HPV positif dans l'année précédente ; l'impossibilité pour le clinicien de visualiser ou prélever la jonction endo-cervicale ; immunosuppression ; participation antérieure au dépistage insuffisante.

**> Frottis dont la qualité est altérée par la présence de sang ou d'inflammation masquant partiellement les cellules**

Les mêmes recommandations s'appliquent avec une indication supplémentaire de contrôle à 6 mois : présence de sang ou d'inflammation gênant l'interprétation sur le/les frottis précédents

	Bas-Rhin	Haut-Rhin	Isère	Martinique	
				Dépistage individuel	Dépistage organisé
Nombre total de frottis de dépistage	N=204 328	N=133 626	N=25 420	N=48 252	N=15 957
Pourcentage de frottis non satisfaisants	0,50%	0,30%	0,20%	1,50%	1,90%
Nombre de frottis de dépistage non satisfaisants pour l'évaluation	n=1101	n=368	n=58	n=714	n=304

Tableau 1 : Pourcentage de frottis non satisfaisants dans les départements où le dépistage est organisé<sup>(6)</sup>



## Comment améliorer la qualité des frottis

### ■ Les conditions de réalisation

Il convient tout d'abord de réaliser le frottis dans des conditions optimales et donc de respecter un certain nombre de recommandations :

- le frottis doit être effectué à distance des rapports sexuels (48 heures), en dehors des règles, de toute thérapeutique locale ou d'infection et éventuellement après traitement oestrogénique chez la femme ménopausée ;
- il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis et d'utiliser un lubrifiant ;
- le col doit être correctement exposé à l'aide d'un spéculum avant de faire le frottis ;
- le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe et l'endocol.

### ■ La technique

Pour le frottis conventionnel, il est recommandé d'utiliser une spatule d'Ayre associée à une brosse ou à un porte-coton, ou un Cervex Brush® ou une spatule d'Ayre modifiée qui permettent de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. Le matériel prélevé est étalé de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement.

Pour le frottis en phase liquide, le prélèvement des cellules du col de l'utérus s'effectue avec une brosse de la même manière que dans le frottis conventionnel. Celle-ci, portant le matériel cellulaire, est plongée dans un récipient contenant un milieu de transport liquide. Ce récipient est envoyé vers un laboratoire équipé pour la cytologie mono-couche. Le Cervex-Brush® était généralement l'appareil recommandé pour prélever l'échantillon car la tête est amovible, néanmoins, il n'est en réalité pas nécessaire de déposer la tête de la brosse dans le flacon.

Le prélèvement est donc immédiatement incorporé au milieu liquide fixatif. Le mélange est acheminé au laboratoire qui préparera la lame. La préparation en phase liquide a recours à des instruments de prélèvement, des fixatifs et des dispositifs de préparation exclusifs.



## Quelles sont ou doivent être les mesures prises du côté du laboratoire ?

### > L'utilisation de la classification Bethesda

L'utilisation de la classification Bethesda n'est pas encore systématique<sup>(6)</sup>. Un effort doit à l'évidence être fait dans ce sens car seule une uniformité du rendu des résultats peut permettre une prise en charge adaptée et homogène des femmes à l'heure où les frottis sont de plus en plus réalisés par les médecins généralistes.

### > L'assurance qualité des laboratoires

Si le moyen idéal de contrôler la qualité des frottis serait de relire l'intégralité ou une majorité de frottis en comparant l'interprétation de plusieurs observateurs ou en corrélant les résultats du frottis à une biopsie, ce principe n'est pas applicable en routine tout d'abord par les moyens que cela imposerait et puis parce que les femmes ayant un frottis normal n'ont pas de suivi histologique.

### > Le pourcentage de frottis de qualité « non satisfaisants pour l'évaluation » (Bethesda 2001) : marqueur indirect

Le pourcentage de frottis non satisfaisants pour l'évaluation mesure la proportion de frottis qui nécessitent d'être refaits. Cet indicateur indirect de la qualité du prélèvement ne dépend pas de l'âge de la patiente. Ce pourcentage ne devrait pas dépasser 2 % en France, selon le groupe technique national.



Le **tableau 1** montre une très bonne qualité de prélèvement en France, tous les départements ayant un pourcentage de frottis non satisfaisants inférieur à 2 % <sup>(6)</sup>. En métropole, cet indicateur est même inférieur ou égal à 0,5 %.

Il s'agit aujourd'hui du « marqueur » le plus simple. Une évaluation individuelle ou mieux une évaluation du couple préleveur/laboratoire pourrait être discutée dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles.

### > Autres mesures possibles

Le *Clinical Laboratory Improvement Amendments* recommande donc une relecture de 10 % des frottis pris au hasard <sup>(7)</sup>. La relecture rapide de l'ensemble des frottis et la relecture ciblée d'une population à risque (antécédents de frottis anormaux, séropositives, ayant une maladie sexuel-

lement transmissible) seraient probablement plus efficaces pour détecter les faux-négatifs de la lecture cytologique <sup>(8)</sup>. D'autres méthodes ont été préconisées pour détecter les faux-négatifs de manière rétrospective comme la relecture des antécédents à l'apparition d'une anomalie sur un frottis ou sur une biopsie sous colposcopie. Les frottis anormaux peuvent aussi être relus systématiquement par un pathologiste. Dans cette situation, les faux-positifs sont identifiables car ils entraînent des explorations complémentaires et une corrélation cytologie histologie. De même, les taux de frottis anormaux entre les structures peuvent aussi être comparés, à condition que la valeur prédictive positive soit également connue. Malheureusement, il n'existe pas en France de contrôle obligatoire des résultats de la lecture des frottis ni d'évaluation quant à la prise en charge des anomalies dépistées. Les initiatives dans ce sens doivent être encouragées.

### Conduite à tenir en cas de frottis peu informatif ou non satisfaisant selon l'American Society for Colposcopy and Cervical Pathology :

#### > Frottis non satisfaisant

Frottis de contrôle entre 2 et 4 mois  
Traitement anti-infectieux spécifique  
Colposcopie si les frottis de contrôles restent non satisfaisants

#### > Absence d'éléments de la zone de transformation ou glandulaires endocervicaux

Frottis de contrôle à 12 mois.  
Frottis de contrôle à 6 mois dans certaines situations :

- Antécédent de frottis pathologique (ASCUS ou plus sévère) sauf si 3 frottis normaux ont été obtenus depuis (dont au moins 1 contenait des éléments de

la zone de transformation ou glandulaires endocervicaux.

- Antécédent de frottis avec des anomalies glandulaires inexpliquées
- Un test HPV positif dans l'année précédente
- L'impossibilité pour le clinicien de visualiser ou prélever la jonction endocervicale
- Immunosuppression
- Participation antérieure au dépistage insuffisante
- Présence de sang ou d'inflammation gênant l'interprétation sur le/les frottis précédents

#### > Frottis dont la qualité est altérée par la présence de sang ou d'inflammation masquant partiellement les cellules

Frottis de contrôle à 12 mois.

Frottis de contrôle à 6 mois dans certaines situations :

- Antécédent de frottis pathologique (ASCUS ou plus sévère) sauf si 3 frottis normaux ont été obtenus depuis (dont au moins 1 contenait des éléments de la zone de transformation ou glandulaires endocervicaux.
- Antécédent de frottis avec des anomalies glandulaires inexpliquées
- Un test HPV positif dans l'année précédente
- L'impossibilité pour le clinicien de visualiser ou prélever la jonction endocervicale
- Immunosuppression
- Participation antérieure au dépistage insuffisante
- Présence de sang ou d'inflammation gênant l'interprétation sur le/les frottis précédents ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1) ANAES. Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999 ; 28 : 310-8.
- 2) ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis/final/fiche/de/synth/350se/2006/11/20/19/46/10/585.pdf>
- 3) Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 ; 287 : 2114-9.
- 4) Davey DD, Austin RM, Birdsong G, Buck HW, Cox JT, Darragh TM, Elgert PA, Hanson V, Henry MR, Waldman J. ASCCP Patient Management Guidelines: Pap Test Specimen Adequacy and Quality Indicators. *J Low Genit Tract Dis* 2002 ; 6 : 195-199.
- 5) Cochand-Priollet B, Zioli M; Commission "frottis cervico-utérins" de l'AFAQAP, Cartier I, Dubois A, Michiels-Marzais D, Müller J, Picot R, Tartar MD, Vacher-Lavenu MC, Vincent S. Le point sur le Système de Bethesda 2001. *Ann Pathol* 2006 ; 26 : 382-8.
- 6) Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Evaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes". <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/uterus/col/uterus.pdf>
- 7) Renshaw AA. Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't, and why? *Clin Lab Med* 2003 ; 23 : 695-708.
- 8) Bergeron C. HPV et cancer : classification des lésions. *RFL - Revue francophone des laboratoires* 2008 ; 38 : 43-50.

# Frottis anormal et grossesse

S. URRUTIAGUER, J. GONDROY

Centre de Gynécologie Obstétrique, CHU Amiens

**L**e dépistage du cancer du col utérin a permis en 20 ans de réduire de plus de 30 % l'incidence et de diviser par deux la mortalité induite par ce cancer.

Malgré la pratique importante du dépistage individuel, le cancer invasif du col utérin n'a pas disparu en France. En 2004, 6 111 787 frottis ont été réalisés couvrant presque 60 % de la population. L'histoire cytologique des cancers du col utérin montre que 70 % d'entre eux s'observent chez des patientes jamais ou mal dépistées<sup>[1-2]</sup>.

La grossesse constitue un moment privilégié pour le dépistage cytologique.



## Particularités cytologiques de la grossesse

L'imprégnation hormonale pendant la grossesse entraîne des modifications cytologiques notables. Deux aspects sont spécifiques de la grossesse : les cellules naviculaires et les atypies d'Aria Stella.

**Les cellules naviculaires** correspondent à une variante morphologique des cellules malpighiennes de l'exocol. Elles sont considérées par les cytologistes comme un marqueur de l'état de grossesse et ne posent en pratique pas de problème diagnostique (*Figure 1*).

**Les atypies d'Aria Stella** correspondent à des anomalies cyto-nucléaires des glandes endométriales voire endocervicales qui peuvent prendre un aspect pseudo-tumoral. Le diagnostic différentiel avec des atypies des cellules glandulaires peut être difficile pour le cytologiste.

## mots-clés

Frottis - Grossesse - Cancer - Col utérin

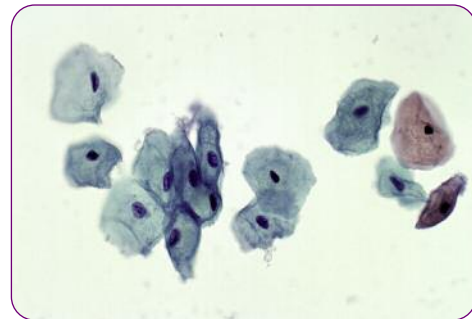


Figure 1 : Cellules naviculaires



## Performance de la cytologie pendant la grossesse

Le taux d'anomalies cytologiques pendant la grossesse est estimé selon les études entre 1 et 8 %. Ce taux semble identique à celui observé en dehors de la grossesse (5 %) avec une prédominance de lésions de bas grade<sup>[3]</sup>. L'incidence des lésions précancéreuses est estimée pendant la grossesse à environ 1%.

Les modifications stromales et des glandes endométriales amènent le cytologiste à surestimer les lésions. On constate ainsi plus de frottis ASC et d'atypies des cellules glandulaires pendant la grossesse.

Cette tendance à la surestimation lésionnelle a conduit certains auteurs à mettre en doute la performance de la cytologie pendant la grossesse.

En réalité la sensibilité du frottis est identique à celle observée en dehors de la grossesse. Elle varie selon les séries de 58 à 86 %<sup>[4-7]</sup>.

La cytologie reste donc un bon outil diagnostique avec une concordance cyto-histologique acceptable.



Auteurs	n	Bénin (%)	CIN 1 (%)	CIN2-3 (%)	Cancer (%)
Kaminsky [4]	2415	-	-	-	<b>1.2</b>
Woodrow [9]	161	55.3	24.8	19.9	0
Economos [5]	85	30.5	55.3	14.1	<b>1.1</b>
Michael [6]	83	40.6	50	9.4	0
Palle [10]	68	57.3	14.7	27.9	0
Broderick[11]	58	51.7	26.7	4.4	<b>2.2</b>

**Tableau 1 :** Résultats histologiques après un frottis ASC-US chez la femme enceinte

L'exploration des anomalies cytologiques en cours de grossesse, quel que soit le degré de sévérité est un impératif. L'obtention d'une histologie va permettre d'adapter la prise en charge. Le plus souvent, même en cas de lésions précancéreuses type CIN2-3, une surveillance sera possible pendant la grossesse. Rarement, un traitement s'imposera en cours de grossesse s'il existe un processus infiltrant.

Même si l'évaluation d'un frottis ASC-US va révéler le plus souvent une lésion de bas grade, on retrouve dans la littérature 1 à 2 % de cancers sous-jacents (**Tableau 1**).

L'évaluation des frottis ASC-H est peu documentée pendant la grossesse.

Son interprétation est difficile pour le cytologiste du fait des modifications induites par la grossesse. La probabilité de mettre en évidence une lésion de CIN 2-3 sous-jacente, serait moins fréquente pendant la grossesse<sup>[12]</sup>.

Les atypies des cellules glandulaires restent rares (0,26% des cas) pendant la grossesse et recouvrent des lésions épithéliales squameuses dans 30% des cas<sup>[13]</sup>.



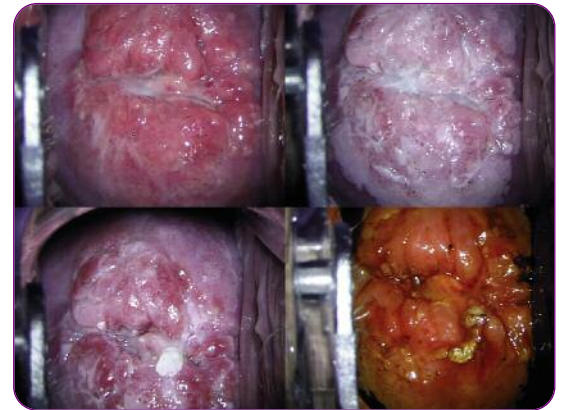
## Exploration des anomalies cytologiques

### ■ La colposcopie

La colposcopie reste l'examen de référence dans l'exploration des anomalies cytologiques pendant la grossesse.

Cet examen serait facilité par l'éversion gravidique mais sa pratique est difficile du fait des modifications cervicales (**Figure 2**).

Elle doit être réalisée par des opérateurs entraînés d'autant plus lorsqu'elle est réalisée au deuxième ou troisième trimestre. Son corollaire, la biopsie, va permettre d'affiner la correspondance colpo-histologique avec un taux de complication faible. Ainsi, une bonne correspondance cyto-colpo-histologique



**Figure 2 :** Examen colposcopique d'une patiente enceinte présentant une lésion de CIN3.

Noter le volume important de la lésion. L'exposition du col et le suivi de la zone de jonction est rendu difficile par l'œdème cervical.

permet le suivi des lésions pendant la grossesse, avec un niveau de sécurité satisfaisant.

### ■ Test HPV

Le triage des frottis ASC-US par la réalisation d'un test HPV est une des trois options recommandée par l'ANAES<sup>[14]</sup>. Cette pratique n'a jamais été évaluée précisément en cours de grossesse. La forte prévalence de l'HPV dans cette population de femmes jeunes en limite l'utilisation et se traduit par une très faible valeur prédictive positive du test dans le diagnostic des lésions précancéreuses<sup>[15]</sup>.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a aucune indication à la pratique du test HPV pendant la grossesse.

Il existe probablement une place pour le typage HPV chez ces patientes mais son intérêt est discuté dans la littérature.



## Conclusion

Il faut insister sur la nécessité de pratiquer un frottis lors de la première visite prénatale, quel que soit le terme et probablement l'inscrire au tableau des examens obligatoires de la déclaration.

Toutes les anomalies cytologiques survenant au cours de la grossesse doivent être référées en colposcopie. La pierre angulaire de l'évaluation colposcopique est la recherche d'un contingent infiltrant qui motivera un traitement en cours de grossesse.

L'état grévise rend l'examen colposcopique difficile et nécessite de ce fait une expertise.

La colposcopie reste cependant un examen fiable et dès lors qu'il existe une bonne correspondance colpo-histologique il est possible d'instaurer une surveillance des lésions avec une sécurité satisfaisante pendant la grossesse. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Mubiyi N, Bogaert E, Boman F et coll. Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. *Gynécol Obstét Fertil*, 2002 ; 30 : 210-217.
2. Boulanger JC, Fauvet R., Urrutiaguer S et coll. Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en 2006. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007 ; 35 : 764-771.
3. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B et coll. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 2004 ; 102 : 228-232.
4. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J et coll. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1995 ; 62 : 31-36.
5. Economos K, Perez V, Delke I et coll. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Gynecol Oncol* 1991 ; 42 : 68-73.
6. Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1997 ; 17 : p. 99-107.
7. Kashimura M, Matsura Y, Shinohara M et coll. Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy: a preliminary report. *Acta Cytol* 1991 ; 35 : 100-104.
8. Kaminski PF, Lyon DS, Sorosky JI et coll. Significance of atypical cervical cytology in pregnancy. *Am J Perinatol* 1992 ; 9 : 340-343.
9. Woodrow N, Permezel M, Butterfield L et coll. Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1998 ; 38 : 161-165.
10. Palle C, Bangsbo S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasm in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 306-310.
11. Broderik D, Matityahu D, Dudhbbhai M et coll. Histologic and colposcopic correlates of ASCUS pap smear in pregnancy. *J Lower Genital Tract Dis* 2002 ; 6 : 116-119.
12. K Onuma, Saad RS, Amal Kanbour-Shakir et coll. Clinical Implications of the Diagnosis "Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion" in Pregnant Women. *Cancer Cytopathology*, 2006 ; 108 : 282-287.
13. Chieng DC, Elgert P, Cangiarella JF et coll. Significance of AGUS Papsmears in pregnant and postpartum women. 2001 ; 45 : 294-299.
14. ANAES, Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal : Actualisation 2002.
15. Arena S, Marconi M, Ubertosì M et coll. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol*. 2002 ; 54 : 225-237.

## Papillomavirus : faut-il vacciner les garçons ?

FRANÇOIS DENIS, SÉBASTIEN HANTZ

Service de biologie médicale, hôpital Dupuytren, Limoges

**B**ien avant la vaccination papillomavirus, la question de la vaccination unisexe ou ciblant garçons et filles s'est posée. Ainsi, avant de recommander la vaccination rougeole-oreillons-rubéole pour tout le monde, on avait préconisé la vaccination oreillons pour les seuls garçons afin de leur éviter des conséquences telles qu'orchite et stérilité... et la vaccination rubéole pour les filles pour prévenir à l'âge de la procréation une primo infection à l'origine de malformations congénitales.

L'échec de cette vaccination ciblée (faible taux de couverture, message sélectif difficile à faire passer) et le développement d'un vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole (ROR) ont fait recommander cette vaccination généralisée aux deux sexes avec un taux de couverture vaccinale supérieur à 90%, mais encore insuffisant.

Avant d'aborder le cas particulier de la vaccination spécifique aux papillomavirus, nous envisagerons plusieurs éléments plaidant en faveur de la vaccination des deux sexes. Parmi les avantages de la vaccination garçons et filles, on peut citer :

- Efficacité stratégique et simplification du message (ex. rougeole-oreillons-rubéole).
- Effet « troupeau » (*herd immunity*), la vaccination des deux sexes diminue la masse des sujets non immuns donc transmetteurs potentiels et par conséquent la masse des virus circulants. Ainsi, l'exposition au virus est moins fréquente et même les non-vaccinés se trouvent moins exposés.
- Bénéfice pour le vacciné appartenant à l'autre sexe, même s'il est moins concerné par les conséquences de l'infection.

Quelques données préliminaires doivent être rappelées concernant les infections à papillomavirus. Ainsi, les garçons comme les filles sont concernés par les condylomes anogénitaux.

En dehors des cancers à papillomavirus strictement féminins (du col, vaginal, vulvaire), différents cancers à papillomavirus concernent les hommes comme les femmes tel le cancer anal dû dans 90% des cas à des papillomavirus avec une place importante occupée par l'HPV 16 (HPV 16 + HPV 18 ≈ 92%). Rappelons que le **cancer anal** est fréquent, qu'il est en progression et concerne les 2 sexes (incidence 7 et 9 pour un million respectivement chez les hommes et les femmes). Dans le cancer du pénis, les HPV seraient en cause dans 40% des cas dus à 63% aux HPV 16 et 18. Dans le domaine ORL, cette famille de virus serait responsable de 5 à 25% des cancers (prévalence variant selon la localisation anatomique de la lésion) avec une place importante pour le HPV 16 (plus de 80% des cas).

L'efficacité du vaccin dans le cancer anal n'a pas encore été démontrée chez les femmes, mais vu les similitudes entre muqueuses génitales et anales, on peut espérer que l'actuel vaccin sera efficace dans cette prévention et que ce sera un « bonus » offert pour les vaccins actuels.

Nous avons jusqu'alors évoqué seulement les pathologies chez les immunocompétents, or il existe une forte demande de vaccin chez les immunodéprimés des deux sexes pour lesquels la fréquence et la gravité des pathologies induites et des cancers sont amplifiées considérablement ; aussi, le risque de cancer anal est multiplié pour les séropositifs par 7 chez les femmes et par 38 chez les hommes.

### mots-clés

Papillomavirus - Garçon - Vaccin - Cancer - Coût



Figure 1 : Pénis : PIN 3



Figure 2 : Vulve:  
Cancer invasif

Après ces généralités, réfléchissons à la faisabilité et à l'intérêt de la vaccination des garçons contre les papillomavirus. Tout d'abord, on peut être rassuré quant à l'immunogénicité et à la tolérance du vaccin chez les garçons ; elle est très satisfaisante à la lumière des essais dont les résultats sont actuellement disponibles.

Abordons maintenant le possible mode d'action du vaccin chez les garçons.

Si on retient que le mode d'action principal repose sur la transudation des anticorps sériques vers la surface des muqueuses génitales afin d'y neutraliser le virus, on doit reconnaître que l'on sait en fait peu de choses sur la transudation à travers la muqueuse du gland, du fourreau, du prépuce... Comment se fait la transudation chez les sujets circoncis, autant de questions mécanistiques non résolues.

Par contre, on peut penser que le sang parvenant aux micro-lésions amène les anticorps neutralisants au contact des virus qui pénétreraient chez l'homme à la faveur d'effractions muqueuses.

Rappelons que si la transudation constitue chez les femmes le mode majeur de protection conféré avec arrivée des anticorps au niveau du mucus (vagin, zone de jonction), ce n'est sûrement pas le seul mode d'action car il ne saurait expliquer l'efficacité du vaccin tétravalent dans la prévention des condylomes externes et lésions précancéreuses et cancéreuses vulvaires... On peut donc espérer que, chez les garçons, des mécanismes d'action pas seulement liés à une transudation muqueuse entrent en jeu ; l'immunité à médiation cellulaire joue certainement un rôle protecteur.

Des études en cours doivent montrer si la vaccination des garçons est efficace.

Si on examine les autres arguments en faveur d'une vaccination des garçons :

- **Efficacité stratégique et simplification du message** : outre l'exemple ROR montrant l'avantage de la vaccination pour tous, dans le cas particulier des papillomavirus, il s'agit, rappelons le, d'une infection sexuellement transmissible (IST) où les garçons ne sont pas des acteurs passifs ; les jeunes filles ne doivent pas être stigmatisées, culpabilisées, garçons et filles étant concernés. La prévention des IST comme la contraception devrait être l'affaire de tous et une vaccination des deux sexes permettrait de mieux faire passer les messages.

- **Effet « troupeau »**. Dans le contexte de la prévention des IST, il est évident que si on vaccine garçons et filles, la population vectrice des virus diminuera, ainsi que l'exposition des vaccinés et des non-vaccinés, y compris pour les populations n'entrant pas dans les recommandations nationales ou dans l'AMM.

- **Bénéfice pour les garçons vaccinés**. Le sexe masculin est concerné par les condylomes qui sont dus aux mêmes génotypes que chez les femmes (HPV 6 et 11) ; cette pathologie est fréquente (plus de 100.000 cas de condylomes traités/an chez les hommes en France) et les échecs thérapeutiques sont fréquents. De plus, on peut espérer une certaine efficacité dans la prévention pour le sexe masculin d'un certain nombre de cancers de l'anus, du pénis voire ORL.

En dehors de ces aspects cliniques et stratégiques, il faut également prendre en compte **les coûts induits par une vaccination concernant les deux sexes**.

Le surcoût de la vaccination des deux sexes peut être évalué diversement, soit en prenant seulement en compte l'impact indirect de la vaccination des garçons sur la réduction des infections des femmes incluant les condylomes voire des seules lésions précancéreuses et cancers du col ; soit en prenant en compte d'autres paramètres tel l'effet troupeau, soit enfin en considérant aussi le bénéfice attendu dans la prévention d'autres cancers à papillomavirus chez les femmes et les pathologies à papillomavirus chez les garçons.

Sans entrer dans des détails techniques de compréhension difficile pour les non-spécialistes en épidémiologie, disons que des simulations ont été faites portant notamment sur le coût efficacité dans la prévention des cancers du col (HPV 16 et HPV 18) en terme de QALY (*quality-adjusted life year*) montrant un coût 30 fois plus élevé en vaccinant les filles seules versus garçons et filles (*Emerg. Inf. Dis.* 2004, 10 : 1915-23). Par ailleurs, pour les seules filles, le coût estimé en QALY va du simple au double avec le vaccin quadrivalent selon que l'on tient compte ou non de l'effet troupeau... (*Emerg. Inf. Dis.* 2008, 14 : 244-51) et d'un effet attendu sur des cancers autres que ceux du col.

Enfin n'oublions pas qu'une vaccination limitée aux femmes peut dans certains pays en voie de développement être vécue comme une volonté de stérilisation, « la limitation de la vaccination aux seules femmes en âge reproductif a suscité d'emblée doutes et interrogations. La vaccination d'habitude s'adresse indifféremment aux deux sexes et elle n'est pas corrélée à l'activité sexuelle et reproductive » (*Med. Mal. Inf.* 2003, 33 : 564-69).

A ce jour la quasi-totalité des pays (Autriche excepté) a opté pour une vaccination des seules jeunes filles ou jeunes femmes.... On sait déjà que le vaccin papillomavirus est bien toléré et immunogène chez les garçons, son efficacité est en cours d'évaluation, mais n'a pas encore été démontrée à ce jour pour eux.

Il y a fort à parier que dans le futur on verra cette vaccination proposée pour les deux sexes (sous réserve de démonstration d'une efficacité chez les garçons) : cette vaccination sera-t-elle préconisée pour prévenir condylomes, cancer anal..., et/ou pour interrompre la chaîne de transmission ? On ne peut le dire actuellement. Le vaccin sera-t-il recommandé pour tous ou pour des populations ciblées, immunocompétents et/ou

immunodéprimés... (homosexuels ? hétérosexuels les plus à risque ?) on ne peut le dire à ce jour. Mais, l'efficacité du vaccin dans la prévention des condylomes chez les hommes, du cancer anal dans les deux sexes constitueront les premiers éléments qui devraient faire évoluer ces vaccins de l'étape unisexe vers l'étape tous sexes confondus... Ce qui serait logique pour une IST extrêmement fréquente.

Mais, il est évident qu'une vaccination conseillée et remboursée pour les deux sexes devrait être assortie d'un abaissement notable du coût de la vaccination avec un coût/bénéfice clairement en faveur de l'option vaccinale. ■

#### Dernière minute :

La Food and Drug Administration américaine a émis le 19/10/2009 un avis favorable pour Gardasil dans l'indication "prévention des condylomes acuminés liés aux papillomavirus des types 6 et 11 chez les hommes et les garçons âgés de 9 à 26 ans

Conflits d'intérêts : aucun

# Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an.

Réflexions en Gynécologie-Obstétrique

► Déductible de vos frais professionnels



<b>Médecin</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
<b>Sage femme, Infirmière...</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 70 €
<b>Interne/Étudiant</b> (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
<b>Etranger</b> (Dom-Tom inclus) et/ou <b>Institution</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....  
.....  
.....

Email : .....

#### Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

## Créditez votre FMC : Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

**Bulletin à retourner à :**  
JBH Santé,  
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS  
Une facture justificative vous sera adressée



# Mesure de la clarté nucale au premier trimestre de la grossesse

JONATHAN ROSENBLATT, JEAN-LOUIS BÉNIFLA,  
JEAN-MARIE JOUANNIC

Centre pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de l'Est Parisien.  
Service de Gynécologie-Obstétrique  
Hôpital Trousseau, APHP, Paris 6

## Mesure de la clarté nucale au premier trimestre de la grossesse

L'échographie du premier trimestre de la grossesse fait partie des trois échographies obstétricales recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS). Elle a pour objectifs d'obtenir une datation fiable de la grossesse, la mesure de la clarté nucale dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 et le dépistage des malformations majeures accessibles au diagnostic échographique en fin de 1<sup>er</sup> trimestre.

Cette échographie est essentielle pour la suite de la grossesse : la datation à partir de la longueur crano-caudale (LCC) est réalisée au mieux pendant une période correspondant à la fenêtre de temps pendant laquelle la clarté nucale doit être mesurée, soit entre 45 et 84 mm de LCC, ce qui correspond à une fourchette de 11SA à 13SA+6 jours. La LCC permet une datation à +/- 4 jours. Il s'agit du critère le plus pertinent parmi les différents moyens de dater la grossesse et doit à l'heure actuelle représenter le standard pour la datation. La clarté nucale correspond à un espace sous cutané anéchogène en échographie, présent à l'état normal chez tous les fœtus. Cet espace peut être mesuré en échographie au premier trimestre de la grossesse. Des tables sont disponibles permettant de placer la clarté nucale mesurée sur une échelle



**Figure :** Mesure de la clarté nucale à 12 SA : coupe sagittale stricte montrant les repères anatomiques : os propres du nez, palais osseux et diencéphale (d) en arrière. Les calipers sont placés de manière à mesurer la totalité de la clarté nucale.

de percentiles en fonction de la LCC. Lorsque la clarté nucale est supérieure au 95<sup>e</sup> percentile, on parle d'hyperclarté nucale. Lorsque des logettes sont mises en évidence, correspondant à des cloisons intrakystiques, on parle d'hygroma cervical. La mesure de la clarté nucale doit être systématiquement réalisée lorsque le terme (c'est à dire la LCC) le permet. Elle doit être effectuée selon une méthodologie simple mais rigoureuse, permettant son utilisation dans le calcul de risque de trisomie 21.

## Méthode de mesure de la clarté nucale

Dans la fenêtre de 11 à 13 SA + 6 jours, la clarté nucale se mesure sur une coupe strictement sagittale (profil) du fœtus (**Figure**). Sur cette coupe, les os propres du nez sont visibles, avec en avant la pointe du nez, et sur un plan antéro-postérieur le palais osseux sous la forme d'un rectangle hyperéchogène, avec la mandibule en regard, et en arrière, le diencéphale. La peau fœtale en regard de la nuque est, au mieux, perpendi-

Critères majeurs (2 points)	Critères mineurs (1 point)
Coupe sagittale stricte	Zoom suffisant
Visualisation de la peau jusqu'à l'abdomen	Position neutre de la tête
Calipers en bonne place	Visibilité de l'amnios

Tableau : Score d'Herman

culaire au faisceau ultrasonore, permettant une meilleure distinction des interfaces. La visualisation de l'arcade zygomatique ou du maxillaire supérieur signe une coupe parasagittale, de même la visualisation d'un ventricule cérébral indique que la tête fœtale est déviée de quelques degrés par rapport à l'axe sagittal.

Le score d'Herman permet d'évaluer de façon qualitative la mesure de la clarté nucale. Le cliché est coté de 0 à 9 (**Tableau**). La mesure de la clarté nucale est considérée comme valide si le score est supérieur ou égal à 7.

Six critères sont analysés : trois critères majeurs cotés sur 2 points et trois critères mineurs cotés sur 1 point. La mesure doit être effectuée sur une coupe sagittale stricte du fœtus (2 points). La peau fœtale en regard de la nuque doit être suivie jusqu'à l'abdomen (2 points). Les calipers doivent être positionnés de façon à mesurer la totalité de la clarté nucale afin de ne pas la sous-estimer (2 points). Il est recommandé de placer le caliper de sorte que la partie horizontale se confonde avec l'interface cutanée en externe et la ligne bordante en interne. L'image doit être zoomée afin que le haut du thorax et la tête fœtale occupent 75 % de l'image (1 point). L'agrandissement permet de réaliser un placement plus adapté des calipers. La tête fœtale doit avoir une position neutre (1 point) : en effet, en hyperextension, la mesure de la clarté nucale serait surestimée et au contraire sous-estimée en hyperflexion. Enfin, l'amnios, souvent non accolé au cœlome, doit être visualisé pendant l'échographie pour éviter de mesurer l'espace entre

l'interface cutané et l'amnios qui pourrait être pris par erreur pour la clarté nucale. Sa visualisation sur le cliché (1 point) est un garant de la mesure effective de la clarté nucale.

A la fin de l'échographie, la qualité du cliché peut être évaluée par le score d'Herman. Un cliché valide (Herman > 6) est utilisable pour le calcul de risque de trisomie 21.

Si un des critères n'est pas strictement rempli, il est coté à zéro point (par exemple si la coupe n'est pas strictement sagittale, le score est de 0/2 pour cet item; Il n'est pas possible de fractionner les scores pour chaque item).

Plusieurs logiciels de calcul, validés par la FMF (Fetal Medicine Foundation<sup>[1]</sup>) ou le CFEF (Collège Français d'Echographie Fœtale, [www.cfef.org](http://www.cfef.org)), permettent de réaliser un calcul de risque intégrant l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale et les marqueurs sériques maternels du 2<sup>ème</sup> trimestre. Cette politique permet le dépistage de plus de 80% des trisomies 21 en prénatal pour un taux d'amniocentèse voisin de 5%, soit un taux de dépistage bien supérieur à l'âge gestationnel seul (environ 30 %), les marqueurs sériques seuls (environ 60%), ou la mesure de la clarté nucale seule (environ 75%)<sup>[2]</sup>.

Le dépistage séquentiel tel qu'il est encore actuellement pratiqué en France évalue le risque de trisomie 21 dans un premier temps sur l'âge maternel seul puis sur la valeur de la nuque, et enfin sur les marqueurs sériques maternels du 2<sup>ème</sup> trimestre. Cette politique est

responsable d'un nombre plus important d'amniocentèses (jusqu'à 15% de taux de prélèvements dans certaines populations). Il en résulte un plus grand nombre de fausses couches liées au geste, pour des fœtus à caryotype normal.

L'attitude à préconiser actuellement est donc la réalisation systématique du risque intégré. Cette pratique nécessite l'obtention de clichés de clarté nucale dits interprétables, comme le recommande la HAS, c'est-à-dire avec un score d'Herman jamais inférieur à 6. C'est ainsi que la présentation de clichés de nuques valides permet dans de nombreuses situations de s'affranchir de la réalisation systématique d'une amniocentèse pour marqueurs sériques plaçant une patiente dans le groupe à risque accru.

## ● ● ● ● ● Contrôle qualité des clichés de clarté nucale

Les échographistes certifiés par la FMF ou le CFEF s'engagent dans une procédure de contrôle qualité qui peut reposer sur une évaluation régulière à la fois qualitative (soumission de clichés pour évaluation de la qualité de mesure de la CN tous les 6 mois) ou quantitative (suivi des médianes de CN). Ce contrôle qualité permet de proposer un dépistage fiable (reproductibilité des mesures) dans le but d'utiliser les mesures de CN pour le calcul de risque de trisomie 21.

## ● ● ● ● ● Calcul de risque intégré

Actuellement, le calcul de risque ne repose plus sur l'âge maternel uniquement comme c'était le cas il y a plusieurs années. Le risque évalué de trisomie 21 est établi en combinant les données suivantes : âge de la patiente,

clarté nucale au premier trimestre validée par le score d'Herman, et enfin les marqueurs sériques du second trimestre, comme le recommande la HAS dans son rapport de juin 2007. Cette politique aboutit à un dépistage séquentiel, qui pourrait dans l'avenir être réalisé en un seul temps avec l'avènement des marqueurs sériques du premier trimestre.



## Hyperclarté nucale

En fin de 1<sup>er</sup> trimestre lorsque le risque calculé en associant l'âge à la valeur de nuque est inférieur à 1/250 une biopsie de trophoblaste est généralement proposée dans le but d'exclure une anomalie de nombre de chromosomes en 48 heures. Concernant les fœtus présentant une hyperclarté nucale (supérieure au 99<sup>ème</sup> percentile soit 3,5 mm quelle que soit la valeur de la LCC) et une formule chromosomique normale, il existe une plus grande

probabilité de retrouver une malformation cardiaque fœtale<sup>[3]</sup>.

Un dépistage par une échocardiographie fœtale jusqu'à présent proposé à 18-20 SA, et désormais possible dès 13-14 SA doit être organisé. Le suivi de ces fœtus doit être attentif dans tous les cas, car un certain nombre de malformations sont associées fréquemment à une hyperclarté nucale du premier trimestre. Ceci impose l'organisation d'un suivi échographique par un opérateur de référence.



## Les nouveaux marqueurs échographiques de trisomie 21

L'échographie du premier trimestre permet enfin de mettre en évidence des marqueurs échographiques tels que la présence ou l'absence d'os propres du nez<sup>[4]</sup>, l'étude de l'angle fronto-maxillaire<sup>[5]</sup>, le spectre Doppler du canal

d'Arantius<sup>[6,7]</sup>, ou enfin l'existence d'une régurgitation tricuspide<sup>[7]</sup>. Beaucoup de ces nouveaux marqueurs sont soumis à variabilité inter-opérateurs qui rend totalement impropre leur utilisation dans un cadre de dépistage de routine.



## Conclusion

L'échographie du premier trimestre occupe une place prépondérante à la fois pour la datation de la grossesse, le dépistage de malformations majeures, et l'évaluation du risque d'anomalies chromosomiques. A l'ère du risque intégré (qu'il repose sur un dosage des marqueurs sériques au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>ème</sup> trimestre), la qualité des clichés de clarté nucale est un élément fondamental de l'amélioration de la prise en charge des patientes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. FMF. Available from: [www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com).
2. Nicolaides, K.H., et al., Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. 25(3): p. 221-6.
3. Mavrides, E., et al., Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 17(2): p. 106-10.
4. Cicero, S., et al., Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. 23(3): p. 218-23.
5. Borenstein, M., et al., Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 32(1): p. 5-11.
6. Matias, A., et al., Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. 12(6): p. 380-4.
7. Kagan, K.O., et al., Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 33(1): p. 18-22.

# Utilisation des sutures anti-microbiennes en chirurgie mammaire

ROMAN ROUZIER, ELISABETH CHÉREAU

Service de gynécologie, Hôpital Tenon

**L**es infections du site opératoire constituent la complication la plus fréquente des interventions chirurgicales (entre 3 et 7%), et l'une des infections nosocomiales la plus fréquente, dont les conséquences peuvent être lourdes. Leur fréquence est liée à un grand nombre de facteurs <sup>(1,2)</sup> :

- facteurs liés au patient (âge avancé, dénutrition, immunodépression, obésité, diabète),
- facteurs liés à l'intervention (type et durée d'intervention, degré d'urgence)
- expérience de l'opérateur par le biais de la durée d'intervention.

Bien que l'on ne puisse intervenir sur l'ensemble de ces facteurs de risque, un certain nombre de mesures ont fait la preuve de leur efficacité :

- l'utilisation prophylactique des antibiotiques
- la préparation du patient en pré-opératoire
- le respect d'un règlement sur les conditions d'accès aux différentes zones du bloc opératoire, à la fois pour le personnel médical et paramédical, pour les patients et pour le matériel afin de respecter les règles d'hygiène et de stérilité de façon optimale avec la définition de circuits propres et sales
- le respect des règles d'hygiène des mains principalement en matière de port de bijoux
- le contrôle rigoureux de la stérilité du matériel
- la ventilation et qualité de l'air dans les salles d'opération
- le nettoyage et désinfection des salles d'opération entre chaque intervention
- les prélèvements bactériologiques

réguliers de l'environnement (air, surfaces,...)

- les soins adaptés de la plaie en post-opératoire.

L'utilisation de sutures anti-microbiennes est moins connue et l'objectif de ce texte est de rappeler certaines définitions et rapporter les résultats d'efficacité publiés des fils coatés avec un antiseptique. La surveillance et la prévention des infections du site opératoire font partie intégrante de la politique de maîtrise des infections du site opératoire.

## Quelques définitions

### ■ Les types d'infections

On classe les infections de site opératoire selon la profondeur de l'infection <sup>(3)</sup>.

Une infection du site opératoire est dite superficielle s'il s'agit d'une infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, et affectant la peau (ou les muqueuses), les tissus sous-cutanés ou les tissus situés au dessus de l'aponévrose de revêtement, diagnostiquée par :

- un écoulement purulent de l'incision
- la mise en évidence d'un micro-organisme associé à des polynucléaires neutrophiles à l'examen direct, isolé par culture obtenue de façon aseptique du

liquide produit par une incision superficielle ou d'un prélèvement tissulaire.

- L'ouverture de l'incision par le chirurgien en présence de l'un des signes suivants : douleur ou sensibilité à la palpation, tuméfaction localisée, rougeur, chaleur ET la mise en évidence d'un micro-organisme isolé par culture OU en cas de culture non faite (une culture négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas). Attention : l'inflammation minime confinée aux points de pénétration des sutures ne doit pas être considérée comme une infection cependant, il s'agit d'une porte d'entrée.

Une infection du site opératoire est dite profonde (de l'incision ou de l'organe-espace) s'il s'agit d'une infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, ou dans l'année s'il y a eu mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique, affectant les tissus ou organes ou espaces situés au niveau ou au dessous de l'aponévrose de revêtement, ou encore ouverts ou manipulés durant l'intervention, diagnostiquée par :

- un écoulement purulent provenant d'un drain sous-aponévrotique ou placé dans l'organe ou le site ou l'espace.
- une déhiscence spontanée de l'incision ou ouverture par le chirurgien et au moins un des signes suivants : fièvre > 38°C, douleur localisée, ou sensibilité à la palpation ET la mise en

	Nombre d'interventions	NNIS=0		NNIS=1		NNIS=2	
		n	Taux	n	Taux	n	Taux
Chirurgie mammaire	978	773	3 %	130	8,5%	3	33,3%

Tableau 1 : Classes d'interventions de chirurgie gynéco-obstétrique.

Référence	Type de chirurgie	Effectif total	Effectif infecté	Pourcentage d'infection
Olsen et coll 2008 (6)	Mastectomie Chirurgie reconstructrice Tumorectomie	268	57	21,2%
Olsen et coll 2008 (7)	Toute chirurgie sauf chirurgie reconstructrice	949	50	5,2%
Penel et coll 2007 (8)	Avant et après introduction d'une antibioprophylaxie per opératoire chez les patientes à risque d'infection	542 avant la stratégie préventive	19	3,5%
		247 après l'introduction de l'antibioprophylaxie	vs 2	0,8%
Bertin et coll 1998 (9)	Biopsie, tumorectomie et mastectomie. Deux périodes distinctes	74	8	10,8%
		378	vs 10	2,6%
Ruvalcaba-Limón et coll 2006 (10)	Radio-chimiothérapie pré opératoire puis mastectomie +/- reconstruction	360	- 165 complications pariétales	45,8%
			- 60 infections du site opératoire	16,6%
			- 61 nécroses de lambeau cutané	16,9%
			- 44 plusieurs complications	12,2%
Sørensen et coll 2002 (11)	Comparaison selon les facteurs de risque Mastectomie ou tumorectomie +/- curage axillaire	425	43 - tabac - alcool - diabète - chirurgien non spécialiste	10,2% total - OR : 2,89 - OR : 2,48 - OR : 2,99 - OR : 2,90
Felippe et coll 2007 (12)	Toute chirurgie du sein pour cancer	354	60	17%
Vilar-Compte et coll 2004 (13)	Toute chirurgie du sein pour cancer	298	77	25,8%
			- tumorectomie - mastectomie	18% 38,3%
Nahabedian et coll 2003 (14)	Chirurgie reconstructrice avec prothèse	168	10	5,9%
Lefebvre et coll 2000 (15)	Toute chirurgie du sein pour cancer	352	19	3,5%
Witt et coll 2003 (16)	Toute chirurgie du sein	326	50	15,3%

Tableau 2 : Revue de la littérature des taux d'infection après chirurgie mammaire

évidence d'un micro-organisme isolé par culture, obtenue de façon aseptique, d'un prélèvement de l'organe ou du site ou de l'espace OU en cas de culture non faite (une culture négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas);

• un abcès ou autres signes d'infection observés lors d'une réintervention chirurgicale, d'un examen histopathologique, d'un examen d'imagerie ou d'un acte de radiologie interventionnelle.

## ■ Evaluer le risque d'infection du site opératoire

Le score NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) du risque infectieux constitue un moyen d'évaluation permettant de stratifier le risque d'infection du site opératoire. Il s'agit d'un score composite formé par l'addition du score obtenu pour les variables suivantes : classification de plaie, score ASA et durée d'intervention, recodées de la manière suivante:

### > Classification de la plaie :

• plaie propre ou propre-contaminée = 0 point

• plaie contaminée, sale ou infectée = 1 point

### > Score ASA :

• patient sain ou avec maladie systémique légère (score ASA 1 ou 2) = 0 point

• patient avec atteinte systémique sévère ou invalidante, ou patient moribond (score ASA supérieur à 2) = 1 point

### > Durée d'intervention :

• durée d'intervention égale ou inférieure au 75<sup>ème</sup> percentile de la distribution de la durée de cette intervention dans la population générale = 0 point

• durée d'intervention supérieure au 75<sup>ème</sup> percentile de cette distribution = 1 point

La valeur du 75<sup>ème</sup> percentile pour la durée de chaque type d'intervention peut être calculée pour un hôpital donné; cependant des données américaines sont consultables<sup>(4)</sup>.

## ● ● ● ● ● Illustration : chirurgie mammaire - suture anti-microbienne

Selon l'enquête ISO/RAISIN 1999-2004<sup>(5)</sup>, le taux d'infection du site opératoire après chirurgie mammaire est de 2% qui se répartissent en 1,5% d'infections superficielles, soit les ¾ des infections du site opératoire, et



Référence	Type de chirurgie	Type d'étude	Effectif total	Effectif infecté	p
Justinger et coll 2009 (22)	Laparotomie médiane, groupes comparables (âge, BMI, ASA, diabète geste chirurgical et suites post opératoires)	Phase 1 : PDS II® Phase 2 : Vicryl® plus	1045 1043	113 (10,8%) 51 (4,9%)	< 0,001
Fleck et coll 2007 (23)	Chirurgie cardiaque	Rétrospective unicentrique	479 patients - 103 : fils avec Triclosan - 376 : fils non coâtés	- 0 - 24 (6,3%)	
Rozzelle et coll 2008 (24)	Mise en place d'un shunt cérébral	Prospective unicentrique randomisée en double-aveugle	61 patients (84 interventions) - 46 sutures anti microbienne - 38 sutures classiques	- 2 (4,3%) - 8 (21%)	0,038

**Tableau 3 :** Revue de la littérature des études comparant des sutures classiques aux sutures antimicrobiennes.

0,5% d'infections profondes, soit ¼ des infections du site opératoire. Le tableau qui suit représente la répartition des taux d'infection selon les classes de l'index NNIS qui est une synthèse de la classe de contamination, du score ASA et de la durée de l'intervention. Cet index est plus prédictif du risque d'infection que chacun de ces 3 éléments qu'il combine pris individuellement. Sachant que la chirurgie mammaire est une chirurgie de classe de contamination I, c'est-à-dire une chirurgie propre. L'index NNIS sera donc 1 si le score ASA de la patiente est 3, 4, ou 5 ou bien si la chirurgie a duré plus de 2H00 (correspondant au percentile 75 de la durée d'une chirurgie mammaire). L'index NNIS sera 2 si ces 2 éléments sont associés. (**Tableau 1**)

Ainsi, le taux d'infection du site opératoire est fonction de l'index NNIS. Le taux d'infection après chirurgie mammaire est probablement sous-estimé dans l'étude ISO car dans la

littérature, le taux varie entre 0,8% et 45,8% (**Tableau 2**) en fonction du type de chirurgie : tumorectomie, tumorectomie et curage axillaire, mastectomie ou chirurgie reconstructrice après traitement médical (chimiothérapie et/ou radiothérapie).

L'introduction de tout corps étranger dans l'organisme, y compris les sutures, augmente la probabilité d'infection. En effet, le nombre de bactéries nécessaires pour provoquer une infection est réduit par un facteur compris entre 1000 et 10000 en présence d'une suture<sup>(17,18)</sup>.

Les sutures constituent en réalité un vecteur mécanique de migration des bactéries vers le site opératoire<sup>(19)</sup>. Ce phénomène est renforcé d'une part par la capillarité du fil de suture et d'autre part par les interactions entre la suture, l'hôte et les bactéries qui conduisent à l'adhésion bactérienne sur la suture. Afin de limiter la phase initiale d'adhésion et de contamination de la

suture, des fils enduits d'un traitement anti-bactérien, le triclosan, ont été développés : il s'agit des gammes VICRYL\* Plus et MONOCRYL\* Plus. Le triclosan, un antiseptique à large spectre, protège le fil de suture contre la colonisation bactérienne et prévient ainsi le risque d'infection<sup>(20,21)</sup>.

L'efficacité de ces sutures pour diminuer le taux d'infection du site opératoire a été démontrée dans des essais portant sur la fermeture des sternotomies, des laparotomies et la neurochirurgie chez l'enfant (**Tableau 3**).

Nous ne disposons pas de telle données concernant la chirurgie mammaire. Réaliser un essai randomisé ne nous a pas semblé nécessaire. Il nécessiterait l'inclusion de plusieurs centaines de malades étant donné que le taux d'infection du site opératoire, quoique non négligeable, est faible après chirurgie mammaire. Par ailleurs, les fils anti-bactériens sont sur le marché et leur efficacité a été reconnue. De plus, le surcoût des fils coâtés est faible pour une chirurgie mammaire standard (6 fils) : 20€96 avec des fils coâtés versus 18€26 avec des fils classiques. Nous réalisons actuellement une étude médico-économique en 2 phases : les données postopératoires, et en particulier les infections du site opératoire, de 200 patientes ayant eu une chirurgie mammaire avec utilisation de sutures classiques, ont été collectées en prospectif. Nous entamons actuellement la 2<sup>ème</sup> phase où les patientes ont une chirurgie mammaire avec utilisation de sutures antibactériennes. Cette étude de cohorte nous permettra de quantifier le bénéfice de l'utilisation des fils VICRYL\* Plus et MONOCRYL\* Plus. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. <http://www.sante.gouv.fr/hm/pointsur/nosoco/guide/txt14.html>
2. <http://www.md.ucl.ac.be/didac/hosp/cours/pinop.htm>
3. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins- Définition des infections associées aux soins, Mai 2007. [http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_vcourte.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_vcourte.pdf)
4. American Journal of Infection Control, 1998, 26(5):522-52.
5. BEH thématique 12-13 / 3 avril 2007
6. Olsen MA, Lefta M, Dietz JR, Brandt KE, Aft R, Matthews R, Mayfield J, Fraser VJ. Risk factors for surgical site infection after major breast operation. *J Am Coll Surg.* 2008 Sep;207(3):326-35.
7. Olsen MA, Chu-Ongsakul S, Brandt KE, Dietz JR, Mayfield J, Fraser VJ. Hospital-associated costs due to surgical site infection after breast surgery. *Arch Surg.* 2008 Jan;143(1):53-60; discussion 61.
8. Penel N, Yazdanpanah Y, Chauvet MP, Clisant S, Giard S, Neu JC, Lefebvre D, Fournier C, Bonnetterre J. Prevention of surgical site infection after breast cancer surgery by targeted prophylaxis antibiotic in patients at high risk of surgical site infection. *J Surg Oncol.* 2007;96(2):124-9.
9. Bertin ML, Crowe J, Gordon SM. Determinants of surgical site infection after breast surgery. *Am J Infect Control.* 1998 Feb;26(1):61-5.
10. Ruvalcaba-Limón E, Robles-Vidal C, Poitevin-Chacón A, Chávez-Macgregor M, Gamboa-Vignolle C, Vilar-Compte D. Complications after breast cancer surgery in patients treated with concomitant preoperative chemoradiation: A case-control analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Jan;95(2):147-52.
11. Sørensen LT, Hørby J, Friis E, Pilsgaard B, Jørgensen T. Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Dec;28(8):815-20.
12. Felipe WA, Werneck GL, Santoro-Lopes G. Surgical site infection among women discharged with a drain in situ after breast cancer surgery. *World J Surg.* 2007 Dec;31(12):2293-9.
13. Vilar-Compte D, Jacquemin B, Robles-Vidal C, Volkow P. Surgical site infections in breast surgery: case-control study. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):242-6.
14. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, Manson PN. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Aug;112(2):467-76.
15. Lefebvre D, Penel N, Deberles MF, Fournier C. Incidence and surgical wound infection risk factors in breast cancer surgery. *Presse Med.* 2000 Nov 18;29(35):1927-32.
16. Witt A, Yavuz D, Walchetseder C, Strohmer H, Kubista E. Preoperative core needle biopsy as an independent risk factor for wound infection after breast surgery. *Obstet Gynecol.* 2003 Apr;101(4):745-50.
17. Blomstedt B, Osterberg B, Bergstrand A. Suture material and bacterial transport. An experimental study. *Acta Chir Scand.* 1977;143(2):71-3.
18. Osterberg B, Blomstedt B. Effect of suture materials on bacterial survival in infected wounds. An experimental study. *Acta Chir Scand.* 1979;45(7):431-4.
19. Chu CC, Williams DF. Effects of physical configuration and chemical structure of suture materials on bacterial adhesion. A possible link to wound infection. *Am J Surg.* 1984;147(2):197-204.
20. Edmiston CE, Seabrook GR, Goheen MP, Krepel CJ, et al. Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination? *J Am Coll Surg.* 2006;203(4):481-9.
21. Rothenburger S, Spangler D, Bhende S, Burkley D. In vitro antimicrobial evaluation of coated Vicryl Plus antibacterial suture (coated Polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surg Inf.* 2002;3(suppl.1):79-88.
22. Justinger C, Moussavian MR, Schlueter C, Kopp B, Kollmar O, Schilling MK. Antibiotic coating of abdominal closure sutures and wound infection. *Surgery.* 2009 Mar;145(3):330-4.
23. Fleck T, Moidl R, Blacky A, Fleck M, Wolner E, Grabenwoger M, Wissner W. Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections: economic considerations. *Ann Thorac Surg.* 2007 Jul;84(1):232-6.
24. Rozzelle CJ, Leonardo J, Li V. Antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt surgery: a prospective, double-blinded, randomized controlled trial. *J Neurosurg Pediatr.* 2008 Aug;2(2):111-7.

## AGENDA



### XXX<sup>es</sup> Journées de l'AFEM (Association Française pour l'Etude de la Ménopause)

27-28 novembre 2009

Hôtel Méridien Montparnasse, Paris

Package Organisation - 38 avenue de New York 75016 PARIS

tél. 01 44 31 52 60 - afem@gl-events.com - www.afem.fr

Chaque année, les journées de l'AFEM, congrès national sur la ménopause, réunissent près de 1500 à 1700 participants, un peu moins depuis la crise. Elles permettent à la fois de prendre connaissance des dernières études scientifiques mais aussi d'obtenir tous les éléments utiles à la pratique quotidienne.

Lors de ces journées, une large place est toujours accordée au dialogue et aux échanges dans une grande convivialité. Des ateliers de travail permettent aux congressistes d'aborder avec des experts les différents aspects de la ménopause.

Cette année, lors des sessions plénières, les principaux thèmes abordés concerneront la prise en charge de l'ostéoporose ; la qualité de vie de la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein ; les conséquences de l'arrêt du THS ; vieillissement et modes de vie ; nutrition : mythes et réalités ; le THS en pratique : controverses ; intérêt et limites des études épidémiologiques.

## RENCONTRES

### Varnoline Continue® de Schering-Plough

"La pilule de 3<sup>ème</sup> génération Varnoline Continue® de Schering-Plough vient d'être inscrite sur la liste des médicaments remboursables. Les pilules de troisième génération, non remboursées jusqu'à présent, représentent environ 50% en volume des contraceptifs oraux utilisés."

# Grippe A (H1N1) et grossesse

## Synthèse des recommandations

OLIVIER MARPEAU, ROMAN ROUZIER

Hôpital Tenon, Paris

**L**e virus de la grippe A (H1N1) 2009 est responsable actuellement d'une pandémie mondiale qui devrait atteindre la France dès cet automne. Des données récentes de la littérature font état de formes particulièrement sévères voire mortelles chez les femmes enceintes. Nous avons donc repris les éléments de ces articles afin de proposer une prise en charge adaptée à cette population à risque. Un traitement curatif antiviral précoce est recommandé en cas d'infection par le virus de la grippe A (H1N1) chez une femme enceinte.

### Introduction

La grippe A (H1N1) est une maladie respiratoire aiguë contagieuse provoquée par l'Influenzavirus A sous-type H1N1, réapparu en 2009 sous une nouvelle forme génétique transmissible d'homme à homme. Les projections épidémiologiques estiment que 20 millions de personnes pourraient être infectées en France d'ici à la fin de l'année (contre 2,5 millions habituellement touchées par la grippe saisonnière). Sur le plan international, la pandémie mondiale pourrait toucher plus de 2 milliards de personnes<sup>(1-3)</sup>. Selon le bulletin de l'institut national de veille sanitaire (INVS), établi le 25 août 2009, 118 épisodes de cas groupés, concernant environ 1400 personnes, ont été confirmés en France métropolitaine. Parmi ces 1400 personnes, 83

ont été hospitalisées au moins 24 heures, 70 sont sorties guéries, 11 sont toujours hospitalisées (dont 5 en soins intensifs) et 2 sont décédées. Les 2 personnes décédées étaient atteintes de pathologies chroniques graves. Au total, 85 décès ont été rapportés en Europe depuis le début de l'épidémie dont 59 au Royaume-Uni et 16 en Espagne. Des travaux récents dans la littérature ont tenté de définir des populations à risque de développer des complications suite à une infection par le virus de la grippe A (H1N1). D'après l'article publié par Jamieson et al. dans le Lancet en juillet 2009, la grossesse est un facteur de risque important de forme sévère d'infection par le virus de la grippe A (H1N1)<sup>(4)</sup>. Nous aborderons donc les spécificités de la grippe A (H1N1) chez la femme enceinte et les modalités de sa prise en charge diagnostique et thérapeutique dans cette population particulière.

### Spécificités de la grippe A (H1N1) chez la femme enceinte

Dans leur article paru en Juillet 2009 dans le Lancet, Jamieson et al. rapportent 34 cas confirmés (31) ou probables<sup>(3)</sup> de femmes enceintes infectées par le virus de la grippe A

(H1N1) sur une courte période d'un mois<sup>(4)</sup>. Les femmes enceintes représentent 0,62 % du nombre total de cas confirmés ou probables. Parmi ces 34 femmes, 11 (32,4 %) ont présenté des complications justifiant une hospitalisation contre 4,2 % dans la population générale et une est décédée. Dans cette population particulière, le taux de forme sévère est donc supérieur au taux attendu.

L'interrogatoire de ces 34 femmes enceintes n'a pas retrouvé de lien épidémiologique (voyage à risque, contact proche avec cas infecté) dans la majorité des cas (65 %). Les symptômes rapportés par les femmes enceintes infectées étaient identiques à ceux de la population générale (fièvre, toux, rhinorrhée, maux de gorge, myalgies) avec, cependant, une dyspnée plus fréquente (41 %).

Parmi les 45 décès rapportés chez des patients infectés par le même virus sur une période de deux mois au CDC (US Centers for Disease Control and Prevention), 6 (13 %) étaient des femmes enceintes. L'analyse de ces 6 cas a permis de mettre en lumière un certain nombre de notions importantes :

- > La survenue d'une grippe A en fin de grossesse est une situation particulièrement à risque, 4 décès sur 6 concernaient des femmes au troisième trimestre ;

- > Le virus est directement responsable du décès de ces patientes par l'inter-

médiaire d'une pneumopathie virale évoluant vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë sans surinfection bactérienne. Ceci explique probablement l'importance de la précocité d'administration d'oseltamivir (Tamiflu®), les 6 patientes décédées ont reçu ce traitement tardivement, en moyenne 10 jours après le début des symptômes ; Une infection sévère par le virus de la grippe A chez une femme enceinte, lorsque le terme le permet, doit conduire à une extraction fœtale rapide par césarienne afin d'optimiser la prise en charge réanimatoire de la mère ; Il n'existe aucun cas de transmission materno-fœtale du virus ; aucun des 5 enfants nés de ces patientes n'a été infecté.

### ● ● ● ● ● Prélèvement : technique et indications

Il s'agit d'un prélèvement naso-pharyngé réalisé grâce à un écouvillonnage nasal. L'écouvillon, non stérile, doit être introduit profondément jusqu'au naso-pharynx, soit environ à 7 cm de l'arcade dentaire. Il est ensuite adressé au laboratoire sous triple emballage. La confirmation du diagnostic s'obtient en quelques heures par PCR. Un film sur la technique de prélèvement est disponible sur le site du *New England Journal of Medicine* :

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMe0903992/DC1>

Deux critères diagnostiques sont nécessaires et suffisants pour imposer la réalisation du prélèvement chez une femme enceinte : syndrome respiratoire aigu (toux, dyspnée ou mal de gorge) et signes généraux (fièvre > 38 °C, myalgies ou asthénie).

Du fait de la sévérité potentielle de cette infection chez la femme enceinte, les indications de prélèvement doivent être larges.

- Saturation en oxygène < 93%, cyanose, dyspnée, toux sévère, douleurs thoraciques, hémoptysie
- Hypotension artérielle < 9/5, tachycardie > 110 bpm
- Fréquence respiratoire > 30/min
- Fièvre ≥ 40°C au-delà de 3 jours ou hypothermie (température inférieure à 35°C)
- Altération de l'état général importante, troubles neurologiques
- Menace d'accouchement prématuré
- Grossesse multiple
- Patiente enceinte au troisième trimestre de grossesse
- Comorbidité (asthme, BPCO, pathologie respiratoire chronique, obésité)
- Infiltrats nodulaires à la radiographie thoracique
- Résistance à un traitement bien conduit, deuxième consultation aux urgences
- Présence d'un facteur additionnel de risque de grippe grave
- Suspicion de surinfection bactérienne respiratoire haute ou basse
- Doute sur un autre diagnostic associé

**Tableau 1 : Signes de gravité - Situations à risque de forme sévère**

### ● ● ● ● ● Prise en charge thérapeutique et vaccination

Depuis le 31 Juillet 2009, il est recommandé de traiter systématiquement les femmes enceintes par du Tamiflu® 75mg<sup>(5)</sup>, une gélule matin et soir pendant 5 jours. Le traitement doit être débuté dans les 48 heures suivant le début des symptômes, sans attendre les résultats du prélèvement.

La personne infectée doit porter un masque chirurgical et éviter de quitter son domicile (arrêt de travail) pendant la période de contagiosité qui s'étend jusqu'à 24 heures après l'arrêt des symptômes, soit 7 jours dans la majorité des cas.

La présence de signes de gravité ou une situation à risque de forme sévère (**Tableau 1**) doit conduire à une hospitalisation dans un service adapté aux symptômes et au terme (maladies infectieuses, maternité, réanimation). Les corticoïdes en cure courte (Célestène®) pour maturation pulmonaire fœtale conserve leurs indications habituelles. En cas de nécessité d'une tocolyse intraveineuse chez une femme enceinte atteinte par la grippe A, il est recommandé d'utiliser l'atosiban (Tractocile®), en attendant d'avoir plus

de recul sur les inhibiteurs calciques, déconseillés lorsqu'il existe des facteurs favorisant la survenue d'une détresse respiratoire chez une femme enceinte. Enfin, l'enfant d'une patiente infectée qui vient d'accoucher doit être isolé de sa mère, l'allaitement est actuellement autorisé à l'aide d'un tire-lait, le biberon étant donné au nouveau-né par une tierce personne.

L'ensemble de ces recommandations thérapeutiques est résumé dans l'algorithme décisionnel (**Tableau 2**) et dans l'encadré.

Un traitement prophylactique (Relenza®, 2 inhalations par jour pendant dix jours ou Tamiflu® 75 mg, 1 gélule par jour pendant 10 jours) doit être institué en cas de contact étroit par une femme enceinte avec le virus (cf encadré).

Si une campagne de prévention vaccinale est décidée, les femmes enceintes seront concernées en priorité. Bien qu'il n'existe pas de données indiquant une tératogénicité du virus de la grippe chez la femme enceinte, il vaudra mieux privilégier l'utilisation d'un vaccin inactivé, sous réserve de l'obtention de l'AMM et des résultats des premiers essais cliniques. A ce jour, la France a commandé 94 millions de vaccins auprès de 4 laboratoires pharmaceutiques (Novartis, GSK, Sanofi-Aventis et Baxter).

## Conclusion

Les femmes enceintes constituent une population à risque de développer des formes sévères d'infection par le virus de la grippe A (H1N1). Un traitement curatif par Tamiflu® doit être institué sans délai en cas de suspicion clinique d'infection chez une femme enceinte. Les professionnels de santé, en ville comme à l'hôpital, devront donc être particulièrement attentif à cette population en cas de pandémie grippale en fin d'année. ■

Conflits d'intérêts : aucun

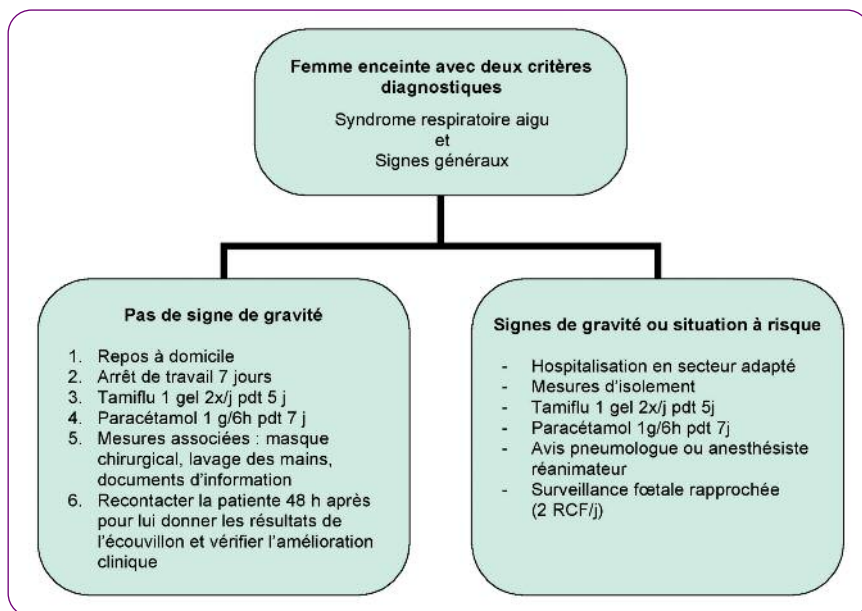


Tableau 2 : Algorithme décisionnel

### chez la femme enceinte

#### • Traitement prophylactique :

en cas de contact étroit par une femme enceinte avec le virus quel que soit le trimestre de grossesse et la présence ou non de facteurs de risque :

Relenza®, 2 inhalations par jour pendant dix jours  
ou  
Tamiflu® 75 mg, 1 gélule par jour pendant 10 jours

Du fait du signalement de bronchospasmes et de détériorations parfois aiguës de la fonction respiratoire, l'oseltamivir (Tamiflu®) devra être préféré au zanamivir (Relenza®) chez les patients **asthmatiques** ou atteints de **broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)**.

#### • Traitement curatif :

Le traitement doit être débuté dans les 48 heures suivant le début des symptômes, sans attendre les résultats du prélèvement. Pour les formes cliniques graves ou compliquées : il n'existe pas de délai pour la mise sous traitement antiviral.

Tamiflu® 75mg, 1 gélule matin et soir pendant 5 jours

Encadré

## RÉFÉRENCES

1. Migliori GB, Sotgiu G, Lange C, Macgregor-Skinner G. Defining priorities: swine-origin H1N1 and the MDR-TB epidemic. *Lancet*. 2009 Jun 20; 373(9681):2108.
2. Butler D. Swine flu goes global. *Nature*. 2009 Apr 30; 458(7242):1082-3.
3. Swine influenza: how much of a global threat? *Lancet*. 2009 May 2; 373(9674):1495.
4. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS et al. H1N1 2009 influenzae virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009 Jul.
5. WHO. Pandemic influenza in pregnant women. 31 July 2009.

#### Liens utiles

<http://www.pandemie-grippale.gouv.fr/>  
<http://www.invs.sante.fr/>  
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicianpregnant.htm>  
<http://www.cngof.asso.fr/>  
[www.who.int/hiv/mediacentre/influenzahiv.pdf](http://www.who.int/hiv/mediacentre/influenzahiv.pdf)  
[www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)  
[http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/traitement\\_antiviral\\_curatif.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/traitement_antiviral_curatif.pdf)



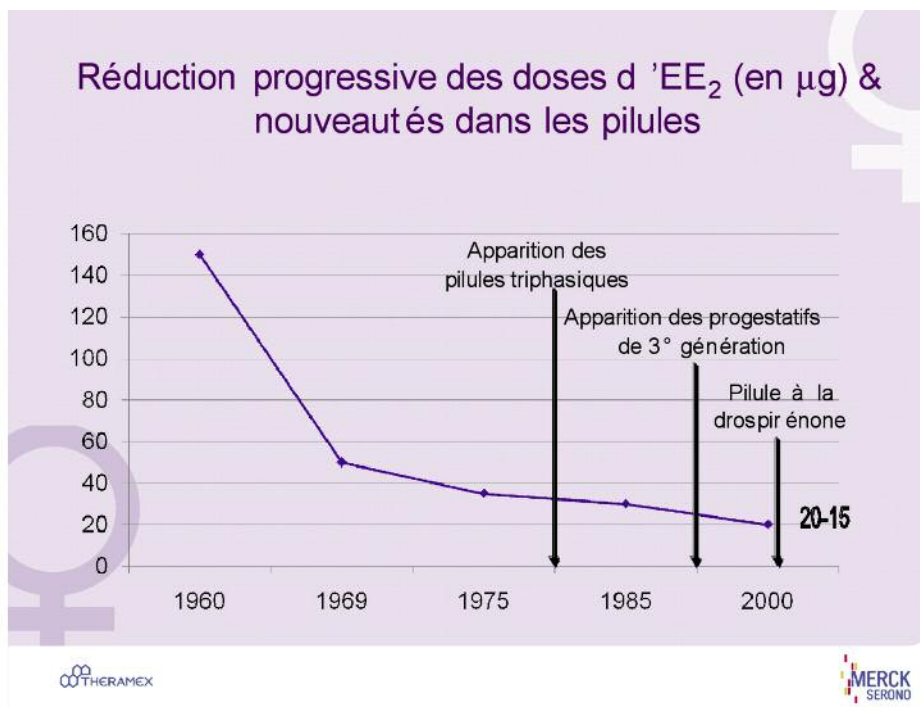
## Le 17- $\beta$ -œstradiol lui aussi à l'assaut de la pilule...

Catherine Azoulay, Paris

L'éthinyl-œstradiol (EE2) n'est décidément plus trop en odeur de sainteté dans les pilules puisque, après la sortie de Qlaira®, ce sont les laboratoires Merck Serono/Théramex qui ont récemment déposé une demande d'autorisation européenne de mise sur le marché pour une pilule sans EE2, au 17- $\beta$ -œstradiol cette fois-ci. Il s'agira d'une pilule monophasique (24/4) associant 1,5mg de 17- $\beta$ -œstradiol + 2,5mg d'acétate de nomégestrol (bien connu de tous sous le nom de Lutényl®).

On ne peut oublier que de réelles avancées n'ont cessé d'apparaître dans la contraception orale :

- Réduction des doses d'EE2 permanente depuis le lancement d'Enovid® (associant 150  $\mu$ g de mestranol + 9,85 mg de noréthynodrel) en 1960 aux Etats Unis jusqu'à atteindre 15  $\mu$ g d'EE2, au plus bas,
- Apparition régulière de nouveaux progestatifs
- Création de schémas d'administration nouveaux (plusieurs phases, administration continue 24/4, 28...)



Pour autant, le risque métabolique et thromboembolique veineux et artériel, s'il s'est réduit au cours de cette période, persiste encore et est attribué à l'impact hépatique de l'EE2 ainsi qu'à la biodisponibilité particulière de ce dernier (longue demi-vie, faible liaison à la SHBG, très forte puissance). Remplacer l'EE2 par du 17- $\beta$ -œstradiol à dose substitutive devrait permettre d'améliorer significativement la tolérance de la pilule.

C'est en fait un projet de longue date de la contraception, longtemps ralenti par les saignements observés lors des premières tentatives. Le choix du progestatif associé est crucial pour l'efficacité et la tolérance de la pilule, le but étant d'obtenir un équilibre oestro-progestatif le plus physiologique possible.

L'acétate de nomégestrol est intéressant à ce titre car dénué d'effet androgénique, estrogénique ou glucocorticoïde. Il a depuis longtemps démontré son effet anti-gonadotrope aux doses de 1,25 à 5 mg/jour et sa bonne tolérance métabolique sur les glucides, les lipides et les marqueurs de la coagulation.

L'association 1,5mg de 17- $\beta$ -œstradiol + 2,5mg d'acétate de nomégestrol 21 jours/28 sur 2 cycles consécutifs chez 19 femmes de 18 à 35 ans a démontré son effet anti-ovulatoire dans une étude randomisée en double aveugle 17- $\beta$ -œstradiol + acétate de nomégestrol vs acétate de nomégestrol seul<sup>(1)</sup>. Les taux de FSH et LH ont été plus faibles dans le 1° groupe, en faveur d'une action antigonadotrope synergique des 2 composants. Les taux d'E2 circulants ont été par contre plus élevés avec l'association, confirmant le caractère compensateur de l'adjonction de 17- $\beta$ -œstradiol à l'acétate de nomégestrol. On attend la publication de la suite des résultats pour mi 2010.

1- Chabbert-Buffet N, Christin Maitre S, Ochsenbein E, Thomas JL Synergistic effect of 17 $\beta$ -estradiol and nomegestrol acetate used in a new monophasic oral contraceptive Poster présenté au 8<sup>ème</sup> congrès de la Société Européenne de Gynécologie, Rome, Italie, Septembre 2009.

D'après un symposium et une conférence de presse Merck Serono/Théramex au 8<sup>ème</sup> congrès de la Société Européenne de Gynécologie à Rome (10-13/09/2009).

## Qlaira® : clairement une innovation

Depuis le 31/8 est commercialisée en France la 1<sup>re</sup> pilule au valérate d'œstradiol (vE<sub>2</sub>), Qlaira®. Il s'agit d'un contraceptif oral de type séquentiel (5 phases) et d'administration continue, associant dans chaque plaquette des doses décroissantes de vE<sub>2</sub> et croissantes de diénogest, soit:



- 2 comprimés jaune foncé dosés à 3 mg de vE<sub>2</sub>;
- 5 comprimés rouges dosés à 2 mg de vE<sub>2</sub> et 2 mg de diénogest ;
- 17 comprimés jaune clair dosés à 2 mg de vE<sub>2</sub> et 3 mg de diénogest ;
- 2 comprimés rouge foncé dosés à 1 mg de vE<sub>2</sub> ;
- 2 comprimés placebo blancs.

Le vE<sub>2</sub> est un ester du 17- $\beta$  œstradiol, 17- $\beta$  E<sub>2</sub> (2 mg de vE<sub>2</sub> sont équivalents à 1,52 mg de 17- $\beta$  E<sub>2</sub>) dont la métabolisation beaucoup plus rapide que l'éthinyl-œstradiol limite le retentissement hépatique. Le diénogest est un progestatif dérivé de la 19-nortestostérone présentant une activité anti-androgénique.

2 études randomisées de phase II ont respectivement analysé les effets de Qlaira® à 7 cycles sur les lipides (n=58) et à 3 cycles sur la coagulation (n=30) versus une pilule tri- ou monophasique à 30 $\mu$ g d'éthinyl-œstradiol + lévonorgestrel. Sous Qlaira® ont été observées de façon non significative une augmentation du HDL-cholestérol et une baisse du LDL-cholestérol, au contraire du comparateur. Les fragments 1+2 de la prothrombine sont restés inchangés mais les taux sériques de D-dimères ont été significativement (p=0,01) moins augmentés sous Qlaira® qu'avec le comparateur.

Sur le plan clinique, plus de 2500 femmes de 18 à 50 ans (3/4 des femmes entre 18 & 35 ans) ont été incluses dans 2 études européennes et une étude américaine multicentriques de phase III. Globalement, 20% des femmes étaient aménorrhéiques à 20 cycles. 15% rapportaient un spotting inter-mensuel. Environ 10% des femmes sont sorties d'essai pour effet indésirable. L'indice de Pearl corrigé a été calculé à 0,51 sur la tranche d'âge 18-35 ans.

En cas d'oubli d'un comprimé depuis plus de 12 heures entre le 1<sup>er</sup> et le 24<sup>e</sup> jour de la plaquette, il convient d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 9 (et non 7) jours suivants.

A noter qu'aucune donnée n'est disponible sur Qlaira® chez les adolescentes de moins de 18 ans.

Devant ce lancement novateur, nous attendons tous avidement les résultats de l'étude observationnelle internationale qui démarrera prochainement pour confirmer définitivement le bénéfice cardio-vasculaire et métabolique de l'éviction de l'éthinyl-œstradiol de la contraception orale. En attendant, il convient bien sûr de respecter les contre-indications habituelles de la pilule.

*Catherine Azoulay, d'après une conférence de presse Bayer Schering Pharma.*

## AGENDA



**3<sup>es</sup> Assises Françaises de Sexologie et de Santé Sexuelle**



**Les complexités  
du couple et de  
sa prise en charge**





**du 18 au 21 mars 2010**  
**Centre des Congrès de Reims**

Présidente d'honneur <b>Nicole Arnaud-Beauchamps</b>	Présidents des Assises <b>Pierre Costa et Marc Ganem</b>
Président du comité local d'organisation <b>Frédéric Staerman</b>	Présidente du comité scientifique <b>Mireille Bonierbale</b>

[www.assises-sexologie.com](http://www.assises-sexologie.com)