

RéfleXions

en Gynécologie-Obstétrique

23

sept/oct
2012
Tome 5

Oncologie

Annexectomie prophylactique :
nouvelles données de la prévention
du cancer de l'ovaire

Congrès

Mon ESHRE 2012 :
Repensons nos évaluations ...

Thérapeutique

Traitements locaux
de l'atrophie vulvo-vaginale

RAPPEL

1^{er} Congrès Chirurgie ambulatoire en gynécologie

Hôpital Tenon - 75020 Paris
Vendredi 19 octobre 2012

Inscription sur le site :

www.jbhsante.fr - rubrique «GynécoCHIR»

Dossier

Ostéoporose chez la femme ménopausée



Coordination scientifique :
Catherine Azoulay

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)
Pr Jean-Luc BRUN, (Bordeaux)
Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, (Paris)
Pr Olivier GRAESSLIN, (Reims)
Pr Jean-Marie JOUANNIC, (Paris)
Dr Pierre KHALIFA, (Paris)
Pr Patrice LOPEZ (Nantes)
Pr Philippe MERVIEL (Amiens)
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)
Pr Marc BAZOT (Paris)
Dr Joëlle BELAISCH-ALLART (Sèvres)
Pr Jean-Louis BENIFLA (Paris)
Pr Philippe BOUCHARD (Paris)
Pr 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)
Pr Ulysse GASPARD (Liège)
Pr Anne GOMPEL (Paris)
Pr Jean LEVEQUE (Rennes)
Pr Pierre MARES (Nîmes)
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 : Rita BERRADA, Nathalie BOREL
Site Web : Camille FONTAINE
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS - Obernai
ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : T 89620
Dépôt légal : 3^{ème} trim. 2012

SOMMAIRE

3 Avant Propos : *Albert NETTER In memoriam*

DOSSIER

Ostéoporose chez la femme ménopausée

4 Actualisation des recommandations de prise en charge de l'ostéoporose
de la femme ménopausée ————— *Philippe Orcel*

6 Quoi de neuf dans l'ostéoporose ? ————— *Pierre Khalifa*

10 Arrivée imminente du dénosumab (PROLIA®)
dans l'ostéoporose post-ménopausique ————— *Catherine Azoulay*

Oncologie

12 Annexectomie prophylactique : nouvelles données de la prévention
du cancer de l'ovaire ————— *E. Daraï, R. Sakr, M. Ballester, N. Chabbert-Buffet*

Congrès

17 Mon ESHRE 2012 : Repensons nos évaluations ... ————— *Philippe Merviel*

Thérapeutique

21 Traitements locaux de l'atrophie vulvo-vaginale ————— *Catherine Azoulay*

3 Abonnement

5,16 Agenda

9 Communiqué

23 Rencontres...

Les articles de "Réflexions en Gynécologie-Obstétrique" reflètent l'opinion des auteurs
et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice.
Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme
et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

COMITÉ DE LECTURE

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

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

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

Avant Propos



Albert Netter

Albert NETTER In memoriam

C'est avec une profonde tristesse que nous avons appris la disparition de notre Maître Albert Netter. Il a été incontestablement en France le fondateur et l'animateur infatigable, tout au long de sa vie, de la Gynécologie Médicale et, plus particulièrement, de la Gynécologie Endocrinienne.

D'un esprit extrêmement cultivé, toujours à la recherche des derniers travaux et des réussites dans son domaine, il abordait toujours les problèmes avec finesse et intuition, volontiers de façon latérale et non de front, pour mieux les pénétrer ensuite.

Successivement Chef de Service à l'Hôpital Lariboisière, à l'Hôpital Necker et enfin accueilli à l'Hotel-Dieu par le Pr René Musset avec lequel il avait tissé des liens étroits, tant aux plans scientifique que personnel, il a dominé, bien au-delà de sa retraite, toute la Gynécologie.

Fondateur et Président de nombreuses Sociétés Savantes, lecteur insatiable de la littérature médicale, il savait reconnaître toute découverte ou innovation non seulement en gynécologie endocrinienne, mais aussi en médecine interne.

C'est ce qui lui permettra d'organiser ses remarquables Journées de Gynécologie - dont sont sorties les Actualités Gynécologiques tant appréciées - en faisant appel à des Orateurs hors du commun.

Ses publications sont si abondantes qu'on ne saurait les énumérer. Il s'est intéressé et consacré aussi bien aux troubles des règles, aux aménorrhées, aux anomalies et ambiguïtés sexuelles, à la stérilité notamment d'origine endocrinienne, au syndrome des ovaires polykystiques, à la contraception, à la ménopause, à la cancérologie gynécologique et mammaire.

Les Réunions du Mardi soir, avec le Pr. Musset, entouré de toute son Ecole et de ses amis, créaient des moments de discussion inoubliables.

Secondé par sa femme, Alice Netter-Lambert, elle-même Gynécologue de grande qualité, ils avaient formé un couple incomparable.

Il laisse en deuil de nombreux Elèves qui lui doivent beaucoup dans leur formation et leur culture gynécologique.

Grand humaniste, son accueil était chaleureux avec ceux qu'il appréciait, avec des rapports simples, étroits et affectueux dans l'intimité. Son Equipe lui était très proche. Nous sommes fiers d'en avoir fait partie. Les contacts et entretiens étaient très enrichissants.

C'est un des derniers Grands Patrons qui vient de nous quitter.

Jean Belaisch, André Gorins, Jacqueline Kahn Nathan, Henri Rozenbaum, Claudine Sraer Soussen

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an.

▶ Déductible de vos frais professionnels

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

Date d'expiration : | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Signature :

Réflexions en Gynécologie-Obstétrique



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

Actualisation des recommandations de prise en charge de l'ostéoporose de la femme ménopausée

Philippe Orcel - *Hôpital Lariboisière et Université Paris Diderot*

Les progrès de la prise en charge diagnostique et thérapeutique doivent être codifiés dans des recommandations à destination des praticiens. Les premières recommandations de bonne pratique pour le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée ont été publiées par l'AFSSAPS en janvier 2006⁽¹⁾. Elles avaient le mérite de définir pour la première fois les grands cadres d'utilisation des médicaments de l'ostéoporose, en fonction des principaux critères suivants : existence d'un antécédent de fracture, âge, statut densitométrique ostéoporotique ou ostéopénique, présence d'autres facteurs de risque. Ce document très complet était aussi très complexe et perçu comme peu pratique pour une utilisation au quotidien par les praticiens. De plus, ces recommandations vieillissantes devenaient obsolètes du fait de l'apparition de nouveaux médicaments, de la possibilité de quantifier le risque de fracture par l'outil FRAX et d'autres nouvelles connaissances.

Aussi, une nouvelle version des recommandations de prise en charge de l'ostéoporose de la femme ménopausée a été élaborée dans le courant de l'année 2011. Elle prend en compte une meilleure connaissance de l'épidémiologie des fractures (notion de fractures sévères augmentant la mortalité), les progrès de l'évaluation du risque de fracture (outil FRAX) et des nouveaux médicaments, commercialisés depuis 2006 ou émergents. Elles se veulent délibérément simples et pratiques afin de lutter plus efficacement contre cette maladie.

La réflexion a été conduite par un groupe de travail, réuni sous l'égide de plusieurs sociétés savantes, dont le GRIO et la SFR. Le chef de projet, Karine Briot, a réalisé une analyse systématique de la littérature depuis 2006 et rédigé les documents (argumentaire long et document de synthèse), qui ont été soumis à un comité de lecture indépendant du groupe de travail. Le groupe de travail a validé les documents finaux et une première présentation officielle des nouvelles recommandations a été faite en décembre lors de la session recommandations du congrès français de rhumatologie⁽²⁾. L'objectif essentiel était une volonté de simplification des messages pour une utilisation au quotidien par tous les prati-

ciens. Les recommandations ont été déclinées selon 4 volets : évaluation du risque de fracture, recommandations thérapeutiques, suivi des traitements et durée des traitements.

Le concept de fracture ostéoporotique sévère a émergé depuis ces trois dernières années, notamment à la suite de travaux épidémiologiques reliant certaines fractures ostéoporotiques à une surmortalité. Ces fractures sont celles de l'extrémité supérieure du fémur, des vertèbres, de l'extrémité supérieure de l'humérus, du pelvis, des côtes (au moins 3 côtes simultanées), du fémur distal et du tibia proximal⁽³⁾. Leur impact sur la mortalité semble donc pouvoir justifier, plus que pour les autres fractures, une décision thérapeutique rapide, s'affranchissant d'autres critères tels que la mesure de la DMO ou le calcul du score de FRAX.

L'outil FRAX, s'il a constitué un progrès incontestable dans l'évaluation individuelle du risque de fracture, a des limites qui ont été soulignées plus haut. Des études de validation et de calibration nationale ont été faites depuis 3 ans^(4,5,6) et sont maintenant assorties de recommandations internationales de plusieurs grandes institutions (*National Osteoporosis Foundation, National Osteoporosis Society, National Osteoporosis Guideline Group*) pour son utilisation dans l'évaluation du risque de fracture.

Ainsi, il apparaît que le calcul du score de FRAX est inutile si une indication de traitement est imposée par le contexte clinique (fracture sévère) ou densitométrique (T-score inférieur à - 3). Par contre, déterminer la probabilité de fractures par le FRAX est utile en cas d'antécédent de fractures mineures (avant bras) ou en présence d'autres facteurs de risque avec un T-score de DMO supérieur à - 3. Dans ces situations, le seuil d'intervention est la valeur de la probabilité de fracture ostéoporotique majeure qui correspond au risque calculé des sujets de même âge ayant déjà eu une fracture. Cette valeur dépend donc logiquement de l'âge et le seuil de décision est d'autant plus élevé que le sujet est plus âgé.

Les chutes doivent être prises en compte comme un facteur de risque à part entière. Elles sont fréquentes chez les sujets âgés et responsables de plus de 80 % des fractures non vertébrales. Des recommandations de la HAS donnent des indications

précises sur les modalités de dépistage des chutes chez les sujets à risque⁽⁷⁾. La recherche d'antécédents de chutes et de facteurs de risque de chutes est donc un élément important de la stratégie décisionnelle chez un patient ostéoporotique. Outre l'évaluation du risque de fracture et la décision thérapeutique, points clés de ces nouvelles recommandations, sont

aussi abordés les aspects concernant le choix entre les traitements ayant une AMM en 2010, le suivi des traitements et leur durée : durée minimale recommandée, évaluation et conduite à tenir à la fin de cette période. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. <http://afssaps.sante.fr/hm/5/rbp/ostemrec.htm>
2. Briot K, au nom du groupe de travail section Os de la SFR (Société Française de Rhumatologie) et du GRIO (Groupe d'Information et de Recherche sur les Ostéoporoses). Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique : actualisation des recommandations sous l'égide de la SFR et du GRIO. Rev Rhum 2011;78S:A124.
3. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009;301:513-521.
4. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? J Bone Miner Res 2010;25:2101-2107.
5. Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. J Bone Miner Res 2010;25:1002-1009.
6. Couris CM, Chapurlat RD, Kanis JA, Johansson H, Delmas PD, Schott AM. FRAX® probabilities and risk of major osteoporotic fracture in France. Osteoporos Int. 2011 Dec 17. DOI: 10.1007/s00198-011-1883-8 [Epub ahead of print].
7. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_des_chutes_-_argumentaire.pdf


A G E N D A

26^{èmes} journées
jeudi 4, vendredi 5
et samedi 6 octobre 2012

infogyn Tarbes

Sous la présidence
du Professeur Patrice LOPÈS
et du Docteur Michèle SCHEFFLER

www.journees-infogyn.com



XXVIII^{èmes} Journées de Techniques Avancées
en Gynécologie Obstétrique
PMA Périnatalogie et Pédiatrie

JTA 2013

La Havane (Cuba)
du 24 au 29 janvier 2013

EN PARTENARIAT AVEC :
La société nationale Cubaine de gynécologie-obstétrique,
La société nationale Cubaine de pédiatrie,
et le conseil national Cubain des sociétés
scientifiques de santé.

Appel à communication

PRESIDENTS DES XXVIII^{èmes} JTA
France
Pr Sophie Christin-Maitre
Pr Patrice Lopes
Pr Elie Saliba
Cuba
Pr Jorge Pelaez
Pr Gladys Abreu
Pr Ileana Morales

PRESIDENT DE LA
5^{ème} Conférence Jean Cohen
France
Pr Samir Hamamah
Cuba

JOURNÉES DE FORMATION
MÉDICALE CONTINUE EN
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE
ET PÉDIATRIE

Numéro d'existence d'organisme
formation n° 117 522 572 75

Coordination scientifique
Dr Michel Azoulay

FMC
Programme approuvé par
le CNGOF Collège National
des Gynécologues
et Obstétriciens Français

Attention entre ce programme
préliminaire et le programme définitif,
les dates, les horaires et le type même
de certaines sessions peuvent changer !
Les modifications se feront directement
sur le site des JTA.

www.lesjta.com



Quoi de neuf dans l'ostéoporose ?

Pierre Khalifa

ACCA – Paris

L'ostéopénie n'est pas une maladie : faut-il s'en inquiéter ?

Non ! Nous dit et écrit **P. Geusens**. Pourtant, la majorité des patients n'ont qu'une ostéopénie densitométrique au moment de la fracture. Que faire dès lors du diagnostic d'ostéopénie ? Quelles sont les options thérapeutiques dans cette situation banale ? Quels sont, en cas d'ostéopénie, les effets des traitements proposés chez les patients à risque élevé de fracture ? Quelques études randomisées ont montré que les traitements anti-ostéoporotiques sont efficaces chez les patientes ostéopéniques ayant d'autres facteurs de risque cliniques, comme une fracture vertébrale (FV) ou du col fémoral (FCF) prévalente ou une corticothérapie. Il est clair cependant que la prescription de ces traitements à toutes les patientes ostéopéniques augmenterait le nombre de prescriptions et conséquemment, leurs coûts et effets secondaires.

Aujourd'hui, la plupart des recommandations ne préconisent la mise en route d'un traitement spécifique chez les patientes ostéopéniques qu'après la prise en compte du FRAX ou des facteurs de risque cliniques, en cas de FV ou de chute récente. Chez les autres, seules les règles hygiéno-diététiques, l'exercice physique et des apports adéquats en calcium et en vitamine D, ont une place avec le traitement des comorbidités.

Il reste à développer de nouvelles techniques d'évaluation de la micro-architecture osseuse ou de la porosité corticale pour identifier les patients ostéopéniques à risque et leur proposer des essais randomisés avec la fracture comme principal critère d'évaluation. [*SP0171-Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):41].

Traitements prolongés par bisphosphonates : Chez qui ? Combien de temps ?

M. Whittaker a, dans le *New England Journal of Medicine* du 9 mai 2012, rapporté les deux études randomisées évaluant l'efficacité à long terme des bisphosphonates. L'étude FLEX a porté sur 1099 femmes ménopausées ostéoporotiques traitées par alendronate pendant 5 ans puis par alendronate ou placebo pendant 5 ans de plus.

L'étude HORIZON a porté sur 1243 femmes traitées par l'acide zolédronique en une perfusion annuelle pendant 3 ans, puis par acide zolédronique ou placebo pendant 3 ans de plus. Ces deux études montrent une réduction significative du risque de FV avec la poursuite du bisphosphonate. Dans l'étude FLEX, la réduction ne porte que sur les FV cliniques (RR = 0.45; IC95% = 0.24 - 0.85). Dans l'étude HORIZON, elle porte sur les FV radiographiques également (RR = 0.51; IC95% = 0.26 - 0.95). Aucune de ces 2 études ne montre l'efficacité de la poursuite du traitement sur les fractures non vertébrales. [*N Engl J Med.* 2012 (9 mai)].

L'Edito de ce même numéro évoque les risques de fractures atypiques et d'ostéonécrose de la mâchoire lors des traitements prolongés. Les auteurs recommandent de poursuivre le traitement au-delà de 5 ans dans la seule population de femmes dont le T-score fémoral reste inférieur à -2.5 DS ou à -2 DS en cas de fracture prévalente. [*N Engl J Med.* 2012 (9 mai)]

Effets à 6 ans de l'acide zolédronique dans le traitement de l'ostéoporose

E. Valls Pascual et al ont rapporté les résultats de l'étude d'extension de l'étude HORIZON-PFT. Aucune différence n'a été observée après 3 ans et 6 ans de traitement en ce qui concerne la DMO fémorale (critère principal d'évaluation) et les effets secondaires (en dehors d'une incidence moindre d'HTA). En ce qui concerne le risque de nouvelles fractures vertébrales (critère secondaire), les résultats suggèrent que les patients à risque fracturaire élevé bénéficient d'un traitement de 6 ans. [AB1016 - *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):696].

Efficacité, tolérance et observance comparées de l'acide zolédronique et de l'alendronate

Nous manquons d'études « head to head » comparant les traitements anti-ostéoporotiques. **L.P. Robles-Carranza et al** ont comparé l'efficacité, la tolérance et l'observance de l'acide zolédronique (AZ) en une perfusion annuelle de 5 mg et de l'alendronate (AL 70mg) en une prise orale hebdomadaire, associés à la prise quotidienne de 1200 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D, chez 118 femmes ménopausées à DMO basse.

Le T-score est passé de -0.8 ± 1.2 à -0.9 ± 1.1 DS à la hanche ($p = \text{NS}$), de -1.8 ± 1.0 à -1.9 ± 1.1 DS au rachis lombaire ($p=0.01$) sous AL et de -1.2 ± 1.3 DS à -1.1 ± 1.1 DS ($p=0.02$) à la hanche, de -2.35 ± 1.3 DS à -2.2 ± 1.2 DS ($p = 0.001$) au col fémoral sous AZ. Une fracture du col fémoral a été rapportée sous AL versus 2 fractures non fémorales dans le groupe AZ. Un syndrome grippal a été observé après la première perfusion d'AZ chez 20% des patients alors que 25% des patients sous AL se plaignaient de troubles digestifs. Des 59 patients inclus dans chaque groupe, 43 (72%) étaient encore sous AL et 58 sous AZ, la troisième année.

Dans cette étude, l'acide zolédronique semble plus efficace et mieux observé que l'alendronate. [AB1016 - *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):594].

Un moindre risque de cancer du sein sous bisphosphonates ?

Les bisphosphonates sont largement utilisés dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose et des manifestations osseuses associées au cancer du sein.

Une analyse récente par **Y. Liu et al** des études publiées, 2 études de cohortes et 2 études cas-contrôles, portant sur 15.363 patientes affectées d'un cancer du sein et 84.931 patientes sous bisphosphonates, a montré une réduction significative du risque de cancer chez les femmes traitées par bisphosphonates comparées aux contrôles, de 15% pour le risque global ($\text{RR} = 0.85$; $\text{IC95\%} = 0.74-0.98$; $p = 0.03$) et de 32% pour le risque de cancer du sein invasif ($\text{RR} = 0.68$; $\text{IC95\%} = 0.59-0.80$; $p < 0.001$) avec une corrélation dose-réponse significative entre la durée du traitement bisphosphonate et le risque de cancer du sein. [*Clin Breast Cancer*. 2012 (22 mai)].

Le profil d'efficacité et de tolérance du raloxifène confirmé dans la « vraie » vie

Cette publication japonaise (**Iikuni N et al**) porte sur 6.967 femmes âgées en moyenne de 70.4 ans traitées pendant 6, 12, 24 et 36 mois par le raloxifène (60mg/jour). Des effets secondaires ont été rapportés chez 776 patientes (11.14 %) dont 87 sérieux chez 76 patientes (1.09 %), des œdèmes (0.65 %) et des manifestations thrombo-emboliques veineuses (0.16 %).

2.784 sur les 6.967 participantes, qui ont pu être incluses dans l'analyse d'efficacité, la DMO lombaire a augmenté significativement par rapport à la valeur initiale à 6, 12, 24 et 36 mois (+ 2.51 %, + 2.85 %, + 4.76 % et + 3.51 %, respectivement ; $p < 0.001$). La baisse des marqueurs du remodelage osseux à 3 mois était corrélée à l'augmentation de la DMO à 1 an ($r = -0.347$, $p = 0.008$). L'incidence de nouvelles fractures était comparable, pendant les 3 premières années, à celle observée dans les études randomisées. [*J Bone Miner Metab*. 2012 (3 juillet)].

Effets osseux et extra-osseux du dénosumab

Sinningen K et al ont fait le point sur le système RANKL/RANK/OPG et résumé les effets osseux et extra-osseux du dénosumab. Le RANKL influence la formation, l'activité et la survie des ostéoclastes. Les effets du RANKL sont inhibés par l'ostéoprotégérine (OPG), un membre de la famille des récepteurs du TNF qui fixe le RANKL et prévient l'activation du récepteur RANK, exprimé par les précurseurs ostéoclastiques, inhibant la résorption osseuse.

L'anticorps monoclonal anti-RANKL, le dénosumab, est une nouvelle option thérapeutique dans l'ostéoporose, responsable d'une inhibition puissante et rapidement réversible de la résorption osseuse. Bien que le RANKL soit exprimé par les cellules endothéliales, les lymphocytes T, les fibroblastes synoviaux et de nombreuses cellules tumorales, aucun effet extra-osseux significatif n'a été rapporté sous dénosumab. [Endocrine. 2012 (13 mai).]

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique par le dénosumab: résultats de l'étude d'extension de FREEDOM

R. Chapurlat et al ont rapporté les résultats à 3 ans de l'étude d'extension en ouvert de l'étude FREEDOM qui a montré l'efficacité du dénosumab (DMab) en prévention des fractures vertébrales et non vertébrales, à 3 ans. Parmi les 5928 patientes de l'étude FREEDOM, 4577 (77%) ont été incluses dont 2207 traitées depuis 3 ans (groupe « cross-over ») quand elles étaient préalablement sous placebo et 2343 depuis 6 ans (groupe « à long-terme ») quand elles étaient préalablement sous DMab. Le gain de DMO dans le groupe « cross-over » était comparable à celui observé dans l'étude pivotale (+ 9.4% au rachis et + 4.8% à la hanche). Dans le groupe « à long terme », les gains de DMO à 6 ans étaient de 15.2% au rachis et de 7.5% à la hanche. Dans le groupe « cross-over », l'incidence des fractures non vertébrales et vertébrales, cliniques et morphologiques, a été réduite sous DMab, au niveau observé dans le groupe placebo de l'étude FREEDOM. L'incidence des fractures dans le groupe « à long terme » est restée basse. L'incidence des effets secondaires et des effets secondaires sérieux n'a pas augmenté au cours du temps sous DMab. Une ostéonécrose de la mâchoire a été observée chez 2 patientes dans chacun des 2 groupes. Les 2 cas du groupe « cross-over » ont guéri dont un a poursuivi le DMab, sans aucune complication. Un des 2 cas du groupe « à long-terme » a cicatrisé alors que l'autre est encore sous surveillance. Aucune fracture fémorale atypique n'a été observée. [SAT0342 - Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):588.]

Incidence des fractures à l'arrêt du dénosumab: résultats de l'étude FREEDOM

O. Törring et al ont analysé les patientes de l'étude FREEDOM qui ont arrêté le traitement tout en poursuivant leur participation à l'étude pendant plus de 6 mois après la dernière dose + 1 mois, après avoir reçu 2 à 5 doses de dénosumab ou de placebo. La période d'observation a duré 6 à 24 mois (selon qu'elles aient reçu 2 ou 5 doses). Un traitement alternatif a été entrepris après la dernière dose chez 42% des patientes préalablement traitées par placebo et 28% des patientes préalablement traitées par dénosumab.

A l'arrêt du traitement, une nouvelle fracture a été observée chez 9% des patientes sous placebo versus 7% des patientes sous dénosumab, soit un taux de fractures pour 100 années-patients de 13.5% et 9.7%, respectivement (HR = 0.82; IC95% = 0.49 - 1.38), sans excès de fractures à l'arrêt du traitement par dénosumab par rapport au placebo pendant une période sans traitement ≤ 24 mois. [OP0037 - Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):65].

Traitement anti-ostéoporotique : un hic pour les génériques (sic !)

M. Bouts et al ont montré dans une étude (portant sur 37 femmes ménopausées ostéoporotiques) que le générique de l'alendronate (GAln) semble tout à la fois plus mal toléré et moins efficace que l'alendronate « branded » de marque (BAIn). Le GSRS (« Gastro-Intestinal Symptom Rating Scale ») était plus élevé sous GAln que sous BAIn aux semaines 4 et 16 et les effets secondaires digestifs, dont la dyspepsie, plus souvent rapportés à la semaine 4 sous GAln. Dans le même temps, le taux de CTX était significativement plus bas sous BAIn que sous GAln à la semaine 4 (mais non à la semaine 12). Ces résultats devraient faire réfléchir les autorités de santé [SAT0372. Ann Rheum Dis 2012;71 (Suppl3): 598].

Quand mesurer le taux de vitamine D ?

Souberbielle JC et al recommandent la mesure de la 25-hydroxyvitamine D plasmatique (25-OH D), en première intention, chez les patients affectés de rachitisme et d'ostéomalacie, d'ostéoporose et d'insuffisance rénale chronique, chez les

transplantés, chez les patients affectés de malabsorption, d'hyperparathyroïdie primitive, de maladies granulomateuses et chez les patients recevant des médicaments délétères pour l'os. Ils recommandent de la mesurer aussi chez les patients affectés de douleurs diffuses inexpliquées, chez les patients âgés chuteurs ou recevant des traitements influençant le métabolisme de la vitamine D comme les anticonvulsivants.

[*Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:129-35.]

La vitamine D, encore et toujours: un taux bas dans l'ensemble de l'Europe

O. Bruyere et al ont évalué les apports calciques et le taux sérique de 25(OH)D chez 8532 patients ostéoporotiques provenant de divers pays européens (Belgique, Danemark, France, Allemagne, Hongrie, Italie, Pologne, Espagne, Royaume Uni). Le taux moyen de 25-OH D était de 61.0 nmol/L et les apports calciques moyens de 930.7 mg/jour ; 108 des 8532 patients (soit 1.18%) avaient des apports calciques moyens supérieurs à 1300 mg et un taux de 25-OH D supérieur à 80 nmol/L, 27.1% des apports calciques moyens supérieurs à 800 mg et un taux de 25-OH D supérieur à 50 nmol/L [AB1373. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):716].

L'étude OPUS : œstradiolémie et risque de fracture vertébrale en post-ménopause

Certaines études suggèrent que l'œstradiolémie (E2) pourrait, chez la femme ménopausée, être corrélée au risque de fractures. Finigan J et al ont analysé la valeur prédictive des taux d'E2, de SHBG et de S-DHEA dans l'incidence des FV et des FNV, chez 797 femmes ménopausées issues de l'étude OPUS. 39 FV et 119 FNV ont été rapportées.

Un taux d'E2 dans le quartile inférieur était prédictif du risque de FV indépendamment des autres facteurs de risque comme l'âge, l'IMC, la DMO, le remodelage osseux, les antécédents de fracture et la prise d'un traitement antirésorptif, avec un OR de 2.97 (IC95 % = 1.52-5.82). Un taux élevé de SHBG est prédictif du risque de FV indépendamment de l'âge et de l'IMC, mais non de l'E2, de l'IMC ou des antécédents fracturaires. Un taux bas de S-DHEA n'était pas prédictif du risque de FV. Les taux d'E2, de SHBG et de S-DHEA ne sont pas prédictifs du risque de FNV. [*Calcif Tissue Int.* 2012 (27 mai).] ■

Conflits d'intérêts : aucun

COMMUNIQUÉ...

Warner Chilcott

souhaite vous informer qu'il a été procédé au retrait de l'autorisation de mise sur le marché de l'**Intrinsa® (testostérone) 300µg/24 heures** dispositif transdermique (CIP 376 704 4).

Cette décision a été prise pour des raisons commerciales en accord avec les Autorités de santé.

Nous avons donc non seulement cessé la fabrication de tout nouveau lot d'**Intrinsa®**, mais aussi déjà demandé par écrit à tous nos distributeurs de cesser toute distribution d'**Intrinsa®** et de se mettre en l'état de nous restituer les stocks restants.

Dans ce contexte, toute vente par les officines comme toute nouvelle prescription de ce médicament doivent être exclues.

Notre service Informations Médicales est à votre disposition pour toutes informations au : 08 00 18 72 58.



11 Place des Vosges
Immeuble le Jean Monnet
92061 Paris La Défense Cedex

Arrivée imminente du dénosumab (PROLIA®) dans l'ostéoporose post-ménopausique

Catherine Azoulay

Paris

Comme promis, nous revenons sur le dénosumab (Prolia®) dans l'ostéoporose post-ménopausique juste avant sa commercialisation prévue prochainement. L'ostéoporose est caractérisée par un déséquilibre entre formation et résorption osseuse, cette dernière, produite par les ostéoclastes, devenant prédominante.

Le dénosumab (Prolia®) offre une nouvelle approche du traitement de l'ostéoporose. Il diminue la résorption osseuse en inhibant la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, par le biais d'un effet anti-RANK-ligand ou (RANK-L). Celui-ci, un membre de la superfamille du Tumour Necrosis Factor (TNF), est exprimé à la surface des ostéoblastes et se lie au RANK (Receptor Activator of Nuclear factor- κ B) sur la membrane ostéoclastique (Figure 1).

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) 100% humain qui cible le RANK-L. Il se lie de façon spécifique à lui avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANK-L inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. La posologie recommandée de Prolia® est de 60 mg administrée en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras.



Les patientes doivent être supplémentées de manière adéquate en calcium et en vitamine D. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Résultats cliniques

▶▶▶▶

Résultats sur les marqueurs osseux ⁽¹⁾

Le traitement par Prolia® diminue rapidement le taux de remodelage osseux : le nadir du taux sérique du marqueur de la résorption osseuse, le télopeptide C-terminal du collagène de type 1 (CTX), est atteint en 3 jours (-85 %). Cette réduction du CTX se maintient entre deux administrations. A la fin de chaque intervalle d'administration, la réduction du CTX s'atténue partiellement, reflétant la réversibilité des effets de Prolia® sur le remodelage osseux en cas de diminution de sa concentration dans le sang. Les marqueurs du remodelage osseux retrouvent généralement leurs niveaux préthérapeutiques au cours des 9 mois suivant l'administration de la dernière dose.

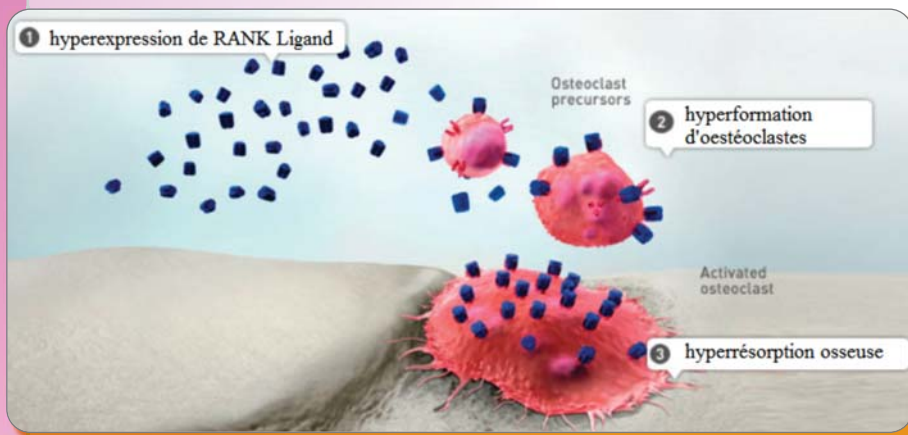


Figure 1 : Le rôle du RANK-Ligand dans l'ostéoporose post-ménopausique



Résultats sur la densité minérale osseuse (DMO)

Prolia® augmente de manière significative ($p < 0,0001$) la DMO de tous les sites cliniques mesurés en comparaison au placebo après 1, 2 et 3 ans de traitement :

- > +9,2% au niveau du rachis lombaire
- > +6% au niveau de la hanche totale
- > +4,8% au niveau du col du fémur.

Dans les essais cliniques étudiant les effets de l'arrêt de Prolia®, la DMO est approximativement revenue aux niveaux préthérapeutiques et est restée supérieure à la DMO sous placebo au cours des 18 mois suivant l'administration de la dernière dose. Ces données indiquent qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement par Prolia pour maintenir l'effet du médicament.



Résultats sur les fractures ostéoporotiques

L'étude FREEDOM, publiée dans le *New England Journal of Medicine*⁽²⁾, a porté sur 7868 femmes ménopausées ostéoporotiques de 60 à 90 ans ayant un T-score vertébral ou fémoral entre -2,5 et -4 à l'ostéodensitométrie. Ces patientes ont été randomisées entre 60 mg de Prolia® ou placebo par voie sous-cutanée tous les 6 mois pendant 3 ans. En comparaison avec le placebo, le Prolia® a significativement réduit le risque de :

- nouvelle fracture radiologique vertébrale de 68% ($p < 0,001$)
- fracture de hanche de 40% ($p = 0,04$)
- fracture non vertébrale de 20% ($p = 0,01$).



Effets extra-osseux et tolérance du dénosumab⁽³⁾

Dans le cadre des essais cliniques de phase II et III contrôlés contre placebo, la tolérance de Prolia® a été évaluée chez 10534 patients, comprenant les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (sur une période maximale de 5 ans) et des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif.

Chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, une diminution de la calcémie ($< 1,88$ mmol/l) a été observée sous Prolia® chez environ 0,05% des patientes (2/4050). Les femmes hypocalcémiques ou atteintes de pathologie rénale chronique pourraient donc développer une hypocalcémie symptomatique sous Prolia® et les taux de calcium sériques doivent être corrigés avant le traitement et surveillés pendant l'administration de Prolia®.

Une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été rapportée chez certains patients traités par Prolia® ou par bisphosphonates, une autre classe d'inhibiteurs de la résorption osseuse. La majorité des cas est survenue dans un contexte de traitements anticancéreux. Avant tout traitement par Prolia®, un examen dentaire comprenant des soins préventifs appropriés doit être

envisagé chez les patientes présentant des facteurs de risques concomitants. Au cours d'un traitement par Prolia® :

- > de bonnes pratiques d'hygiène buccale doivent être maintenues
- > les patientes doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive.

Parce que le RANK-L a également un rôle dans le système immunitaire, on pouvait redouter des infections sous Prolia® : Dans les essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo, l'incidence globale des infections cutanées chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique a été similaire dans les groupes placebo (1,2% ; 50/4041) et Prolia® (1,5% ; 59/4050). Des infections cutanées nécessitant une hospitalisation, correspondant principalement à des cas de cellulite infectieuse, ont été rapportées chez 0,1% des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique recevant le placebo (3/4041) versus 0,4% de celles recevant Prolia® (16/4050). Des infections cutanées sévères (érysipèles, cellulites infectieuses) nécessitant une hospitalisation ont cependant été rapportées chez 0,1% des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique recevant le placebo (3/4041) versus 0,4% de celles recevant Prolia® (16/4050 ; $p = 0,002$).

Aucune différence dans la survenue des événements indésirables de type cataracte n'a été observée chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique.

Place du dénosumab dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose :

La commission de la transparence de l'HAS a rendu en décembre 2011 un avis favorable au remboursement de Prolia® dans l'indication « ostéoporose post-ménopausique ». Le service médical rendu par Prolia® a été jugé important dans l'ostéoporose post-ménopausique **en deuxième intention en relais des bisphosphonates**. La place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique est donc une alternative :

- chez les femmes à risque élevé de fractures
- et qui ne peuvent poursuivre leur traitement par bisphosphonate. ■

Conflits d'intérêts : membre groupe de travail ostéoporose GSK

RÉFÉRENCES

1. Résumé Des Caractéristiques Du Produit
2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR & al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361(8): 756-65
3. Dubois EA, Rissmann R, Cohen AF. Denosumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:804-6.

Annexectomie prophylactique: nouvelles données de la prévention du cancer de l'ovaire

E. Daraï, R. Sakr, M. Ballester, N. Chabbert-Buffet

Service de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction Humaine, Hôpital Tenon, AP-HP, CancerEst, Centre de suivi des femmes à risque de cancer du sein et de l'ovaire, Inserm UMRS938, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6.

résumé

L'annexectomie prophylactique est réservée aux patientes ayant une prédisposition génétique au cancer de l'ovaire (principalement mutations des gènes BRCA1 et BRCA2) représentant 10% des cancers de l'ovaire. Une méta-analyse colligeant 10 études soulignait que l'annexectomie prophylactique était associée à une diminution significative du risque de cancer gynécologique de près de 80% (OR avec intervalle de confiance (IC) de 95% : 0,21 (0,12-0,39) et du risque de cancer du sein de près de 50% (OR, IC 95% : 0,49 (0,37-0,65).

La contraception oestro-progestative est associée à une diminution du risque de cancer de l'ovaire chez les patientes BRCA1 de 0,56 (0,45-0,71) et BRCA2 de 0,39 (0,23-0,66).

La théorie de Kurman & Shi impliquant les cellules tubaires dans la carcinogenèse ovarienne conduit à revoir la stratégie de prévention du cancer de l'ovaire en recommandant la salpingectomie systématique y compris chez les patientes devant bénéficier d'une hystérectomie pour tumeur bénigne avec conservation ovarienne.

mots-clés

Annexectomie prophylactique, Contraception orale, Traitement hormonal de la ménopause, Carcinogenèse ovarienne.

Introduction

L'annexectomie prophylactique est réservée aux patientes ayant une prédisposition génétique au cancer de l'ovaire.

Environ, 10% des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués chez des femmes ayant une prédisposition génétique. Le plus souvent cette prédisposition est liée aux mutations des gènes BRCA1 et BRCA2.

Les cancers de l'ovaire survenant dans le contexte de prédisposition génétique sont le plus souvent des cancers épithéliaux séreux. Ils surviennent le plus souvent chez les femmes avant 60 ans. Dans ce groupe de patientes, les cancers mucineux et les tumeurs borderline de l'ovaire sont sous-représentés alors que les cancer à cellules claires et les formes endométrioïdes ont une fréquence équivalente à celle que l'on peut rencontrer dans la population générale. Globalement, les cancers de l'ovaire survenant dans un contexte de prédisposition génétique sont de meilleur pronostic du fait de la plus grande sensibilité aux sels de Platine.

Recommandations actuelles de l'Institut National du Cancer (INCa)

Des recommandations ont été édictées en 2009 par l'INCa sous la direction du Professeur J-P Lefranc⁽¹⁾. Pour les patientes ayant une mutation avérée des gènes BRCA1-2, il est souligné qu'aucune stratégie de surveillance efficace ne pouvait être recommandée en dehors de la chirurgie prophylactique. L'annexectomie bilatérale est recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 avec un niveau de preuve de grade II b. L'âge de l'intervention dépend du type de mutation mais doit se discuter à partir de 40 ans. Cette décision repose sur une concertation impliquant la patiente, le chirurgien et l'oncogénéticien. En attendant que l'annexectomie soit réalisée, une contraception orale doit être discutées (accord professionnel). Au décours de l'annexectomie prophylactique, aucune surveillance particulière gynécologique n'est proposée.

Pour les patientes sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 identifiée, la stratégie thérapeutique est dépendante des antécédents familiaux. Pour les patientes appartenant à des familles de cancer du sein et de l'ovaire, la stratégie thérapeutique est superposable

à celle des patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. Pour les patientes appartenant à une famille de cancer du sein, l'annexectomie n'est pas recommandée.

Outre les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, d'autres mutations notamment celles rentrant dans le cadre du syndrome HNPCC peuvent être des indications à une annexectomie prophylactique.

En effet, si le risque prédominant chez ces patientes est représenté par le cancer de l'endomètre pouvant survenir dans 40 à 60% des cas notamment chez les patientes présentant une mutation du gène MSH6 plutôt que des gènes MLH1 et MSH2, le risque de cancer de l'ovaire est toutefois estimé entre les 10 à 12% soit un risque équivalant à celui que l'on peut rencontrer chez une patiente présentant une mutation du gène BRCA2. Les recommandations de l'INCa de 2009 pour les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC avec mutation identifiée sont la réalisation d'une hystérectomie avec annexectomie prophylactique. Cette recommandation doit être discutées avec la patiente dès l'âge de 35 ans tout en tenant compte bien entendu du désir de grossesse ultérieur.

Accessibilité au test onco-génétique

La problématique de l'annexectomie prophylactique repose avant tout sur un diagnostic onco-génétique. Ceci souligne le problème lié à son accessibilité. Actuellement en France, il existe suffisamment de centres permettant de couvrir l'ensemble du territoire et de permettre l'accessibilité à un diagnostic onco-génétique. Si l'on se réfère aux chiffres publiés en 2008 ⁽¹⁾, chez les patientes atteintes de cancer, un test onco-génétique a été fait chez 8740 patientes. La recherche d'une mutation des gènes BRCA1-2 a été le motif chez

5461 de ces patientes. Concernant la recherche onco-génétique chez des apparentées de patientes atteintes de cancer, 4003 tests avaient été faits dont 2163 pour la recherche d'une mutation des gènes BRCA1-2. Il convient de souligner également qu'il existe une accessibilité inhomogène au test onco-génétique au sein de la communauté européenne. Un travail récent publié par Gadziki et coll ⁽²⁾ comparant l'accessibilité au test onco-génétique au Royaume Unis, en France, aux Pays-Bas et en Allemagne soulignait les variations importantes en fonction des pays et également pour certains d'entre eux en fonction des régions. Parmi les facteurs influençant l'accessibilité au test onco-génétique on retrouve principalement une différence de prise en compte de l'âge de survenue du cancer, de la bilatéralité pour les cancers du sein ainsi que l'existence d'un antécédent de cancer du sein chez un apparenté masculin. Un deuxième facteur impactant sur la décision de réaliser ou non un test onco-génétique correspondait aux différents modèles de calcul du risque utilisés dans ces différents pays. Globalement, il convient de souligner que la situation en France semble bonne comparée aux autres pays européens.

Facteurs influençant la décision d'annexectomie prophylactique

Dans la décision d'annexectomie prophylactique, différents paramètres doivent être pris en compte notamment le ratio risques / bénéfices représenté d'une part par un sur-risque de survenue de cancer et d'autre part de l'impact négatif sur la qualité de vie. Différents facteurs

ÂGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,001 %	0,001 %
25-29 ans	0,002 %	0,002 %
30-34 ans	0,18 %	0,004 %
35-39 ans	0,28 %	0,01 %
40-44 ans	0,87 %	0,08 %
45-49 ans	1,49 %	0,14 %
50-54 ans	0,96 %	0,60 %
55-59 ans	1,19 %	0,75 %
60-64 ans	2,26 %	0,38 %
65-69 ans	2,49 %	0,42 %

Tableau 1 : Risque annuel de cancer de l'ovaire chez les patientes porteuses d'une mutation délétère des gènes BRCA1 et BRCA2. Données de la HAS de 2008 ⁽¹⁾.

influencent la prise de décision de la patiente pour la réalisation d'une annexectomie prophylactique. Cette décision doit être prise en tenant compte également des alternatives thérapeutiques possibles.

Le facteur le plus déterminant est sans aucun doute le risque annuel de survenue de cancer de l'ovaire pour les patientes présentant une mutation des gènes BRCA1-2. Il convient de souligner que ces gènes présentent un risque très différent et que l'âge pour la chirurgie prophylactique varie en fonction du type de mutation. Si l'on se réfère aux données publiées en 2009 (**tableau 1**), le risque de survenue d'un cancer de l'ovaire apparaît significativement plus élevé dans la tranche d'âge 40 à 44 ans chez une patiente présentant une mutation du gène BRCA1. Pour les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA2, quel que soit la tranche d'âge ce risque est bien inférieur à celui des patientes mutées BRCA1. Le risque apparaît plus important pour les tranches d'âge de 45 à 49 ans tout en sachant que la différence paraît plus significative chez une patiente au-delà de 50 ans correspondant quasiment à l'âge moyen de survenue de la ménopause. Actuellement en France, une annexectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans pour les patientes BRCA1 et à partir de 45 ans pour les patientes BRCA2.

Un deuxième facteur déterminant pour prendre la décision d'annexectomie

prophylactique est la prise en compte de l'impact positif sur le risque de cancer. La méta-analyse de Rebbeck et coll⁽³⁾ colligeant 10 études, soulignait que l'annexectomie prophylactique était associée à une diminution significative du risque de cancer gynécologique de près de 80% (OR avec intervalle de confiance (IC) de 95% : 0,21 (0,12-0,39) et du risque de cancer du sein de près de 50% (OR, IC 95% : 0,49 (0,37-0,65). Inversement, l'annexectomie prophylactique ne permettait pas d'éliminer le risque de survenue de cancer du péritoine. En effet, le risque de cancer péritonéal primitif après annexectomie prophylactique variait entre 3 et 5% selon les séries. Dans l'étude de Finch et coll⁽⁴⁾, le risque de survenue d'un cancer du péritoine à 20 ans après annexectomie bilatérale était estimé à 4,3%. Ce risque de survenue de cancer du péritoine après annexectomie prophylactique semblait plus élevé pour les patientes présentant une mutation BRCA1 que BRCA2.

De même certains risques non carcinologiques liés à l'annexectomie prophylactique doivent être soulignés. Dans la Nurses' Health Study, le risque de pathologie coronarienne était plus élevé après annexectomie (OR, IC 95% : 2,2 (1,2-4,2) et sans amélioration significative du risque pour les patientes bénéficiant d'un traitement hormonal de la ménopause (OR, IC 95% : 0,9 (0,6-1,6). Cependant, ce risque de pathologie coronarienne est directement dépendant de l'âge auquel l'annexectomie prophylactique est réalisée. L'effet bénéfique d'un traitement hormonal de la ménopause semble significatif chez une patiente ayant une annexectomie prophylactique avant 45 ans; risque de pathologie coronarienne pour les non utilisatrices du traitement hormonal de la ménopause (OR, IC 95% : 1,84 (1,27-2,68) et pour les utilisatrices du traitement hormonal de la ménopause (OR, IC 95% : 1,44 (1,01-2,04 ; p=0,04). Ces résultats semblent discordants avec ceux de l'étude WHI. Toutefois, il convient

de souligner que l'âge moyen lors de la randomisation dans l'étude WHI était de 62 ans.

Très peu d'études ont évalué l'impact de l'annexectomie prophylactique sur la qualité de vie des patientes, la sexualité et sur la satisfaction par rapport aux craintes de cancer. Les quelques études disponibles ne semblent pas en faveur d'une différence entre les patientes utilisatrices et non utilisatrices de traitement hormonal de la ménopause (THM). Le retentissement sur l'os est plus prononcé lorsque l'annexectomie prophylactique est faite chez des patientes âgées de moins de 45 ans. Récemment une étude de Rocca et coll⁽⁵⁾ retrouvait une altération des fonctions cognitives notamment chez les patientes sans traitement hormonal substitutif (OR, IC 95% : 1,89 (1,27-2,83). Une autre étude de Finch et coll⁽⁶⁾ a évalué l'impact de l'annexectomie prophylactique et les effets compensatoires du THM. L'annexectomie prophylactique chez les patientes ménopausées n'avait pas d'impact sur les troubles vaso-moteurs, la sexualité, l'activité physique et le retentissement psychosocial. Par contre, il existait un retentissement sur la qualité de vie sexuelle. Chez les patientes non ménopausées, l'impact négatif était surtout notable sur les troubles vaso-moteurs ainsi que sur la sexualité sans impact sur l'activité physique et sur le retentissement psychosocial. Le THM permettait de réduire l'impact négatif de l'annexectomie prophylactique à la fois chez les patientes ménopausées et non ménopausées lors de l'annexectomie prophylactique sans pour autant permettre une restitution ad integrum avant annexectomie prophylactique. D'autres paramètres notamment psychologiques doivent être pris en compte lorsqu'une patiente opte pour une annexectomie prophylactique. Ainsi Julian-Reynier et coll⁽⁷⁾ soulignaient qu'un des paramètres déterminant était l'âge auquel l'annexectomie prophylactique était proposée. L'acceptabilité pour cette intervention était mauvaise

chez une patiente âgée de moins de 30 ans alors que celle-ci était volontiers acceptée chez les femmes de plus de 45 ans. De même, l'acceptabilité était plus large chez les patientes ayant déjà eu au moins deux enfants, ayant la notion de cancer de l'ovaire chez un apparenté au premier degré et enfin chez les patientes ayant une sœur.

Alternatives à l'annexectomie prophylactique

Existe-t-il de véritables alternatives à l'annexectomie prophylactique chez les patientes présentant une prédisposition génétique au cancer de l'ovaire? Plusieurs études de chimio-prévention ont été proposées dont l'utilisation des Cox-2 qui n'a pas démontré de résultat probant. L'utilisation également de la vitamine A, des rétinoïdes, de la vitamine D ainsi que des analogues de la GnRH a été évaluée avec une absence de preuve d'efficacité. En fait la seule véritable chimio-prévention repose sur l'utilisation des œstro-progestatifs. Dès 1998, Narod et coll⁽⁸⁾ démontraient que l'utilisation des œstro-progestatifs diminuait le risque de cancer chez une patiente BRCA1 (OR, IC 95% : 0,5 (0,37-0,9) et BRCA2 (OR, IC 95% : 0,4 (0,20-1,10). Plus récemment, Mc Laughlin et coll⁽⁹⁾ confirmaient ces résultats avec des odd ratios chez les patientes BRCA1 de 0,56 (0,45-0,71) et BRCA2 de 0,39 (0,23-0,66). Dans une revue de la littérature publiée par Gaducci et coll⁽¹⁰⁾, l'ensemble des publications soulignait l'effet bénéfique de la contraception orale sur le risque de cancer de l'ovaire chez une patiente présentant une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. Par contre, les résultats étaient contrastés concernant l'effet protecteur de la contraception orale sur le risque de cancer du sein chez les patientes BRCA1 et BRCA2.

Domchek et coll⁽¹¹⁾, sur une cohorte de 1229 femmes BRCA1 et 795 femmes BRCA2, rapportaient que le risque de cancer du sein pour les utilisatrices de THM après annexectomie prophylactique était similaire à celui de femmes non ovariectomisées (OR, IC 95% : 0,46 (0,28-0,76) vs 0,51 (0,32-0,80). De plus, ces mêmes auteurs rapportaient chez les femmes BRCA1 que le THM chez les patientes ayant ou non une annexectomie prophylactique était associé à une diminution du risque de cancer du sein.

Implication de la nouvelle théorie de la carcinogenèse ovarienne

En dehors des différentes études actuellement disponibles plaçant en faveur d'une annexectomie prophylactique chez les patientes présentant une prédisposition génétique, les nouvelles théories sur la carcinogenèse ovarienne doivent nous conduire à revoir notre pratique concernant l'annexectomie prophylactique. La théorie de Kurman & Shi⁽¹²⁾ repose sur l'implication des cellules tubaires dans la carcinogenèse ovarienne (**Figure 1**). De nombreuses étapes avec des anomalies génétiques cumulatives aboutissent à la formation de cellules STIC (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) (**Figure 2**) qui par desquamation et inclusion dans le cortex ovarien seraient la source du cancer ovarien. Vicus et coll⁽¹³⁾ se sont intéressés à la présence de lésion tubaire chez les patientes BRCA1 et BRCA2. Sur 173 patientes, 43 (25%) présentaient des cellules STIC⁽¹³⁾. Le taux était de 23% chez les patientes BRCA1 et de 27% chez les patientes BRCA2. La prévalence de STIC augmentait avec l'âge avec une incidence inférieure à 5% chez les femmes de moins de 40 ans pour atteindre 56% chez les femmes de plus

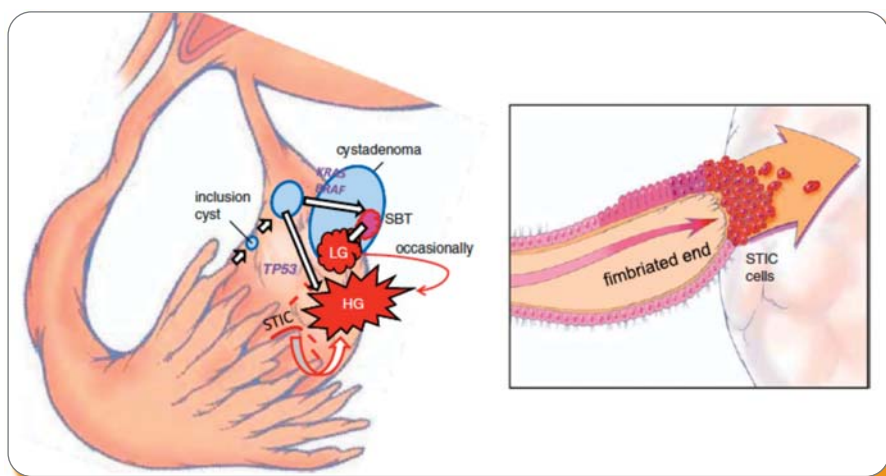


Figure 1 : Nouvelle théorie de la carcinogenèse ovarienne selon Kurman et Shih⁽¹²⁾.

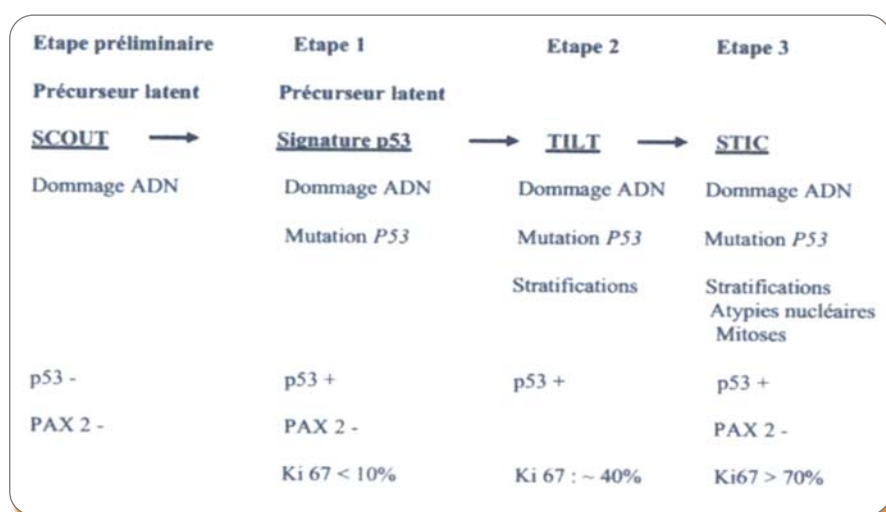


Figure 2 : Anomalies biologiques des cellules tubaires impliquées dans la carcinogenèse ovarienne.

Scout: secretory cell outgrowth,

Tilt: tubal intraepithelial lesion in transition,

Stic: serous tubal intraepithelial carcinoma

de 60 ans⁽¹³⁾. De même, l'incidence de STIC augmentait avec l'index de poids corporel alors que l'utilisation d'une contraception orale était associée à une diminution de l'incidence⁽¹³⁾. Suite à la publication des travaux sur la carcinogenèse ovarienne, certaines équipes ont évalué la possibilité d'alternatives chirurgicales à l'annexectomie prophylactique. Ainsi l'équipe de E. Leblanc a proposé un essai thérapeutique permettant d'éva-

luer chez les patientes non désireuses d'une annexectomie prophylactique la faisabilité d'une fimbriectomie radicale consistant en une salpingectomie associée une ablation du cortex ovarien en contact avec la trompe⁽¹⁴⁾. Cette option basée sur la théorie de Kurman & Shi semble intéressante et pose le problème de modifications des recommandations de l'INCa de 2009. En effet, il était proposé chez les patientes ayant un antécédent d'ovariectomie bilatérale

et chez des patientes ayant une prédisposition génétique, de ne proposer une salpingectomie complémentaire qu'au cas par cas. Cette nouvelle théorie au contraire imposerait la salpingectomie bilatérale systématique. De même cette théorie pose le problème de la légitimité de la conservation tubaire chez les patientes traitées de manière conservatrice pour une tumeur borderline de l'ovaire notamment chez les patientes ayant une tumeur avec des critères histologiques d'agressivité. Enfin, certains pays dont le Canada ont sauté le pas en recommandant systématiquement la salpingectomie bilatérale chez les patientes devant avoir pour lésions bénignes une hystérectomie avec conservation des ovaires.

Conclusion

L'annexectomie prophylactique reste la thérapeutique la plus appropriée chez les patientes ayant une prédisposition génétique. La contraception orale semble une alternative acceptable chez les patientes non désireuses de bénéficier d'annexectomie bilatérale. La frimibriectomie représente une alternative à la réalisation d'une annexectomie prophylactique mais impose une évaluation adéquate par l'inclusion de ces patientes dans l'essai thérapeutique français. Enfin, une place devrait être donnée dès à présent à la salpingectomie systématique lors des hystérectomies pour lésions bénignes avec conservation ovarienne. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Cancer de l'ovaire. www.e-cancer.fr
2. Gadjicki D, Evans DG, Harris H, Julian-Reynier C, Nippert I, Schmidtke J, Tibben A, van Asperen CJ, Schlegelberger B. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet*. 2011;2(2):53-69.
3. Rebbeck TR, Mitra N, Domchek SM, Wan F, Friebel TM, Tran TV, Singer CF, Tea MK, Blum JL, Tung N, Olopade OI, Weitzel JN, Lynch HT, Snyder CL, Garber JE, Antoniou AC, Peock S, Evans DG, Paterson J, Kennedy MJ, Donaldson A, Dorkins H, Easton DF. Epidemiological Study of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers (EMBRACE), Rubinstein WS, Daly MB, Isaacs C, Nevanlinna H, Couch FJ, Andrulis IL, Freidman E, Laitman Y, Ganz PA, Tomlinson GE, Neuhausen SL, Narod SA, Phelan CM, Greenberg R, Nathanson KL. Modification of BRCA1-Associated Breast and Ovarian Cancer Risk by BRCA1-Interacting Genes. *Cancer Res*. 2011 Sep 1;71(17):5792-805.
4. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim-Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa-Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni-Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, Weitzel J, Sun P, Narod SA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2006;296(2):185-92.
5. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006 Oct;7(10):821-8.
6. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C, Demsky R, Murphy J, Rosen B, Narod SA. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2011;121(1):163-8.
7. Julian-Reynier C, Bouhnik AD, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Berthet P, Lasset C, Fricker JP, Caron O, Gesta P, Luporsi E, Faivre L, Longy M, Gladieff L, Frenay M, Dreyfus H, Sobol H, Vennin P, Nogués C. Time to prophylactic surgery in BRCA1/2 carriers depends on psychological and other characteristics. *Genet Med*. 2010;12(12):801-7.
8. Narod SA. Ovarian cancer and HRT in the Million Women Study. *Lancet*. 2007;369(9574):1667-8.
9. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL, Offit K, Kauff N, Domchek S, Tung N, Friedman E, Foulkes W, Sun P, Narod SA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):26-34.
10. Gadducci A, Biglia N, Cosio S, Sismondi P, Genazzani AR. Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(8):568-77.
11. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van't Veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
12. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433-43.
13. Vicus D, Shaw PA, Finch A, Rosen B, Murphy J, Armel S, Sun P, Narod SA. Risk factors for non-invasive lesions of the fallopian tube in BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol*. 2010;118(3):295-8.
14. Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat JP, Taieb S, Adenis C, Vennin P. Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):472-6.

A G E N D A

DIPLÔME UNIVERSITAIRE d'explorations gynécologiques en consultation: COLPOSCOPIE – HYSTEROSCOPIE

1er Module Colposcopie 12 au 16 novembre 2012
2ème Module Hystéroscopie 14 au 18 janvier 2013

Public concerné :

Médecins, internes, chefs de clinique, assistants et plus
Candidats étrangers : Médecins en exercice dans la spécialité

Tarifs 2012-2013

Dans le cadre d'une inscription à titre :

Individuel : 735 €

Internes : 435 €

Nombre limité d'inscriptions

Inscriptions :

Adresser une lettre de motivation + Cv court
pour recevoir le dossier d'inscription, au secrétariat pédagogique :
marie-claire.couratier@bct.aphp.fr
martine.martin@bct.aphp.fr
01.45.21.77.14 ou 77.01

N'envoyez aucun règlement, attendre le dossier d'inscription

Site Web : www.gynobskb.com

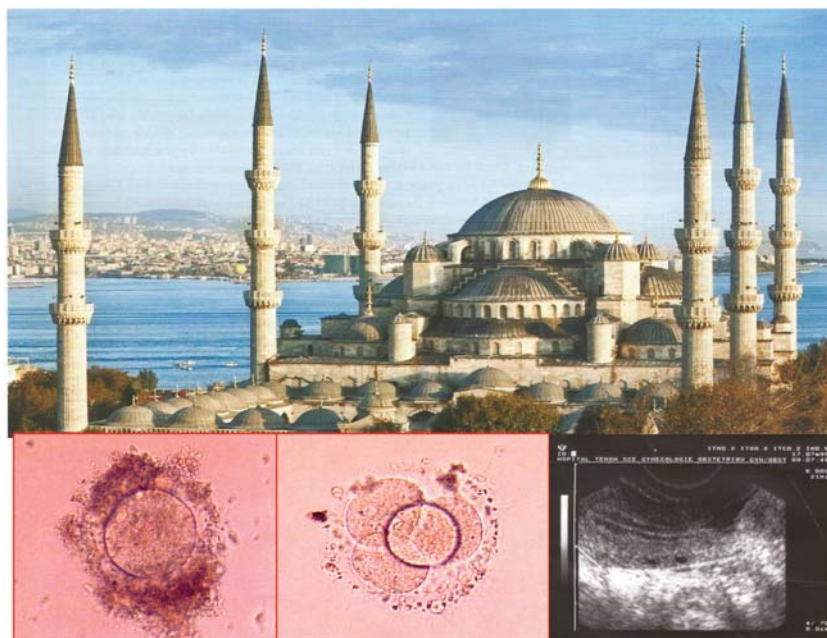
Mon ESHRE 2012 : Repensons nos évaluations ...

Philippe Merviel - CGO - CHU Amiens et Université de Picardie - Jules Verne

Le 28^{ème} congrès de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) s'est tenu à Istanbul du 1er au 4 juillet 2012. Plus de 300 communications orales et près de 600 posters ont permis au plus de 10000 participants de recueillir des informations sur les avancées de la reproduction humaine. Un résumé d'une telle manifestation est toujours incomplet, et j'ai voulu centrer mon article sur la ré-évaluation de nos critères de qualité tant pour les ovocytes, les embryons que l'endomètre. Il y a quelques années j'avais écrit un éditorial [Merviel P. *What will be the cost of an ART-conceived child in the future ? Gynecol Obstet Fertil* 2010 ;38 :237] concernant toutes ces nouvelles techniques qui allaient faire gonfler le coût de nos tentatives de FIV, il semble qu'aujourd'hui elles soient devenues incontournables pour certains. Nous verrons à Londres en 2013 puis à Munich en 2014 si la tendance actuelle se confirme.

Cellules du cumulus – Ovocytes

Scott Nelson (Grande-Bretagne) a fait le point sur l'AMH et le compte des follicules antraux, et conclut que ces deux approches sont comparables pour l'évaluation du nombre d'ovocytes recueillis, et cela quel que soit la date du cycle et le cycle considéré. Seule l'AMH pourrait aider le professionnel à programmer



la prise en charge comme par exemple après une chimiothérapie ou en fonction du délai de conception. **E Kovanci (USA - O 197)** a montré que les taux d'AMH déclinaient plus rapidement chez les femmes porteuses d'ovaires polykystiques (OPK) (passage de 7,13 ng/ml en cas d'OPK < 35 ans à 4,09 après 38 ans contre 2,68 en l'absence d'OPK < 35 ans et 1,27 après 38 ans ; $p < 0,001$). De plus les femmes OPK avec une AMH > 5 ng/ml ont moins de chance d'être enceintes que celles qui ont une AMH < 3, ces dernières ayant plus de chance que les femmes non OPK avec des taux d'AMH similaires.

AE Iager (USA - O 004) rapporte son expérience sur l'analyse du transcriptome des cellules de la granulosa, en

proposant un test avec moins de 20 gènes (métabolisme glucidique, régulation des gonadotrophines, transcription et liaison inter-cellulaire) permettant de différencier le potentiel implantaire des ovocytes (36% de grossesse après sélection, $p < 0,0001$). **E Himaya (Canada - O 006)** a analysé le G Test, décrit par l'équipe de S Hamamah (France) et issu du transcriptome des cellules de la granulosa (28 gènes). Bien que la morphologie embryonnaire fut comparable entre les cycles naturels modifiés ($n : 22$) et les cycles stimulés ($n : 52$), le score G Test a été significativement supérieur dans le premier cas ($56,07 \pm 3,27$) par rapport aux cycles stimulés ($52,25 \pm 1,15$; $p : 0,0055$). Dans les cycles naturels modifiés, le

taux de grossesse évolutive a été de 26% (34% de transfert), inférieur à celui observé lors des cycles stimulés lorsque les embryons étaient sélectionnés par le G Test (83%).

NM Chimote (Inde - O 008) a cherché à corrélér les taux folliculaires d'IGF1 avec la qualité embryonnaire et les chances de grossesse. L'IGF1 est connu comme facteur de croissance cellulaire et anti-atrétique. Le seuil du taux folliculaire d'IGF1 a été fixé à 59,25 ng/mg de protéine, distinguant les liquides folliculaires pauvres ou riches en IGF1. Les taux de fécondation, de clivage, de formation des blastocystes et les grades de blastocystes obtenus (selon la classification de Gardner) sont significativement supérieurs dans le groupe des liquides folliculaires riches en IGF1. De même le taux d'IGF1 diffère significativement selon l'existence d'une grossesse ou non (130,5 +/- 72,6 vs 62,64 +/- 17,61 ; p : 0,0002) ; le seuil pour obtenir une grossesse étant de 58,5 ng/mg de protéine (36,2 vs 22,6% ; p : 0,0023).

N Lédée (France - O 222) est revenue sur la valeur prédictive du taux dans le liquide folliculaire du G-CSF, avec un OR de 0,77 [0,69-0,83], p < 0,001 ; supérieur à celui de la morphologie embryonnaire à J3 (0,66 [0,58-0,73], p : 0,01) ; ces deux marqueurs étant indépendants. Les embryons ont été classés selon la richesse folliculaire en G-CSF en 3 groupes : I (> 30 pg/ml, de bon pronostic), II (18,4 à 30 pg/ml) et III (< 18,4 pg/ml). Le taux d'implantation global a été de 21%, avec 36% pour les embryons du groupe I, 16,6% pour le groupe II et 6% pour le groupe III (p < 0,001). Si l'on considère le taux de G-CSF et la morphologie, le taux d'implantation est de 54% pour le groupe I (globalement 35% d'augmentation du taux de grossesse en considérant ces deux paramètres). Cet effet prédictif existe également pour les embryons congelés avec respectivement 37, 7 et 5% d'implantation selon les trois groupes (p < 0,001).

Embryons – Blastocystes

Laura Rienzi (Italie) a redit d'emblée que les tests actuels concernant les spermatozoïdes et les ovocytes ne sont pas validés. Par contre la microscopie en lumière polarisée pourrait renseigner sur la maturation nucléaire ovocytaire, la coculture sur l'obtention de blastocystes et l'embryoscope sur la présence d'anomalies chromosomiques par l'intermédiaire de la vitesse de division cellulaire (**A Bayram, Turquie - O 269**) : la troisième division faisant passer l'embryon de 5 à 8 blastomères est significativement plus rapide en cas d'embryons euploïdes/aneuploïdes, p : 0,04).

S Davies (Grande-Bretagne - O 217) a étudié par le CGH-array l'euploïdie des embryons en fonction du clivage embryonnaire surveillé par l'embryoscope. Il constate que des anomalies sur la 1^{ère} et 2^{ème} division et une période de transition entre 2 et 4 cellules sont associées à une augmentation significative (p < 0,05) des aneuploidies uniques ou multiples.

S Alfarawati (Grande-Bretagne - O 218) a montré par ailleurs que l'aneuploïdie n'avait que peu de relation avec la morphologie embryonnaire et que 50% des blastocystes obtenus étaient porteurs d'anomalies chromosomiques, avec pour conséquence un nombre élevé de fausse-couche spontanée. Pour améliorer les résultats, **Laura Rienzi** conclut donc à la nécessité de combiner l'étude des cellules du cumulus, à la pratique d'une ICSI robotisée, d'étudier la dynamique morphologique grâce à la lumière polarisée, d'analyser les différents milieux par (métabolomique, respiration) et enfin de réaliser des études par « OMICS » sur les cellules du trophoctoderme.

SS Cortezzi (Brésil - O 007) a analysé le potentiel implantatoire des embryons via l'étude en spectrométrie de masse des milieux de culture et a montré une signature biochimique et morphologique

type des embryons s'implantant (de 88 à 94% de probabilité).

Des études récentes ont montré que l'analyse du transcriptome des cellules du trophoctoderme pourrait permettre d'identifier les blastocystes qui s'implanteraient. **K Kirkegaard (Danemark - O 005)**, après biopsie du trophoctoderme à l'aide d'un laser au 5^{ème} jour de culture, a montré que parmi les 15 gènes exprimés, CDX2 et HOXB7 sont les deux le plus fréquemment exprimés. Néanmoins, sur une étude de 10 transferts mono-embryonnaire de blastocystes biopsiés (à J6), ces deux gènes ne permettent pas de différencier ceux qui vont conduire à une grossesse ou non (5 grossesses).

Une grande place a été faite aux communications concernant l'embryoscope, c'est-à-dire l'observation en temps réel du développement embryonnaire.

S Shen (USA - O 059) a montré que l'observation des divisions cellulaires le jour 1 et 2 permettait de prédire l'obtention d'un blastocyste au jour 5.

H Ando (Japon - O 267) a retrouvé comme facteur prédictif d'évolution en blastocyste les anomalies observées à l'embryoscope de la 1^{ère} division cellulaire. Cette anomalie semble plus significative que la fragmentation embryonnaire.

De même, **A Azzarello (Danemark - O 268)** a montré que la multinucléation au stade 2 et 4 cellules n'était pas un élément péjoratif sur les chances de grossesse (28,6% d'accouchements dans cette série). **P Gamiz (Espagne - O 061)** a comparé dans une étude rétrospective l'analyse en temps réel (1390 cycles) et l'incubation standard des embryons (5915 cycles). Pour un taux de grossesse de 40%, l'OR de l'embryoscope est de 1,206 [1,072-1,357], p < 0,01, permettant une augmentation de 7% du taux de grossesse par rapport à une observation standard. Les raisons de cette augmentation seraient le contrôle strict des conditions de culture, la moindre manipulation des embryons, l'observation occasionnelle de clivages

anormaux et la sélection des embryons grâce à leurs caractéristiques morphocinétiques.

T Fréour (France – O 080) n'a pas retrouvé d'éléments significatifs lors de l'observation en temps réel chez les femmes fumeuses ou non, bien que les taux de grossesse soit inférieurs chez les premières (17 vs 35%, non significatif).

Endomètre

Carlos Simon (Espagne) a convenu que les facteurs prédictifs connus pour l'implantation embryonnaire sont inadéquats. Par exemple, l'échographie endométriale et de Doppler des artères utérines, avec des grossesses même lorsque l'endomètre pré-ovulatoire mesure moins de 4 mm et des IP > 3,3 chez seulement 9% des patientes.

Demain, c'est l'analyse du transcriptome (à la suite d'une biopsie endométriale (5 j après l'imprégnation en progestérone) et le développement de tests rapides (en 24 h) qui permettront d'évaluer les chances d'implantation (en particulier l'étude des prostaglandines PGE2 et PGF2, avec des chances réelles de grossesse lorsque la PGF2α est élevée).

Pendant longtemps on a pensé que l'aspect endométrial pouvait prédire la survenue d'une grossesse (aspect en triple ligne avec une épaisseur de 8 à 14 mm). Or **M Khrouf (Tunisie – O 118)** a montré que ni l'aspect (hyper-échogène, hypo-échogène ou en triple ligne) au 6^{ème} jour de stimulation ou le jour du déclenchement n'était prédictif de la survenue d'une grossesse, pas plus que l'épaisseur (+/- 7 mm à S6 et +/- 9 mm le jour de l'hCG).

Trois études ont montré que l'hystéroscopie avec biopsie d'endomètre pratiquée le cycle précédent n'était pas délétère à la survenue d'une grossesse.

B Kumbak (Turquie – O 036) a montré au cours de cycles sous agonistes de la GnRH, qu'une hystéroscopie ambulatoire associée à une biopsie d'endomètre

permettait de diagnostiquer 23% d'anomalies (cloison incomplète, endométrite chronique, polype et hyperplasie endométriale) et ne nuisait pas aux taux de grossesse. En effet, les taux de grossesse après hystéroscopie étaient significativement supérieurs par rapport au groupe contrôle (31 vs 21%, p : 0,0035) et même supérieurs en cas de transfert d'embryons de grade 1 (72 vs 40%, p : 0,003). Les taux de fausse-couche spontanée étaient identiques dans les deux groupes (19,4 vs 19%). **J Dhulkotia (Grande-Bretagne – O 168)** rapporte, lors d'une méta-analyse de 6 études, des taux de naissance avec un OR de 2,22 [1,44-3,42] lorsque la biopsie est faite en phase lutéale précédente, de 2,4 [1,09-5,27] si elle est réalisée en début de phase folliculaire et de 0,26 lors de la ponction folliculaire [0,10-0,65].

Enfin, **T El-Toukhy (Grande-Bretagne – O 035)** a montré dans une méta-analyse de 10 études, que l'hystéroscopie pratiquée avant les tentatives de FIV améliorait significativement les taux de grossesse clinique et d'accouchement (p < 0,00001), et que cet effet bénéfique était présent également en cas de fausse-couche à répétition et après 1 ou 2 tentatives de FIV (respectivement p < 0,00001 et < 0,0002). Là encore, une femme avec une hystéroscopie normale a plus de chance d'être enceinte par rapport à une femme sans hystéroscopie : OR : 1,46 [1,29-1,64], p < 0,00001.

I Van Vaerenbergh (Belgique – O 171) a étudié l'expression génique endométriale au cours de protocole antagoniste de la GnRH chez des femmes donneuses d'ovocytes avec 4 types de déclenchement : hCG 10000 UI (A) ; 0,2 mg de tryptoréline suivi de 1500 UI d'hCG et d'un support de la phase lutéale (B) ; 0,2 mg de tryptoréline avec un support de la phase lutéale (C) et 0,2 mg tryptoréline sans support de la phase lutéale (D). Les biopsies d'endomètre ont été réalisées 5 jours après recueil des ovocytes. Il n'existe pas de différence entre les groupes A et B, par contre des dysrégulations sont notés entre les

groupes B et C (TGFβ2, MMP26, cytochrome P450) et entre le groupe D et les autres groupe (MMP, chemokine, lipophiline).

De même, **A Bermejo (Espagne – O 242)** a analysé l'effet d'un déclenchement par agoniste de la GnRH et de différents protocoles de soutien de la phase lutéale : (1) oestradiol per os 6 mg/j + progestérone vaginale 800 mg/j ; (2) oestradiol per os 6 mg/j + progestérone vaginale 400 mg/j + rLH 150 UI/j sur 5 jours ; (3) oestradiol per os 6 mg/j + progestérone vaginale 400 mg/j + rhCG 1500 UI le jour de la ponction ; (4) oestradiol per os 6 mg/j + progestérone vaginale 400 mg/j + rhCG 500 UI à LH+2, LH+4 et LH+6j. Le groupe contrôle était déclenché par rhCG 6500 UI + progestérone vaginale 400 mg/j. Les biopsies étaient pratiquées au 7^{ème} jour post-déclenchement. Comparé au groupe contrôle, le protocole 1 montre 33 gènes up-régulés et 32 down-régulés (14 gènes, précédemment décrits dans la réceptivité utérine, modifiés), les protocoles 2, 3 et 4 montrant respectivement 6 (1), 1(1) et 4 (2) gènes abaissés.

H Ozornek (Turquie – O 244) a réalisé une étude en cas d'hyperstimulation ovarienne en protocole antagoniste de la GnRH associé à un déclenchement par 0,2 mg de tryptoreline. Deux types de supplémentation ont été proposées : 1^{er} groupe oestradiol per os 400 mg/j + progestérone vaginale 600 mg/j ; 2^{ème} groupe œstradiol per os 600 mg/j + progestérone vaginale 600 mg/j. Le taux de grossesse clinique est le double dans le 2^{ème} groupe (54,2 vs 22,2%, p < 0,05).

Enfin, **B Liu (Chine – O 238)** retrouve dans son analyse du protéome endométrial (même date de biopsie) que les gènes les plus modifiés en cas d'échecs d'implantation concernent l'immunité, l'inflammation, la coagulation sanguine, la transduction du signal, le transport d'électrons et les modifications post-translationnelles. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Traitements locaux de l'atrophie vulvo-vaginale

Catherine Azoulay - Paris

L'atrophie vulvo-vaginale est fréquente et altère la qualité de vie. Sa prévalence avait été évaluée à 27% dans une étude transversale par auto-questionnaire ⁽¹⁾ sur 98705 femmes en post-ménopause des études WHI (Women's Health Initiative), avec 18,6% d'irritation ou démangeaison, 11,1% de pertes et 5,2% de dysurie (pollakiurie, urgences mictionnelles et incontinence). Elle prédomine à la ménopause mais

n'en est pas spécifique : en cas d'antécédent de cancer du sein, sa prévalence peu atteindre 1 femme sur 4 en préménopause ⁽²⁾.

C'est l'amincissement de l'épithélium vaginal qui est à l'origine de la cascade de modifications physiologiques menant à l'atrophie symptomatique ⁽²⁾, où le rôle des lactobacilles vaginaux paraît de plus en plus clair (**Figure 1**).

Le diagnostic d'atrophie vulvo-vaginale est clinique : la muqueuse apparaît pale, luisante et sèche. En cas d'inflammation, elle peut être rouge ou pale avec des pétéchies. Le relief vaginal disparaît et le col peut devenir rouge. Un raccourcissement et un rétrécissement vaginaux surviennent avec le temps. 2 tests peuvent confirmer le diagnostic en préménopause :

- un pH vaginal $\geq 4,6$
- un IMV (index de maturation vaginal) $< 15\%$ de cellules superficielles.

L'oestrogénothérapie locale offre le choix entre oestriol et promestriène.

> **L'oestriol**, estrogène d'action courte et d'élimination rapide, sans action sur l'endomètre à la posologie préconisée, permet, en applications locales, d'améliorer la trophicité de l'épithélium vaginal et de restaurer le pH physiologique du vagin. La résistance à l'infection et à l'inflammation semblent, de ce fait, améliorées. La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue; des cures d'entretien peuvent être nécessaires. L'estriol, administré localement est très bien absorbé avec une concentration plasmatique maximale 1 à 2 heures après l'application, qui décroît pour revenir aux valeurs de base en 24 heures.

> **Le promestriène** exerce des effets oestrogéniques locaux au niveau des muqueuses du tractus génital féminin inférieur, dont il restaure la trophicité. Après application vaginale, moins de 1% du promestriène passe dans la circulation générale et il n'a jamais pu être décelé

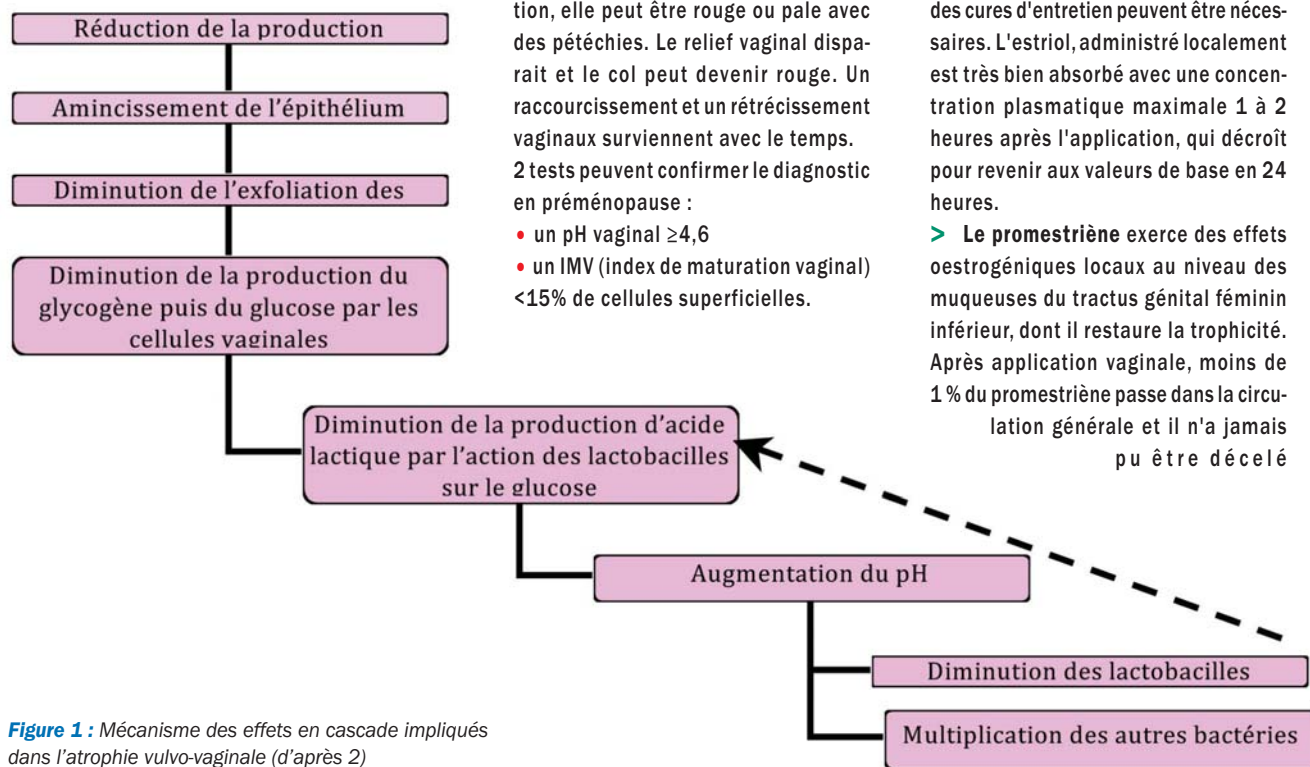


Figure 1 : Mécanisme des effets en cascade impliqués dans l'atrophie vulvo-vaginale (d'après 2)

Estriol	Crème vaginale : <ul style="list-style-type: none"> Gydrelle® 0,1% Physiogine® 0,1% Trophicreme® 0,1%
	Gelule Vaginale : <ul style="list-style-type: none"> Florgynal® Trophigil®
	Ovule Physiogine® 0,5 mg Cp Sec Physiogine® 1 mg
Promestriène	Colposeptine® Cp Vagin Colpotrophine® 1 % Creme Colpotrophine® 10 Mg Caps Vagin

d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes estrogéno-sensibles situés à distance du vagin. C'est la raison pour laquelle ce produit a pu être proposé par certains auteurs en cas d'oestrogénothérapie locale indispensable chez une femme atteinte d'un cancer estrogénodépendant⁽³⁾.

Sous oestrogénothérapie locale, la plupart des patientes observeront une amélioration des symptômes en quelques semaines mais la restauration totale de l'intégrité tissulaire peut prendre jusqu'à 2 ou 3 mois⁽⁴⁾.

L'oestrogénothérapie locale (et systémique...) a largement fait la preuve de son impact positif sur le turnover cellulaire de la muqueuse vaginale en péri- ou post-ménopause, diminuant la sécheresse vaginale, la dyspareunie et les symptômes liés au prolapsus. Il n'y a cependant aucune démonstration de son effet favorable en préménopause⁽⁵⁾. En dehors des traitements hormonaux locaux, le praticien dispose de 3 types de produits, les hydratants et les lubrifiants vaginaux.

Les lubrifiants vaginaux

En dehors de la ménopause, une dyspareunie⁽⁵⁾ peut survenir en cas de :

- Excitation insuffisante
- Préliminaires insuffisants
- Contraception inadaptée (sous-dosée).

C'est dans ces situations que les lubrifiants vaginaux prennent toute leur place⁽⁶⁾. Ils sont en effet utilisés comme moyen temporaire de supprimer la sécheresse vaginale au cours du rapport sexuel. Il y a divers types de lubrifiants, à base d'eau, d'huile ou de silicone. Les lubrifiants peuvent être utilisés en administration vulvaire (lèvres, clitoris), vaginale orificielle et/ou sur le pénis avant la pénétration. Les lubrifiants contenant de la glycérine ou du propylène glycol peuvent parfois occasionner une irritation locale, liée à leur osmolarité. L'efficacité des lubrifiants simples peut être augmentée par l'association aux hydratants vaginaux⁽⁴⁾.

Certains lubrifiants sont également référencés comme hydratants.

Enfin, des produits à base d'acide hyaluronique, au pouvoir hydratant et hygroscopique, ont été commercialisés plus récemment.

Lubrifiants simples	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bartoline® 2. Durex gel® 3. Intimy gel® 4. *Manix gel® 5. Taïdo® 6. *terpan gel® 7. Try®.....
Lubrifiants hydratants	<ol style="list-style-type: none"> 8. Hydralin lubrifiant® 9. *Monolub® 10. Oxens® 11. *Phyto Soya gel vaginal® 12. Sensilube® 13. *Serelys gel vaginal®
Lubrifiants hydratants à l'acide hyaluronique	<ol style="list-style-type: none"> 14. Monasens® 15. *Mucogyne® 16. Saugella Gel®
Hydratants non lubrifiants	<ol style="list-style-type: none"> 17. *Replens® 18. Cicatridine® 19. Veganix®

*produits commercialisés en dose individuelle avec applicateur

Les hydratants vaginaux

Dans un essai randomisé, un hydratant vaginal à base de polycarbohydre (Replens®, seul hydratant vaginal de ce type disponible) a démontré exercer un effet bénéfique équivalent à celui de l'oestrogénothérapie locale : augmentation de l'indice de maturation vaginal, de l'hydratation et des sécrétions vaginales. Son effet a été également identique cliniquement, avec amélioration équivalente sur les démangeaisons et l'irritation vaginale ou la dyspareunie⁽⁷⁾. Ce polymère s'attache à la mucine et aux cellules épithéliales vaginales où il est capable de retenir jusqu'à 60 fois son poids en eau. Le polycarbohydre, saturé en eau, va alors former un fil humide à la surface des cellules épithéliales qui soulage presque instantanément les symptômes d'irritation. Ses propriétés muco-adhésives et son affinité très importante pour la mucine vont permettre un relargage constant de l'eau contenue dans le polymère durant 3 jours. Du fait

de cet effet prolongé, il peut être administré moins fréquemment (une à 2 fois par semaine).

Au vu des mécanismes locaux impliqués (**Figure 1**), les produits reconstituants locaux de la flore vaginale (Bactigyn®, Femibion®, Geliofil®, Gynophilus®, Mycoress®, Prevegyn®) peuvent sans doute être d'un appoint intéressant en complément thérapeutique.

Le gynécologue ne peut aujourd'hui ignorer le grand nombre d'options disponibles pour traiter localement la sécheresse vulvo-vaginale de ses patientes, ménopausées ou non.

Il devra souvent initier le sujet en s'enquérant systématiquement lors de la consultation de toute gêne pendant ou en dehors des rapports sexuels.

Il sera alors à même de donner des informations utiles à sa patientèle et pourra la plupart du temps la soulager efficacement et améliorer sa qualité de vie. ■

Conflits d'intérêts : Consultante sur les probiotiques en industrie pharmaceutique.

RÉFÉRENCES

1. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: women's health initiative. *Maturitas* 2004;49:292-303
2. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:87-94.
3. Pup LD. Management of vaginal dryness and dyspareunia in estrogen sensitive cancer patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:740-5.
4. Kingsberg S, Kellogg S, Krychman M. Treating dyspareunia caused by vaginal atrophy: a review of treatment options using vaginal estrogen therapy. *Int J Womens Health.* 2010;1:105-11.
5. Revicky V, Mukhopadhyay S, Morris E. Dyspareunia in gynaecological practice *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2012 ; 22 : 148-154
6. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas.* 2009;63:315-8.
7. SOGC Clinical Practice Guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 ; 88: 222-8.

RENCONTRES . . .



Info labo Monolub®

Monolub®, le confort intime pour cet été :

En été, l'eau (salée ou chlorée) peut mettre à mal les muqueuses intimes et favoriser la survenue d'un épisode de sécheresse vaginale. Pour celles qui vont à la plage, le sable est un facteur aggravant d'irritation. Le risque de sécheresse intime est par ailleurs amplifié pendant la grossesse, durant l'allaitement, en période de périménopause, ou lors de la prise de certains médicaments.

Le manque d'hydratation intime peut alors rendre les rapports sexuels désagréables ou douloureux, d'autant que cette période de l'année est justement plus propice aux rapports sexuels ! Le gel hydratant lubrifiant vaginal non hormonal Monolub® d'Ophrys, formulé en Aloé Vera et Vitamine E, s'utilise comme :

- un hydratant intime à appliquer par exemple après la toilette
- et comme lubrifiant lors ou avant les rapports sexuels.

Vraies et fausses idées reçues sur la sécheresse intime

Moins une femme boit d'eau, plus son vagin est sec.

► **FAUX** – en cas de sécheresse vaginale, il convient d'utiliser un gel vaginal tel que Monolub® pour palier les gênes dues au manque d'hydratation intime (néanmoins dans le cadre d'une bonne alimentation, il est recommandé de boire 1,5 litre d'eau par jour et davantage s'il fait chaud ou en cas d'activité sportive).

La sécheresse intime favorise les infections vaginales.

► **VRAI** – une muqueuse insuffisamment hydratée, plus fragile, se défendra moins bien contre les microbes.

Monolub® est pratique, grâce à son applicateur compact parfaitement adapté à l'anatomie féminine et son conditionnement en monodoses individuelles qui se glissent dans le sac, et discret, grâce à sa formule translucide et sans odeur. Monolub® est compatible avec le latex (préservatifs et diaphragmes).

Prix public conseillé : 12,95 € TTC. Boîte de 5 monodoses

Disponible sans ordonnance en pharmacie (code ACL 9825009) et sur <http://www.ophrys.com>.

CA, d'après un communiqué de presse Ophrys