

RéfleXions

en Gynécologie-Obstétrique

19

décembre

2011

Tome 4

GynéPôle Bordeaux

2^{èmes} Journées organisées
par le Pôle de Gynécologie
Obstétrique et Reproduction
du CHU Bordeaux

Vendredi 1^{er}
et samedi 2 juin 2012
Cité Mondiale - Bordeaux

Programme document joint

Edition spéciale

Focus sur les Congrès 2011

Catherine Azoulay
Hélène Borne
Emile Daraï

ISSN : 1964-9444

4
Crédits
FMC
par an

Gyné Pôles

Bordeaux

Vendredi 1^{er} et Samedi 2 Juin 2012

2^{èmes} Journées organisées par le Pôle
de Gynécologie Obstétrique et Reproduction
du CHU Bordeaux

Cité Mondiale - 18 Parvis des Chartrons - Bordeaux



Coordination : Jean-Luc Brun

Intervenants :

Yves Aubard
Philippe Ballanger
Cécile Bébear
Renaud Bénichou
Noëlle Bernard
Sandrine Brugère
Jean-Luc Brun
Oriol Coll
Véronique Cabiran
Vanessa Conri

Dominique Dallay
Anne Debeaumont
Sylvie Epelboin
Jean-Philippe Filet
Sandrine Frantz-Blancpain
Xavier Fritel
Sigolène Galland
Tristan Gauthier
Patricia Ghilardi
Hélène Gomer
Olivier Graesslin
Nicolas Grenier

Claude Hocké
Jacques Horovitz
Annette Hourdin
Bernard Jacquetin
Clément Jimenez
Anne-Marie Kern
Martin Koskas
Guy La Ruche
Raphaëlle Mangione
Marion Marty
Claudine Mathieu
Antoinne Maubon

Françoise Muller
Pierre Panel
Aline Papaxanthos
J-Baptiste Pinaquy
Delphine Ricros
Dominique Royere
Robert Saura
Nathalie Trufflandier
François Vandenbossche
Thomas Van Den Heuvel
Christophe Vayssièr
Valérie Vernaeve

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 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)
Dr 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 : Yvelle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Nathalie BOREL
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS - Obernai
ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : T 89620
Dépôt légal : 4^{ème} trimestre 2011

SOMMAIRE

DOSSIER

FOCUS SUR LES CONGRÈS 2011

- 4** 11^{ème} congrès mondial sur l'endométriose de Montpellier : quoi de neuf ?
4-7 septembre 2011 ————— *Emile Daraï*
- 6** 25^{ème} Infogyn
(Tarbes, 29 - 30 Septembre et 1^{er} Octobre 2011) ————— *Hélène Borne*
- 14** Le 14^{ème} Congrès Mondial sur les Controverses en Obstétrique,
Gynécologie et Infertilité (COGI)
(Paris 17 au 20 novembre 2011) ————— *Catherine Azoulay*
- 17** Les 35^{èmes} Journées du Collège National des Gynécologues
et Obstétriciens Français (CNGOF) ————— *Catherine Azoulay*

2^{ÈME} CONGRÈS GYNÉPÔLE

- 2** Vendredi 1^{er} et samedi 2 juin 2012 - Bordeaux - Cité Mondiale

13 ABONNEMENT



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) | Pr Serge DOUVIER (Dijon) | Pr Franck PERROTIN (Tours) |
| Dr Katty ARDAENS (Seclin) | Dr Gilles DUBERNARD (Lyon) | Dr Jean Yves PONS (St Maur) |
| Dr Catherine AZOULAY (Paris) | Dr Raffaële FAUVET (Amiens) | Dr Catherine RONGIERES (Strasbourg) |
| Pr Florence BRETTELLE (Marseille) | Dr Patrick FENICHEL (Nice) | Pr Roman ROUZIER (Paris) |
| Dr Nathalie CHABBERT-BUFFET (Paris) | Dr Juliette GUIBERT (Poissy) | Dr Marie Victoire SENAT (Clamart) |
| Dr Pierre COLLINET (Lille) | Dr Gilles KAYEM (Créteil) | Dr Pascale THIS (Versailles, Paris) |
| Dr Marie-Antoinette de CRÉCY
(Ste Geneviève des Bois) | Dr Michèle LACHOWSKY (Paris) | Pr Philippe TOURAINE (Paris) |
| Pr Emile DARAÏ (Paris) | Dr Marie-Noëlle LAVEISSIERE (Paris) | Dr Vassili TSATSARIS (Paris) |
| | Dr Brigitte LETOMBE (Lille) | Pr Laurent ZELEK (Bobigny) |

11^{ème} congrès mondial sur l'endométriose : quoi de neuf ? Montpellier 4-7 septembre 2011

EMILE DARAÏ

Hôpital Tenon, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie Paris

La physiopathologie de l'endométriose reste un domaine privilégié de recherche. Nombreuses ont été les études confirmant le rôle des dérivés de la dioxine et des PCB dans la physiopathologie de l'endométriose prouvant l'impact des agents environnementaux. Plus intéressantes étaient les analyses génétiques notamment celles impliquant la méthylation des gènes. Une multitude de gènes candidats a été évaluée sans que nous puissions pour l'instant préciser l'impact en termes de diagnostic et de thérapeutique. Plus novatrices sont les études retrouvant une corrélation entre l'exposition aux ultra-violets et le risque d'endométriose.

Ainsi, le travail de **Kvaskoff et coll (USA)** ayant évalué sur plus de 116 000 femmes le rôle de l'exposition solaire dans l'enfance et le risque accru de survenue d'une endométriose. Malgré des critiques méthodologiques, ces résultats sont à rapprocher de ceux présentés par le même auteur sur la cohorte française E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale) retrouvant une relation entre endométriose et cancer cutané avec un risque relatif (RR) de 1,3 (IC : 1,07-1,57), et un RR 1,6 (IC : 1,11-2,31) pour le mélanome. **Upson et coll (USA)** dans une étude cas témoins ont évalué le risque de développer une endométriose en fonction de l'exposition *in utero* et lors de la petite enfance à certains agents. C'est ainsi qu'il retrouve que le risque relatif d'avoir une endométriose est multiplié par 2,4 (IC : 1,3-4,6) par la consommation importante de soja pouvant expliquer l'incidence plus élevée de cette pathologie en Asie.

De nombreuses études ont été consacrées à l'implication de la néo-neurogenèse dans la physiopathologie de l'endométriose. Lors du précédent congrès mondial à Melbourne, des équipes avaient souligné le rôle possible de la détection du PGp95 (marqueur des fibres nerveuses) dans l'endomètre comme moyen de diagnostic de l'endométriose.

Al Jefout et coll (Australie) ont confirmé l'intérêt de l'étude des fibres nerveuses dans l'endomètre. En effet, en comparant la présence de fibres nerveuses dans la couche superficielle

de l'endomètre chez des patientes ayant des polypes, une endométrite, une hyperplasie de l'endomètre, des fibromes, une adénomyose ou un prolapsus ne retrouvaient aucune fibre nerveuse chez ces patientes alors qu'une expression était retrouvée chez les patientes porteuse d'une endométriose.

Tarjanne et coll (Finland) ont confirmé la prolifération des fibres nerveuses dans les lésions d'endométriose profonde évaluée par le marquage immunohistochimique du PGp95, du neuropeptide Y, du nerve growth factor (NGF) et du récepteur A de la tyrosine kinase du NGF et le rôle du traitement médical par progestatifs en diminuant la densité des fibres nerveuses expliquant son action antalgique.

Concernant le diagnostic et le traitement de l'endométriose peu d'innovations ont été présentées.

Pour le diagnostic d'endométriose, **Abrão et coll (Brésil)** ont souligné l'intérêt de la préparation digestive avant échographie trans-vaginale notamment pour le diagnostic des formes profondes. De même, de nombreuses équipes ont souligné l'intérêt de la sonovaginographie (injection de gel dans le vagin lors de l'échographie) pour augmenter la pertinence du diagnostic notamment des localisations vaginales. Cependant, il convient de souligner que celles-ci sont tout aussi accessibles par l'examen au spéculum.

Plus novatrice était l'étude de **Newman et coll (UK)** utilisant des nanoparticules marquées à la fluoresceïne (FITC) et comportant le peptide TAT qui ont une affinité pour les cellules glandulaires. L'association de ce marquage associé à l'anticorps MUC-1 permettrait à la fois un diagnostic précoce par scintigraphie et une thérapeutique ciblée.

De même le travail de **Schreinemacher et coll (Pays-Bas)** couplant l'IRM avec l'injection de gadofosveset trisodium (Ablavar®) chez la souris permet une meilleure détection des implants endométriosiques. Le produit de contraste étant disponible, sa pertinence doit être évaluée chez l'humain. Sur le plan thérapeutique, **Kitawaki et coll (Japon)** ont rapporté l'efficacité d'un traitement initial par analogues de la GnRH suivi de dienogest sur les symptômes. Cependant le dienogest

(Visanne) n'est pas encore disponible en France. De plus, l'efficacité du dienogest a déjà été comparée aux analogues et a démontré une efficacité équivalente aux analogues de la GnRH avec une réduction des effets secondaires notamment sur l'os soulignant l'intérêt du traitement initial par le dienogest.

L'équipe de **Kobori et coll** (Japon) a également confirmé l'intérêt du traitement post opératoire par œstro-progestatif pour diminuer le risque de récurrence après traitement chirurgical de l'endométriose notamment les endométriomes.

L'évaluation de la qualité de vie des patientes prend enfin une place importante comme le prouve le nombre important de communications sur ce sujet. Les travaux de Bassi et coll (Brésil) et de Di Donato et coll (Italie) ont confirmé l'amélioration de tous les items du questionnaire de qualité de vie SF-36 après résection colorectale pour endométriose. Utilisant un questionnaire spécifique de patientes porteuses d'une endométriose tels que le EHP-30 ou le EHP-5, une relation est retrouvée entre l'amélioration des symptômes et la qualité de vie. Reste le problème de savoir quel type de questionnaire faut-il utiliser ?

Le traitement chirurgical par coelioscopie des formes profondes de l'endométriose notamment avec atteinte digestive est rapporté par de nombreuses équipes avec un nombre limité de cas et une morbidité non négligeable posant le problème de qui doit faire cette chirurgie. Ceci est en accord avec la présentation de **Wills et coll** (Australie) soulignant l'intérêt de la prise en charge des formes sévères de l'endométriose dans des centres d'excellence.

Le traitement des endométriomes reste un sujet majeur de débat. L'étude de **Kitajima et coll** (Belgique) comparant la densité des follicules dans le cortex d'ovaire porteur ou non d'endométriomes révèle que la présence d'endométriome induirait la perte de follicule justifiant pour ces auteurs une prise en charge précoce des endométriomes y compris de taille limitée.

Des travaux récents ont souligné l'impact négatif de la kystectomie pour endométriome sur la réserve ovarienne posant le problème d'options alternatives.

Yazbeck et coll (France) ont rapporté les résultats à 5 ans de la sclérothérapie à l'éthanol pour le traitement des endométriomes récidivants. Les résultats de la sclérothérapie comparés à ceux de la kystectomie semblent en faveur de la première technique avec un taux de grossesses supérieur. Cependant cette étude rétrospective comporte de nombreux biais qui ne peuvent être résolus que par un essai randomisé avant son utilisation en routine. Des innovations techniques ont été présentées telle que l'utilisation de l'énergie plasma pour traiter les endométriomes consistant en une évacuation des endométriomes suivie d'une vaporisation de la paroi interne

du kyste. Les résultats préliminaires présentés par **Auber et coll** (France) soulignent l'intérêt de cette technique préservant la réserve ovarienne. Cette technique, si elle confirme les résultats encourageants, devrait contribuer à revoir complètement la stratégie thérapeutique des endométriomes.

M. Leconte et coll (France) ont rapporté leur expérience concernant les localisations multiples digestives de l'endométriose digestive. La notion de multifocalité des lésions digestives est déjà connue caractérisée par la présence de lésions multiples digestives sur le même segment digestif le plus souvent le côlon rectum. Ces auteurs rapportent la notion de multicentricité des lésions digestives chez des patientes ayant des atteintes digestives rectales prouvées avec une incidence de 30% de localisations iléo-caecales associées. Ces constatations posent deux problèmes d'une part la nécessité de les identifier en pré-opératoire (intérêt potentiel du scanner avec opacification digestive ou de l'entéro IRM) et d'autre part un problème chirurgical par la nécessité d'une résection multiple digestif avec un risque accru du recours à une dérivation intestinale.

H. Roman et coll (France) ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective comparant la résection segmentaire au shaving rectal (résection superficielle des fibres musculaires infiltrées par l'endométriose) pour le traitement de l'endométriose digestive. Dans leur expérience, les auteurs soulignent l'équivalence des deux techniques concernant l'efficacité sur la dysménorrhée et la dyspareunie alors que les effets secondaires sur la fonction digestive seraient moindres pour la technique de shaving justifiant de privilégier cette technique. La méthodologie de cette étude a été particulièrement critiquée mais pose un problème pratique indiscutable justifiant d'encourager la poursuite de l'essai randomisé en cours dirigé par ces mêmes auteurs.

Toujours dans le cadre du traitement des lésions digestives de l'endométriose, **Ceccaroni et coll** (Italie), sur une série de 126 patientes, ont confirmé l'intérêt de la technique de préservation des nerfs sur les troubles urinaires après résection colorectale. La durée d'autosondage urinaire était en moyenne de 39 jours pour les patientes ayant eu une préservation des nerfs contre 121 jours pour celles n'ayant pas bénéficié de cette technique. De plus les rétentions urinaires étaient plus fréquentes dans le deuxième groupe sans amélioration au delà d'un an.

Bien entendu, il n'est pas possible de résumer l'ensemble des communications orales et en poster (376) présentées lors de ce beau congrès mais il convient de féliciter les organisateurs pour la qualité des travaux présentés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

25^{ème} Infogyn

(Tarbes, 29 - 30 Septembre et 1er Octobre 2011)

HÉLÈNE BORNE - Paris

Introduction

Cette année encore InfoGyn était bien au rendez-vous à Tarbes : Rendez-vous de l'amitié, de la convivialité et surtout de l'actualité médicale à travers près de 70 sessions et ateliers tous plus passionnants les uns que les autres, grâce au talent de nombreux orateurs venus comme leur auditoire des quatre coins de France et de l'étranger.

Cette année le congrès InfoGyn qui s'est déroulé les 29, 30 septembre et 1^{er} octobre fêtait sa 25^{ème} année sous la présidence du Pr Daniel Raudrant et de Mme Frédérique Teurnier. Michel Dagues-Bié et Pierre Couderc "Pères" de cet événement incontournable de la gynécologie française nous ont servi un grand cru dont voici seulement quelques extraits.

La femme et sa vulve

Les vulvodynies

Clarence De Belilovsky - Paris

Les Vulvodynies se définissent par l'absence d'affection vulvaire visible, douleur au toucher, absence de persistance de cette douleur la nuit. La rougeur du vestibule n'est pas pathognomonique.

Les vulvodynies commencent tôt dans la vie d'une femme : 50% avant l'âge de 25 ans et 75% avant 35 ans.

A l'interrogatoire on retrouve

- > Des difficultés à utiliser des tampons.
- > Des symptômes fréquemment associés

- Fibromyalgies
- Côlon irritable
- Migraines
- Insomnies
- Vaginisme
- Pensées catastrophiques

Il ne faut pas biopsier : on ne voit rien donc on ne biopsie pas.

Il est nécessaire d'**expliquer cette pathologie en la valorisant** : Epine irritative, trouble de la régulation de la douleur et proposer une psychothérapie.

Si la patiente ne peut pas accepter que cela soit psychologique, il faut agir localement et sur le système d'intégration de la douleur, c'est-à-dire utiliser des psychotropes.

Actions locales :

- Xylocaïne visqueuse en gel
- Œstrogènes vulvaires
- Crèmes apaisantes

Éviter au maximum la chirurgie, exception faite des fissures hyménales difficiles à trouver en dépliant bien la vulve.

Les antidépresseurs utilisés :

- Laroxyl 5 à 25 gouttes
- Rivotril
- Nevrontin
- Lyrica

La kinésithérapie avec biofeedback fera prendre conscience de la musculature périnéale et appréhender la relaxation locale.

Diagnostic différentiel des vulves rouges

Jean-Marc Bohbot Paris

- **Candidose** : il s'agit d'un érythème émiété associé le plus souvent à une vaginose.
- **Trichomonas** : vulvite modérée avec une vaginite ponctuée et des leucorrhées mousseuses.
- **Vaginites bactériennes** : vulvite modérée et PH anormal avec une mauvaise odeur.
- **Vulvite caustique** : vulvite associée à un œdème.
- **Vulvite allergique** : souvent associée à un eczéma (sperme, latex, médicaments)
- **Lichen plan érosif** : peut s'associer à une atteinte buccale et anale.
- **Psoriasis** : Il peut s'associer à une atteinte du cuir chevelu, des genoux, des coudes, du pli interfessier. Il n'y a pas de participation vaginale.

- **Maladie de Bowen** : se voit après 55 ans avec des érythèmes fissuraires.
- **Papulose Bowenoid** : chez la femme plus jeune, avec un prurit et des lésions multifocales.
- **VIN, Paget**

Il faut prescrire traitement anti-infectieux, topique anti-infectieux, dermocorticoïdes, en cas d'allergie : dermocorticoïdes et faire une enquête.

■ Le versant psychosomatique

Dr Sylvain Mimoun : Paris

Il est primordial de rassurer la patiente : « Le problème est clair mais n'est pas simple, il s'agit d'une "micronévralgie" : Quand existe un stress vos nerfs se réactivent ».

Savoir écouter ces femmes et les accompagner pour que la dimension psychologique puisse émerger et qu'elles acceptent sa prise en charge.

Nodule Mammaire avant la ménopause - en faire assez sans en faire trop

■ Quel bilan ?

Dr Gabrielle Hurtevent Labrot – Bordeaux

Faire les examens dans la deuxième semaine du cycle.

- Avant 20 ans, l'échographie seule suffit
- Entre 20 et 35 ans : Echo et si problème : mammographie
- 30-35 ans et jusqu'à 50 ans : Mammographie et échographie

Nodule typiquement bénin :

- Kyste
- Fibroadénome connu stable
- Ganglion intra-mammaire
- Cystostéatonecrose (+/- calcifications pariétales)

Probablement Bénin : ACR3

- Kystes atypiques
- Fibroadénome non connu
- Ganglion intra-mammaire atypique

=> faire un contrôle à 6 mois et une surveillance à 2 ans.

En cas de modification, savoir faire une biopsie. L'élastographie peut aider à reconnaître les kystes bénins qui sont souples.

Masses suspectes : ACR 4 ou 5

- Microbiopsies en première intention.
- Macrobiopsies rarement
- Macrobiopsies sous stéréotaxie en cas de microcalcifications

Anomalie clinique avec échographie et mammographie normales : Tenir compte de l'évolutivité clinique.

Si la clinique est ambiguë : faire une IRM qui a une excellente VPN

- Si l'IRM est négative : simple surveillance.
- Si l'IRM est positive : écho de 2^{ème} look et macrobiopsies sous IRM.

■ Anatomopathologie des nodules du sein

Les cytoponctions ne se font que si les lésions sont palpables. Elles ont une valeur prédictive positive de 99% s'il y a une concordance mammographique, clinique et cytologique mais 30% des prélèvements sont inadéquats.....

La cytoponction ne doit donc être utilisée que pour vider un kyste bénin, confirmer un aspect bénin, ou confirmer un aspect malin.

Les micro ou la macro-biopsie se feront sous stéréotaxie si la lésion fait moins de 5mm, si elle n'est pas visible à l'écho ou s'il y a une discordance mammo-écho.

Le système INTACT retire la lésion en un seul morceau monobloc. La limite du système INTACT étant les seins comprimés < 25mm ou si marge de sécurité postérieure < 6 mm.

Une exérèse chirurgicale est nécessaire si :

- Hyperplasies atypiques
- Cicatrices radiaires
- Papillomes atypiques
- Tumeur Phyllode

■ Faut-il toujours opérer ?

Pr Claude Hocké – Bordeaux

▶▶▶▶

Ne pas opérer :

> Les Lipomes

> l'Hamartome : ne pas opérer, il s'agit d'une masse assez molle cliniquement avec une imagerie en mammographie correspondant à "un sein dans un sein".

> **Les cystostéatonecroses**, le contenu est huileux et l'imagerie est typique.

> Les kystes ou états fibrokystiques

Cependant, en cas de placard avec imagerie du kyste complexe il faudra se résoudre à une exérèse même si l'histologie est rassurante

> **L'adénofibrome** cependant il faudra en faire l'exérèse si :

- La tumeur fait plus de 4 cm
- La tumeur augmente de taille
- La patiente est très anxieuse
- Le sein est très déformé
- > 40 ans

▶▶▶▶

Il faudra opérer :

- **Les tumeurs Phyllodes.**
- **La cicatrice stellaire**, adénose complexe dont la surveillance est trop difficile (lésion bénigne à risque minime)
- **Les lésions bénignes avec risque carcinologique cotées ACR4**

Si la biopsie du nodule a montré des atypies cellulaires :

- Hyperplasie canalaire atypique HCA ou DIN1b 1c 2 et 3 => opérer
- Métaplasie cylindrique atypique => Ne pas opérer, elle est cotée D1N1a
- Hyperplasie lobulaire atypique => Ne pas opérer les DIN 1-2 mais opérer les DIN3.

■ Les traitements médicaux

Pr Patrice Lopes – Nantes

Le RR de sein est légèrement augmenté sous oestroprogestatifs (1,2 à 1,3) mais par contre le risque de cancer de l'ovaire est diminué de façon beaucoup plus importante : le bénéfice-risque est donc en faveur des oestroprogestatifs.

Fibroadénome avec un traitement oestroprogestatif : pas de sur-risque de cancer du sein.

Il est préférable d'éviter les macroprogestatifs dans la prise en charge des mastodynies.

■ Après traitement d'un cancer pelvien, le nécessaire, le suffisant, le superflu ?

■ Recommandations et bonnes pratiques de surveillance (ovaires, utérus)

Pr Daniel Raudrant – Lyon

▶▶▶▶

Suivi après cancer de l'ovaire

Examen clinique tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.

Le CA125 n'a pas d'utilité puisque son augmentation entraînera une détérioration de la qualité de vie de la patiente qui apprendra avec 6 mois d'avance sa récurrence alors qu'on obtiendra aucun intérêt en terme de survie.

Le CA 19.9 est utile dans les tumeurs mucineuses.

L'HCG est utile en cas de séminome de la femme jeune.

Le dosage de l'inhibine **totale** et de l'AMH sont intéressants dans les tumeurs de la granulosa car il existe des récurrences tardives au niveau des ganglions aortiques, parfois 2 ans après.

Echographie pelvienne + CA125 sont nécessaires dans le suivi des tumeurs border-line (10 à 20% des cancers de l'ovaire) car il existe des récurrences jusqu'à 40% des cas quand on n'a fait qu'une annexectomie. Le suivi de ces femmes jeunes doit se poursuivre bien au delà de 5 ans.

▶▶▶▶

Suivi après cancer de l'endomètre

On se réfère à la nouvelle classification FIGO de 2009.

L'adénocarcinome peut être endométrioïde ou séreux à cellules claires.

Le grade est capital en sachant que le grade 3 est de mauvais pronostic.

- Examen clinique tous les 4 à 6 mois avec
- Dosage du CA 15-3 qui augmente dans 35% des tumeurs,
- Dosage du CA 125 qui augmente dans 60% des tumeurs
- TEP-scann dans les sarcomes (son intérêt reste à confirmer)
- La radio pulmonaire est inefficace
- Le frottis du fond vaginal ne sert à rien.

La survie après 5 ans d'un cancer de l'endomètre est en moyenne de 85%.

Dans 5% des cas, les récurrences apparaissent sous la forme d'un cancer de l'ovaire.

85% des récurrences se voient dans les 2 ans et les récurrences sont exceptionnelles après 6 ans.

Chez une femme jeune il faut savoir rechercher un syndrome de Lynch HNPCC.

▶▶▶▶

Suivi après cancer du col

Examen clinique tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis examen annuel.

80% sont des cancers sont épidermoïdes et 10 à 20% sont des adénocarcinomes.

Les récurrences peuvent être vaginales, pelviennes ou du creux sus claviculaire gauche.

Seules 13% des récurrences sont réellement asymptomatiques. 58% des récurrences se voient avant 1 an, 76% avant 2 ans. S'il n'y a pas de récurrence après 5 ans, la femme est sortie d'affaire.

Le frottis est peu efficace car la sensibilité après radiothérapie n'est que de 50%

Frottis tous les 6 mois avec TV + TR en cas de traitement conservateur par trachélectomie
 Dosage SCC à comparer au dosage pratiqué avant traitement de la tumeur
 Radio pulmonaire
 Scanner TAP, IRM pelvienne, PET-scann (S'il existe des signes de récurrence)

■ Les nouvelles imageries

Dr Pierre Leguevaque – Toulouse

Problématique des surveillances lourdes sur le plan psychologique alors qu'il n'y aura pas de bénéfice en terme de survie.

> **Le TEP-scann** améliore le bilan d'extension ganglionnaire pré-op si les ganglions > 7mm.

(Le curage ganglionnaire garde tout son intérêt et en particulier pour les micrométastases.)

> **IRM**

- IRM annuelle après trachélectomie élargie,
- Après radio-chimiothérapie exclusive, l'intérêt de l'IRM est à l'étude.

> **Dans l'avenir :**

- IRM de diffusion qui est en cours d'évaluation avant la prise en charge chirurgicale.
- IRM avec spectroscopie qui se modifie en fonction du contenu en choline des tumeurs.

> **TEP scan : intérêt dans le bilan initial** d'un cancer de l'ovaire et dans le diagnostic de récurrence si les lésions > 6 ou 7mm mais il n'y a pas d'étude coût/bénéfice.

Au total, les nouvelles imageries ne font pas partie de la surveillance classique car le coût bénéfice risque n'est pas évalué.

■ Les terrains de risque : les dépister et les surveiller

Dr Fabrice Lecuru – Paris

▶▶▶▶

Le syndrome de Lynch HNPCC :

Penser au syndrome de Lynch devant tout cancer de l'endomètre ou d'hypertrophie endométriale devant une femme jeune.

S'il existe deux apparentés au 1^{er} degré de cancer de l'ovaire, du côlon, de l'endomètre, de l'uretère, il faut penser à faire un dépistage pour rechercher un syndrome de Lynch

Age de survenue du cancer 45 ans. Risque accru de cancers du côlon, endomètre, ovaire, uretère, grêle, estomac, voies biliaires, cerveau.

Le risque de cancer de l'endomètre est de 40% à 70 ans. 56% des cas sont diagnostiqués avant 50 ans.

Le risque de cancer de l'ovaire est de 10% avant 70 ans. Peu de risque avant 40 ans mais grand risque après 50 ans.

Tout saignement anormal, dans ce contexte héréditaire doit faire déclencher les examens complémentaires : échographie pelvienne, hystérocopie, biopsie de l'endomètre.

S'il existe un risque familial et un risque génétique avéré on proposera une hystérectomie totale avec annexectomie prophylactique chez la patiente asymptomatique après 40 ans

▶▶▶▶

BRCA 1 et 2

Le risque cumulé de cancer du sein en cas de BRCA1 est de 65% et de cancer de l'ovaire : 39%.

En cas de BRCA2 le risque de cancer du sein est de 45% et de cancer de l'ovaire : 11%.

Le dépistage par CA125 et échographie n'a aucune efficacité.

Il faudra proposer une annexectomie prophylactique qui n'est pas exempte de morbidité.

Dans l'avenir, on proposera sans doute une fibrioplastie radicale : Ablation de la trompe et de la partie de l'ovaire au contact avec la trompe en laissant le reste de l'ovaire en place.

■ Le THS est-il acceptable ou souhaitable ?

Dr Christian Jamin – Paris

Après un traitement de cancer de l'ovaire ou de l'utérus, la carence brutale en hormones entraîne une symptomatologie plus bruyante qu'une ménopause naturelle : Il s'agit d'une double peine chez ces jeunes femmes qui peuvent être encore en âge de procréer.

Leur survie est souvent excellente d'où l'intérêt de donner un THS.

On sait qu'il existe une augmentation de la mortalité globale après hystérectomie quel que soit l'âge du fait des conséquences cardio-vasculaires et en particulier coronariennes et du risque d'ostéoporose.

A contrario, il n'y a pas de risque thrombo-embolique si l'on utilise des oestrogènes percutanés et pas de stimulation de cellules résiduelles hormono-dépendantes.

Il faut donc savoir débiter rapidement, un THS après traitement du cancer.

THS après cancer de l'endomètre : 8 études dans les stades 1 et 2.

Aucun effet délétère même s'il est donné très tôt à 6 mois. L'adjonction d'un progestatif n'a aucun intérêt.

THS après cancer de l'ovaire : pas de risque même pour les BRCA1 et BRCA2.

THS après cancer du col

S'il y a conservation ovarienne (stade 1 et 2) la radiothérapie

entraîne souvent une ménopause précoce.

Le seul cancer qui augmente du fait de la prise de pilule, c'est le cancer du col. En effet, les oestroprogestatifs sont un cofacteur des infections à HPV et probablement plus pour les cancers de type adénocarcinome.

Mais à doses physiologiques, il n'y a pas de risque des oestroprogestatifs. On garde cependant une réticence pour l'adénocarcinome car l'inocuité d'un traitement hormonal substitutif n'est pas démontrée.

Après cancer de la vulve ou du vagin il est préférable d'éviter le THS s'il existe des antécédents Distilbène.

Au total, il faut savoir proposer une hormonothérapie après un cancer d'autant plus que les oestrogènes seuls diminuent le risque de cancer du sein, en particulier dans les stades précoces.

Cas cliniques pour la prise en charge de la femme ménopausée

■ Dépistage et prévention des cancers viraux induits par HPV

Pr Patrice Lopes – Nantes

La médiane du cancer du col est de 45 ans.

La mortalité par cancer du col est maximum après 80 ans.

Il en va de la responsabilité du médecin de continuer les frottis sur le plan individuel bien que les recommandations arrêtent le dépistage à 65 ans.

Par ailleurs, sachant la VPN du test HPV excellente, on peut proposer, devant des frottis négatifs et des tests HPV négatifs d'arrêter le dépistage.

La colposcopie est plus difficile après 50 ans et la corrélation cyto-histologique est moindre. Le risque de cancer post-thérapeutique est 14 fois supérieur chez la femme ménopausée / non ménopausée.

Il existe une ré-augmentation de l'incidence des infections

HPV après la ménopause : 4 à 5% à 50 ans, puis chute à 3,5% puis remontée à 80 ans. Cela est sans doute dû à une baisse de l'immunité locale plutôt qu'à des re-contaminations.

Il existe un réel intérêt au dépistage des HPV en dépistage primaire et en particulier sur les cols sténosés.

Concernant la vaccination, il existe une AMM jusqu'à 45 ans mais certaines femmes pourraient encore bénéficier de la vaccination après la ménopause (hors AMM).

■ Polypes endométriaux et THM

Pr Daniel Raudrant - Lyon

Le fait qu'un polype saigne augmente le risque de cancer de l'endomètre.

Sur polype asymptomatique, il existe un risque de cancer de l'endomètre dans 1,5% des cas.

Le fait de saigner après la ménopause augmente de 3,3% le risque de cancer (Lee Métaanalyse 2010).

Il n'y a **pas d'augmentation du risque de polype endométrial sous THM.**

Polype asymptomatique avant la ménopause => Surveillance

Polype asymptomatique après la ménopause => Exérèse

Sur polype vascularisé, il faut faire une hystéroscopie curetage. La relation taille du polype par rapport au cancer est controversée, il existerait un seuil de 18mm.

En cas de métrorragies + hyperplasie de l'endomètre, il faut d'abord faire une biopsie à la Pipelle de Cormier, qui a une sensibilité de 95%.

Si la Pipelle ne retrouve pas d'emblée une pathologie, faire une hystéroscopie diagnostique.

En cas d'adénocarcinome de l'endomètre, faire une IRM pelvienne pour avoir un diagnostic préopératoire de l'infiltration du myomètre (+ ou - 50% ?)

S'il s'agit d'un endométrioïde de grade 1, on fera une simple hystérectomie non conservatrice, le curage ganglionnaire étant inutile

Infogyn - symposium De l'efficacité clinique de Gardasil à l'impact en population

Bilan de 4 ans de vaccination

Dr Nicolas Castaing – Sèvres

Depuis 2007 la vaccination HPV est une immense perspective pour tous les acteurs de santé et plus particulièrement Médecin généralistes, gynécologues et pédiatres. Le CTV et CHPF ont alors recommandé une couverture vaccinale la plus large possible à 14 ans (avant les premiers contacts avec le virus) + rattrapage 15-23 ans avec un schéma 3 doses ceci dans un objectif de santé public et aussi individuel.

La médiane de distribution de l'âge des premiers rapports en France : 17 ans = 1 JF de 17 ans sur 2 a déjà eu des rapports (30 % des JF de 16 ans, 15 % des JF de 15 ans) ce qui confirme tout l'intérêt d'une vaccination dès 14 ans avant contact avec le virus.

On constate en France une bonne adhésion au programme vaccinal puisque fin 2010, parmi les filles qui avaient 14-15 ans lors de l'arrivée de Gardasil, 2 sur 3 ont débuté leur vaccination. Idem dans les cohortes adjacentes.

A 4 ans on voit que le corps médical, après avoir accompli sa mission de rattrapage chez les 15-23 ans, concentre, comme il se doit la vaccination, sur la cible : La majorité des vaccins réalisés concerne les JF de 14-15 ans. Il reste cependant à améliorer la couverture vaccinale de cette tranche d'âge qui reste insuffisante.

Les chiffres du 3^{ème} bilan de l'AFSSAPS en juillet 2011 montrent une très bonne observance : 80 % de schéma complet 3 doses.

Certains pays comme l'Australie ont choisi une "vaccination organisée" en milieu scolaire de 12 à 17 ans puis rattrapage en médecine générale de 18 à 26 ans. Une excellente couverture vaccinale (85%) est ainsi obtenue dans la cohorte concernée par la vaccination organisée mais leur vaccination opportuniste de rattrapage n'obtient qu'une couverture de 65 % proche de celles de France ou d'Allemagne.

Au total, après 4 ans, 72 millions de doses de Gardasil ont été distribuées dans plus de 100 pays dont 4 millions en France à la fin décembre 2010. On constate dans notre pays, une bonne adhésion à cette vaccination qui va protéger nos jeunes filles contre le cancer du col. La couverture vaccinale est comparable à celle des autres pays ayant choisi une vaccination opportuniste.

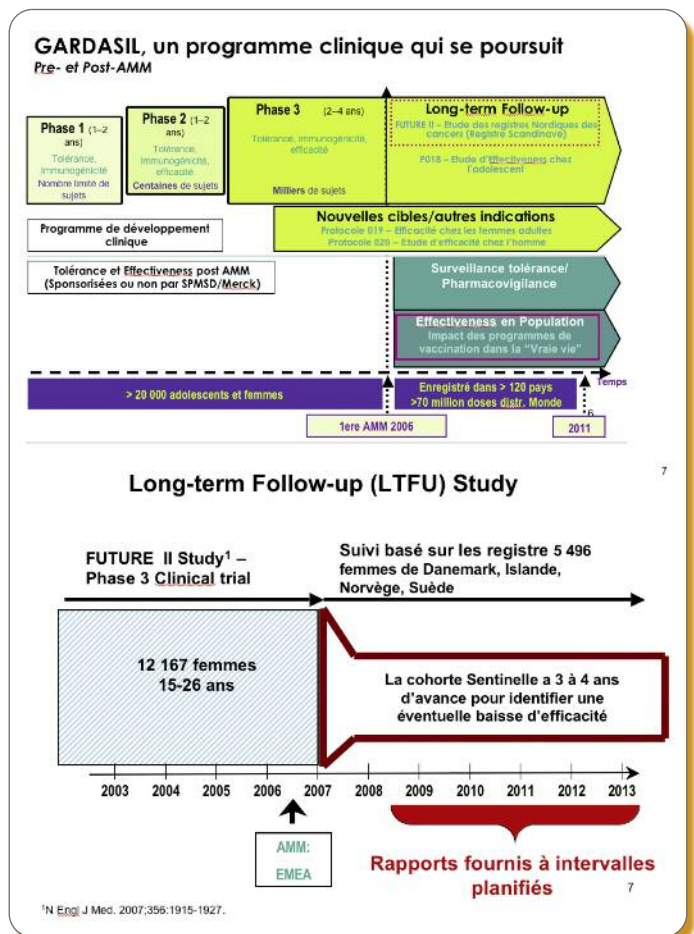
La réussite qui a été optimale dans les tranches d'âge de rattrapage doit être confirmée chez les plus jeunes grâce au concours de tous.

Des impacts en population déjà mesurables

Dr Frédéric Guyon - Bordeaux

Il existe une excellente efficacité de Gardasil, bien démontrée sur une population ciblée (Etude FUTURE) mais l'extrapolation des résultats est-elle valable en population sur des sujets non sélectionnés?

Il existe des bruits de fond très importants concernant la tolérance et pourtant dans le monde, toutes les données sont corroborées : Il n'y a pas d'événements indésirables graves dont l'imputabilité directe soit rapportée au vaccin. Pour toutes les données colligées le bénéfice-risque est nettement en faveur de la vaccination.



Figures 1

On vit actuellement un climat délétère concernant les vaccinations en général et la vaccination HPV en particulier, Suite à la polémique sur l'Hépatite B, il existe toujours en France un malaise en ce qui concerne les manifestations auto-immunes : Là encore le 3^{ème} bilan du PGR de l'AFSSAPS confirme que l'incidence des maladies auto-immunes dans les populations vaccinées par Gardasil n'est pas supérieure à la population témoin. Pas de problème non plus avec les femmes enceintes qui font l'objet d'un registre spécifique

L'histoire ne s'arrête pas aux études de cohorte qui ont permis l'obtention de l'AMM, ces patientes continuent à être suivies au long court + Etudes en sous populations (Efficacité chez les femmes adultes, adolescents, hommes ...) (Figures 1).

Le suivi au long court de la cohorte FUTURE concerne en priorité l'Effectiveness : *Aucun cas de CIN2, CIN3, AIS, ou cervical cancer, associé à HPV 16 ou 18 n'a été rapporté dans la population d'efficacité per-protocole.*

Le bon profil d'efficacité de Gardasil est donc maintenu jusqu'à 7 ans.

Les résultats Australiens démontrent les bénéfices obtenus en population

L'impact de la vaccination sur les verrues génitales : Dès 2008, on a vu une efficacité pour prévenir la survenue de condylomes en population chez les femmes mais aussi par "effet troupeau" sur l'incidence des VG chez les hommes.

L'impact histologique de la vaccination sur les lésions cervicales (Lancet Nov 2011) : Etude observationnelle sur plusieurs états : très nette inflexion des CIN2+ chez les jeunes filles de moins de 18 ans et on note un infléchissement chez les jeunes femmes de 18 à 20 ans.

On est ainsi en train de démontrer en population chez les plus jeunes, le bénéfice de cette vaccination sur la réduction des

lésions liées aux HPV16 et 18 sur les lésions. La protection est maintenue sur 7 ans.

▣ Devons-nous changer nos pratiques ?

Pr Jean Leveque - Rennes

> Maintenir le dépistage

Les HPV 16 et 18 sont les plus fréquents, les plus agressifs et surtout les plus rapidement agressifs.

Les jeunes filles vaccinées "en rattrapage" sont susceptibles d'avoir été infectées avant la vaccination. La majorité d'entre elles vont clearer leur virus mais pas toutes, de plus le vaccin ne protège que contre l'HPV 16 et 18 et il existe des cancers liés à d'autres types d'HPV-HR.

> Continuer à vacciner

- Vacciner le plus largement possible à 14 ans
- Plus on vaccine jeune (14 ans) plus le schéma 3 doses est respecté.
- La modélisation mathématique des traitements des lésions cervicales prouve que l'association vaccin+dépistage est intéressante même sur le plan de la rentabilité puisqu'il y a une diminution des coûts de prise en charge des lésions cervicales (Dervaux B. <http://www.invs.sante.fr/publications/2008>)
- Informer les filles et les rassurer.
- Convaincre les mères en les informant sur la prévention primaire pour vacciner leurs filles qui sont à l'âge où l'on consulte peu.
- Se battre pour que la vaccination atteigne 80% de la cible,, cad vacciner 80% des jeunes filles de 14 ans.

Pour les deux vaccins, tous les résultats vont dans le même sens sur l'efficacité et la tolérance. (Figure 2)

Nos seules armes pour protéger les femmes jeunes des cancers du col qui sont de plus en plus agressifs et lutter contre la désinformation et les polémiques des ligues anti-vaccination, sont notre expérience professionnelle et notre conviction étayées par les rapports scientifiques des autorités de tutelle.

Infogyn - symposium GSK du 30 septembre 2011-10-09

Dr Katty Ardaens, Lille

Le cancer du col de l'utérus est un enjeu de santé publique : 2^{ème} cancer de la femme de moins de 45 ans dans le monde, il concerne majoritairement les pays en voie de développement qui paient un lourd tribut en terme d'incidence et de mortalité : ceci est la conséquence directe de l'absence de



Figure 2

Le 14^{ème} Congrès Mondial sur les Controverses en Obstétrique, Gynécologie et Infertilité (COGI)

(Paris 17 au 20 novembre 2011)

CATHERINE AZOULAY - Paris

Le 14^{ème} Congrès Mondial sur les Controverses en Obstétrique, Gynécologie et Infertilité (COGI) s'est tenu à Paris du 17 au 20 Novembre 2011. Ce congrès porte uniquement sur des sujets controversés en mettant l'accent sur des solutions cliniques dans les cas où il n'existe pas de réponse ou de consensus unanime. Réflexions en Gynécologie-Obstétrique a couvert pour vous quelques sessions de cet événement mondial.

Une session organisée par l'European Society of Gynecology a fait le point sur le **risque de cancer du sein sous THS**. J-M. Foidart (Belgique) a défendu la thèse que le risque de cancer du sein sous THS est dose- et schéma thérapeutique-dépendant. Si les causes du cancer du sein sont multiples, il existe une plausibilité biologique à l'hormono-dépendance du cancer du sein. L'effet des progestatifs pourrait passer par l'induction, dans la cellule épithéliale mammaire, du RANK-L (RANK-Ligand), molécule proche du TNF, dont on a déjà abordé dans nos pages le rôle majeur dans la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. L'expression de RANK et de RANK-ligand a été mise en évidence dans des épithéliums de glande mammaire normale, pré néoplasique et néoplasique et les anti-RANK-L pourraient représenter un potentiel thérapeutique nouveau dans la prise en



charge du cancer du sein. Si l'augmentation du risque absolu de cancer du sein sous THS est basse, l'étude WHI permet de conclure à un effet défavorable synergique des œstrogènes et des progestatifs, avec un rôle majeur du cumul de dose. L'étude MWS (Million Women Study) a montré que le risque augmente avec la durée du traitement mais qu'il revient à son niveau basal après arrêt du THS. L'évidence clinique est en faveur d'une absence d'effet de classe des œstrogènes et des progestatifs : l'estérol, par exemple, est antagoniste sur le sein ; la tibolone semble augmenter le risque de cancer du sein chez les femmes ayant eu un cancer du sein, mais le diminue chez des femmes sans antécédent. Les doses basses et ultra-basses doivent toujours être préférées, en veillant à éviter la survenue de mastodynies qui, au même titre que la surdensité mammographique, doivent être considérées comme des facteurs de risque de cancer du sein. S. Rozenberg (Belgique) a lui soutenu qu'il est impossible de prédire chez quelles patientes le THS n'augmentera

pas le risque de cancer du sein, dans la mesure où même les doses basses, même les progestatifs naturels, augmentent quand même le risque par rapport au placebo. Il a également affirmé la nécessité de :

- bien cerner les autres facteurs de risque (ATCD familiaux, surpoids, alcool, surdensité radiologique...) pour informer la patiente de son risque mammaire de base
- de donner des conseils d'hygiène de vie pour agir sur les facteurs de risque modifiables
- et d'individualiser le THS administré, en le réévaluant régulièrement.

➤ Theramex-Teva Pharmaceuticals a sponsorisé une session sur les **nouveaux œstrogènes et progestatifs** récemment introduits **en contraception**.

J. Bitzer (Suisse) a démontré que le point commun de tous les œstrogènes est leur mode d'action, puisqu'ils se lient tous au même récepteur... L'« ancêtre » éthinyl-oestradiol (EE2) en contraception est efficace, assure

un bon contrôle du cycle, facteur d'observance majeur, et a permis d'obtenir de nombreux effets bénéfiques satellites de la contraception. Malgré un bon profil global, des risques existent, en particulier thrombotiques, principalement liés aux doses et aux différences pharmacologiques entre les diverses molécules. L.P. Shulman (USA) a détaillé le retentissement clinique des différences pharmacologiques entre les œstrogènes : le 17βH œstradiol (17βE2) oral a une biodisponibilité (fraction de médicament retrouvée dans la circulation générale après administration) bien inférieure à celle de l'EE2 car il est rapidement absorbé. Métabolisé en œstrogènes peu actifs, il a un impact hépatique très inférieur à celui de l'EE2.

Enfin, sa forte affinité de liaison à la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) contribue à diminuer son action œstrogénique périphérique.

Au final, le 17βE2 a une puissance environ 500 fois inférieure à celle de l'EE2. Ces caractéristiques pharmacologiques trouvent leur écho dans les études favorables menées chez la femme avec la future association contraceptive acétate de nomégestrol 2,5 mg + 17βE2 1,5 mg (Zoely®) sur les marqueurs de risque intermédiaires de l'hémostase et du bilan lipido-glucidique. En ce qui concerne les progestatifs en contraception, S.O. Skouby (Danemark) a expliqué que tous les progestatifs sont les mêmes d'une perspective clinique. Ils inhibent l'ovulation, induisent une coagulation de la glaire cervicale et une modification endométriale et diminuent la mobilité tubaire. Les différences pharmacologiques sur les affinités de liaison à la SHBG ou au récepteur de la progestérone ne semblent pas avoir un gros impact clinique et les différences pharmacocinétiques peuvent être contournées par une adaptation de dose.

Enfin, les divers types de progestatifs utilisés en contraception ne semblent pas différents sur le plan de l'efficacité

contraceptive, ni des risques thrombotique, artériel ou cancéreux. L.P. Shulman (USA) a cherché à différencier les progestatifs sur le plan de la tolérance clinique : l'acétate de nomégestrol est très anti-gonadotrope. Il augmente la production du NO (nitric oxide), l'activité et l'expression de l'eNOS (endothelial nitric oxide synthase) dans les cellules endothéliales humaines par le biais du récepteur de la progestérone. Cet effet endothélial reproduit d'ailleurs celui de la progestérone naturelle. L'association contraceptive acétate de nomégestrol 2,5 mg + 17βE2 1,5 mg (Zoely®) dans l'étude SAMBA a généré un index de Pearl de 0.38 pour les femmes de 18 à 35 ans. Le contrôle du cycle a été bon, avec des règles faibles et de courte durée.

H.J.T. Coelingh Bennink (Hollande) a présenté un point très intéressant sur l'**estétrol (E4)**, ce nouvel œstrogène naturel, très prometteur dans le THS. L'estétrol est exclusivement produit (environ 3 mg/j) par le foie fœtal humain et a une demi-vie de 28h. Il peut être administré par voie orale et se comporte comme un agoniste œstrogénique sur le vagin, l'utérus, l'endomètre, l'os et le cerveau, mais comme un antagoniste sur le sein. Ses applications potentielles sont l'endométriose, le THS, la contraception et le cancer du sein. D'après les études de cytologie vaginale et endométriale, on peut considérer comme équivalents 2 mg d'E4 et 2 mg de valérate d'œstradiol. Une dose de 10 mg d'E4, dans une étude de phase IB, a été capable de diminuer les bouffées de chaleur chez des femmes ménopausées. Des doses d'E4 de 2 à 40 mg sont capables de diminuer les marqueurs biologiques d'ostéoporose.

L'E4 présente moins d'impact hépatique que l'EE2, avec en particulier un moindre risque de thrombose veineuse. Dans une étude de phase II de développement d'E4 en contraception, il n'a pas été observé d'augmentation de la SHBG sous E4+drosprénone par rapport à EE2+drosprénone, et la SHBG sous

E4+lévonorgestrel (LNG) a même diminué d'environ 50%, faisant évoquer à l'orateur un éventuel rôle « protecteur » de l'association E4+LNG sur le plan veineux... L'administration concomitante d'E4 et de DMBA chez le rat provoque une prévention du développement de tumeurs mammaires DMBA induites, à un même niveau que le tamoxifène. Un traitement néo adjuvant préopératoire de 20 mg d'E4 vs placebo chez 30 femmes atteintes de cancer du sein de plus de 2 cm a produit dans le tissu tumoral vs placebo une augmentation significative du taux de cellules apoptotiques et une diminution significative du taux de REα avec une tendance à la hausse des REβ. Ces modifications pourraient rendre compte de l'effet antagoniste mammaire observé sous traitement par E4.

> Pfizer a sponsorisé une session sur **l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes de moins de 70 ans.**

D.H. Barlow (Grande-Bretagne) a soutenu la thèse que les preuves de l'efficacité des traitements à cet âge manquent et que le coût d'un traitement aussi tôt est prohibitif. Les fractures en ménopause débutante sont en effet rares, même chez les femmes à haut risque. Avant 70 ans, les données de la littérature sont rares sur l'efficacité thérapeutique. Les biphosphonates disposent de quelques études favorables sur la baisse du risque de fracture ostéoporotique mais le meilleur rapport coût-efficacité est observé sur la tranche d'âge 70-80 ans, et pas avant, sauf chez des patientes à très haut risque fracturaire.

Des recommandations britanniques existent sur le sujet, qui préconisent l'alendronate en 1^{ère} indication, puis le risé- ou l'édidonate. J.C. Stevenson (Grande-Bretagne) a, pour sa part, rappelé qu'il existe un risque fracturaire chez la femme ostéopénique de moins de 70 ans (plus de 100000/an en Grande-Bretagne). Le THS a démontré qu'il était efficace en prévention primaire

chez la femme non ostéoporotique. La tibolone n'a pas démontré d'effet anti-fracturaire au niveau du col. C'est ce fait également qui limite l'utilisation du raloxifène. Les biphosphonates sont efficaces avant 70 ans, mais au prix de nombreux effets secondaires potentiels. Le strontium souffre d'un risque de thrombose veineuse.

Le denosumab pourrait être inconfortable à l'usage. Sur le plan financier, c'est le THS qui s'avère sans contexte le plus intéressant, avec un coût annuel 10 à 30 fois inférieur au plus onéreux des traitements possibles. Il doit donc être considéré comme le traitement de choix pour les femmes de moins de 70 ans, à condition de l'administrer de façon individualisée. S. Palacios (Espagne) a finalement présenté les récentes recommandations européennes sur la prise en charge du risque fracturaire chez les femmes ménopausées de moins de 70 ans. Il a pointé l'intérêt de l'index FRAX pour évaluer le risque fracturaire chez ces femmes à la DMO souvent normale ou ostéopénique : en effet, seule une femme présentant une fracture du col sur 2 a un T-score cervical < -2,5 ! La décision thérapeutique doit donc prendre en compte l'âge de la femme, ses facteurs de risque propres, l'existence ou non de symptômes climatiques, ses risques de cancer du sein et de thrombose veineuse. Il conviendra aussi de peser, pour chaque traitement envisagé, son mode d'action, son efficacité et sécurité à long terme, les caractéristiques des femmes incluses dans ses études cliniques et leur observance, son rapport coût-efficacité.

Ces recommandations européennes conseillent préférentiellement :

- le THS (meilleur rapport coût-efficacité) et les SERM avant 65 ans
- les biphosphonates, le strontium et le denosumab chez les femmes de 65 à 75 ans.

C. Bergeron (France), F.X. Bosch (Espagne) et J. Paavonen (Finlande) ont proposé une session très interactive sur l'HPV et la prévention secondaire

	SENSIBILITE* A DETECTER LES CIN2+	SPECIFICITE§ A DETECTER LES CIN2+
Test DNA HPV	96	92
Frottis cervico-utérin	53	97

*= proportion de "+" parmi les femmes porteuses / §= proportion de "-" parmi les femmes saines

Tableau 1

du cancer du col de l'utérus. La prévalence ajustée du HPV chez les femmes à frottis normal est de 9% en Europe de l'Ouest, vs 35,4% dans les Caraïbes... Il y a donc un haut niveau de circulation virale. Une femme sur 3 de moins de 20 ans est porteuse d'un HPV, puis ce taux diminue jusqu'à 7% environ de femmes incapables de clearer l'infection, et donc à risque ultérieur de cancer du col. L'organisation du dépistage (par frottis ou test HPV) est efficace pour diminuer l'incidence annuelle du cancer du col dans tous les pays évalués. Le frottis en phase liquide n'améliore pas la précision du diagnostic par rapport au frottis conventionnel, mais permet une meilleure qualité du prélèvement. La lecture semi-automatique par ThinPrep Imager permet une présélection de 22 champs qu'étudiera le pathologiste. Il pourrait légèrement améliorer le diagnostic des CIN2+. Le test HPV a démontré sa haute sensibilité sans perte de spécificité à partir de 16 études randomisées contrôlées. Une étude pilote de dépistage primaire par test HPV chez les femmes de 31 à 65 ans va démarrer dans les Ardennes (Tableau 1).

L'étude italienne NTCC (*the New Technologies in Cervical Cancer*) sur plus de 90000 femmes a permis de préciser les performances comparées du frottis et du test HPV Hybrid Capture 2 dans la détection des lésions avancées CIN3 et cancers.

Au 1^{er} tour du dépistage, le test HPV permet de doubler la détection des CIN3 (98 vs 47) par rapport au frottis ; les taux de cancers détectés sont les mêmes (6 vs 8).

Au 2^{ème} tour du dépistage, aucun cancer n'est plus dépisté dans le bras test HPV (lésions précancéreuses déjà diagnostiquées au 1^{er} tour), alors que 7 cancers sont à nouveau détectés dans le groupe frottis. Le frottis semble donc moins apte à détecter précocement les lésions cancéreuses du col de l'utérus.

L'étude mexicaine MARCH sur plus de 25000 femmes a comparé l'efficacité de l'auto-prélèvement vaginal à domicile pour test HPV Hybrid Capture 2 avec celle du frottis dans la détection des CIN2+. Les participantes étaient âgées de 25 à 65 ans, de faible niveau socio-économique et appartenant principalement à des communautés rurales. La sensibilité du test HPV a été 3,4 fois plus élevée que celle de la cytologie pour la détection des CIN2+ (117,4/10000 vs 34,4/10000). De même, le test HPV a permis de détecter 4,2 fois plus de cancers invasifs que la cytologie (30,4/10000 vs 7,2/10000).

En Finlande, un groupe d'experts a édicté des recommandations sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en juin 2011, prônant le frottis chez les femmes jeunes à partir de 25 ans et le test HPV chez les femmes de 35 à 65 ans.

Aucune recommandation spécifique à la femme vaccinée contre le HPV n'a encore été élaborée. On ne perdra cependant pas de vue qu'améliorer la technique de dépistage sans augmenter en parallèle le taux de couverture des femmes dépistées est absolument insuffisant. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les 35^{èmes} Journées du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)

CATHERINE AZOULAY - Paris

Les 35^{èmes} Journées du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) se sont tenues du 7 au 9 décembre 2011, au CNIT, Paris-La Défense. Ce congrès correspondait cette année aux 40 ans du CNGOF! Réflexions en Gynécologie-Obstétrique fait pour vous le point sur les nouvelles Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) élaborées par le CNGOF cette année et présentées à la Conférence de presse du Congrès:

Actualisation de la prise en charge des myomes

(Président : H. Fernandez (Le Kremlin Bicêtre) - Coordonnateur : H. Marret (Tours) - Méthodologiste : X. Fritel (Poitiers)) :

Aucun traitement médical n'est capable de faire disparaître les myomes. En cas de myome asymptomatique, il n'y donc pas lieu d'envisager un traitement médical. En cas de myome symptomatique (douleur ou saignement), les traitements médicaux, dont le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, ont pour seul objectif de traiter les symptômes rattachés au myome, sauf en cas de myome sous-muqueux, qui relève, en première intention, d'une prise en charge chirurgicale et non d'un traitement médical exclusif. Un myome ne contre-indique pas une contraception hormonale ni un THS. Les patientes opérées d'une (poly)myomectomie

doivent être informées des risques de :

- persistance des symptômes
- récurrence pouvant nécessiter une réintervention
- rupture utérine au cours d'une future grossesse.

Les myomectomies interstitielles et sous-séreuses sont faisables par coelioscopie lorsque le nombre de myomes est faible (< 3) et leur diamètre inférieur à 8 cm. La résection hystéroscopique des myomes sous-muqueux est possible en cas de myome symptomatique inférieur à 4 cm et/ou en cas de désir de grossesse. L'hystérectomie est cependant le traitement le plus efficace des myomes symptomatiques, en privilégiant la voie vaginale lorsqu'elle est possible. L'embolisation des artères utérines est une nouvelle option thérapeutique pour les myomes multiples, interstitiels ou sous-séreux et symptomatiques chez la femme en l'absence de désir de grossesse.

Grossesse prolongée et terme dépassé

(Président : D. Subtil (Lille) -

Coordonnateur : C. Vayssière (Toulouse))

La grossesse est dite « prolongée » au-delà de 41+0 SA (15 à 20% des femmes), mais le terme n'est dit « dépassé » qu'à partir de 42+0 SA (1% des femmes). En cas de grossesse prolongée, tous les indicateurs de mortalité et de morbidité fœtales et néonatales ont un risque augmenté, ainsi que les complications



maternelles. C'est l'échographie du premier trimestre de la grossesse qui permet de déterminer précisément la date de début de grossesse (DDG) et de calculer l'âge gestationnel (longueur craniocaudale (LCC) entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA). Une surveillance fœtale instaurée à partir de 41⁺⁰ SA concerne environ 20 % des femmes et permet de réduire la morbidité périnatale par rapport à une surveillance à partir de 42⁺⁰ SA. La surveillance est recommandée deux à trois fois/semaine par examen du rythme cardiaque fœtal et échographie pour évaluation de la quantité de liquide amniotique.

En l'absence de pathologie, un déclenchement du travail devrait être proposé aux patientes entre 41⁺⁰ SA et 42⁺⁶ SA. Le décollement des membranes peut réduire la durée de la grossesse par une augmentation du nombre de patientes entrant en travail spontanément dans la semaine suivant le décollement. Ses désagréments (contractions, métrorragies, douleurs) doivent cependant être clairement exposés et acceptés avant son éventuelle réalisation et il ne doit pas être réalisé lors d'un examen systématique sans information et sans accord préalable de la patiente.

■ Prise en charge du cancer du sein associé à la grossesse

(O. Graesslin, M.E. Emeriau, L. Selleret, R. Rouzier)

La découverte d'un cancer du sein « associé » à la grossesse, c'est à dire survenant pendant la grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement, est une situation de plus en plus fréquente (environ 1 femme enceinte/3000). 6% des 42000 cancers du sein annuels en France surviennent chez des femmes de moins de 40 ans, et 10% des femmes de moins de 40 ans ayant un cancer du sein sont enceintes au moment du diagnostic. Cette association soulève 2 questions particulières:

▶▶▶▶

Quelles chances de guérison ?

Selon une récente métaanalyse, la grossesse n'a pas d'impact sur la survie globale, et cela quelque soit le stade de la maladie (taille tumorale, statut ganglionnaire), le nombre de grossesses et le fait que la grossesse soit interrompue ou non.

▶▶▶▶

Quelles difficultés diagnostiques et possibilités thérapeutiques ?

Le diagnostic de cancer du sein est difficile chez la femme enceinte (modifications anatomiques du sein, hypothèse rarement envisagée) entraînant un retard diagnostique fréquent (délai diagnostique de 2 à 15 mois). Toute imagerie diagnostique est possible pendant la grossesse, mais la mammographie doit systématiquement être complétée par une échographie et l'IRM sera préférentiellement réalisée sans injection. La microbiopsie n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse.

La prise en charge thérapeutique, au plus près de ce qui est fait en dehors de la grossesse (mastectomie, le plus souvent, ou tumorectomie puis radiothérapie externe plutôt décalée en

post-partum, doit être multidisciplinaire et démarrer le plus tôt possible. La chimiothérapie (FAC 50 / FEC 100) peut être utilisée après le 1^{er} trimestre (>14 SA). L'accouchement par voie vaginale au-delà de 35-37 SA devrait être privilégié car il permet une reprise plus précoce des traitements par rapport à la césarienne.

> IMG ?

L'IMG doit rester exceptionnelle car elle n'améliore pas le pronostic.

> Iatrogénie ?

L'âge de la mère sera un élément à prendre en compte puisque la fécondité après chimiothérapie peut-être définitivement altérée.

■ Grossesse après cancer du sein

(C. Lefebvre-Lacoeuille, V. Combaud, L. Catala, L. Sentilhes, P. Descamps)

Les taux de grossesse spontanée après chimiothérapie pour cancer du sein vont de 3 à 9 %. Il existe plusieurs marqueurs de la réserve ovarienne, dont l'AMH, mais il n'y a pas de prédiction fiable de la fertilité après chimiothérapie. Le délai recommandé pour démarrer une grossesse après un cancer du sein dépend du pronostic initial et se situe aux environs de 2 ans après un carcinome in situ, 2/3 ans après un carcinome invasif sans atteinte ganglionnaire. En cas de cancer RH +, l'hormonothérapie sera poursuivie 5 ans.

Les risques obstétricaux et fœtaux après cancer du sein sont peu documentés dans la littérature. Le tamoxifène est considéré tératogène pendant un délai de 3 à 6 mois. L'allaitement maternel est possible.

Au total, l'absence de démonstration d'un effet délétère de la grossesse sur le pronostic de cancer du sein ou d'une augmentation du risque obstétrical ou fœtal autorise à délivrer une information rassurante à la patiente qui souhaite une grossesse après un cancer du sein.

■ Cancers gynécologiques pendant la grossesse

(C. Uzan, S. Gouy, C. Haie-Meder, C. Lhommé, P. Pautier, P. Morice)

L'incidence des cancers au cours de la grossesse varie de 0,07 à 0,1% des femmes, principalement des tumeurs gynécologiques (sein, col, ovaire), cutanées et des hémopathies malignes. L'interruption de grossesse est en général plutôt délétère. Une masse ovarienne suspecte à l'échographie et associée à un CA 125>200 doit mener à la réalisation d'une IRM puis à un avis spécialisé. La conduite à tenir variera en fonction du terme : exploration chirurgicale avant 24 SA, laparotomie ou expectative entre 24 et 32SA et césarienne ou accouchement voie basse avec annexectomie et extemporanée après 32SA. En cas de suspicion de cancer du col utérin ou de cancer stade IA, une conisation est recommandée. En cas de cancer du col utérin invasif, l'interruption de grossesse et la mise en route du traitement s'impose avant 24 SA, entre 24 et 32 SA, une chimiothérapie néo adjuvante peut être proposée chez les patientes souhaitant expressément préserver leur grossesse. Après 32 SA sont recommandées une césarienne/curage et/ou une colpo-hystérectomie. Le réseau CALG: "Cancer Associé à La Grossesse" a été créé en France en 2008 avec l'objectif premier d'optimiser la prise en charge des patientes chez qui un cancer est découvert lors de leur grossesse.

Accessible sur le lien www.cancer-et-grossesse.fr ou au 01 56 01 60 19, ou cancer.grossesse@tnn.aphp.fr, il permet des demandes d'avis, ainsi que l'accès à des informations sur la prise en charge pratique dans cette situation, sur le fonctionnement du Centre et sur les modalités de déclaration des cas au Centre.

■ enfin, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

a tenu à s'associer à La Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale, à la Société Française de Colposcopie, à la Société Française d'Oncologie Gynécologique, à la Ligue Nationale contre le Cancer et à l'association « 1000 femmes, 1000 vies » pour lancer un **appel en faveur des actions de prévention du cancer du col de l'utérus** (J-J Baldauf). La mise en place du dépistage cytologique organisé du cancer du col dans certains pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, et Suède) a permis de diminuer jusqu'à 80 % l'incidence et la mortalité de ce cancer. Les experts de

l'OMS et du Centre International contre le Cancer s'accordent pour dire que le meilleur remède contre le cancer est l'organisation du dépistage avec un système d'invitation des femmes. En France, la bonne pratique du frottis cervical s'appuie sur les directives nationales édictées par l'HAS et sur le cahier des charges rédigé par le Groupe technique national sur le dépistage du cancer du col de l'utérus en 2006. Le frottis est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux frottis négatifs à un an d'intervalle. La répétition des frottis permet de compenser le manque de sensibilité d'un seul frottis et de garantir l'efficacité du dépistage compte tenu de l'histoire naturelle de cette patho-

logie. Des travaux de modélisation tenant compte de la situation épidémiologique française ont évalué l'impact épidémiologique et économique d'un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus selon le modèle alsacien. Par rapport à la situation actuelle (dans laquelle prévaut le dépistage individuel), l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus réduirait le nombre de cancers diagnostiqués et de décès liés à ces cancers de respectivement 16,1 % et 19,5 % avec un coût de 22700 € par année de vie sauvée. L'intégralité des RPC résumées ci-dessus sont accessibles sur le site www.cngof.asso.fr. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RENCONTRES...

Le DIU au cuivre, là où on ne l'attend pas... :

Le DIU est adopté par 17% des femmes de 20 à 49 ans en France. Contrairement aux idées reçues, le DIU au cuivre peut être posé chez les nullipares. Mais le vrai risque est alors lié aux IST, surtout chez les moins de 25 ans. Il faut donc systématiquement **rechercher une infection génitale** avant la pose d'un DIU. C'est au spécialiste d'évaluer le bénéfice risque encouru par la patiente. Après l'âge de 35 ans, un bon nombre de praticiens préfèrent réorienter leurs patientes vers cette contraception non hormonale, d'autant que l'indice de Pearl est satisfaisant à 0,6. Rappelons que deux grossesses non prévues sur trois surviennent chez des femmes qui déclarent avoir utilisé un moyen contraceptif au moment de la survenue de la grossesse...

En octobre 2011, une publication du Lancet Oncology⁽¹⁾ a mis en avant le possible rôle préventif des DIU au cuivre sur le cancer du col de l'utérus. Une forte association inverse a été retrouvée entre utilisatrices actuelles ou anciennes de DIU et cancer du col de l'utérus (odds ratio à 0,55 ; IC 95% 0,42-0,70; p<0,0001), en particulier pour des durées supérieures à 10 ans, après ajustement sur les covariables significatives, dont le test HPV et le nombre de frottis antérieurs. Cette association est la théorie des auteurs est que les microtraumatismes répétés dus au DIU et l'inflammation chronique qui en résulte pourrait limiter la progression locale de l'HPV et donc le risque de cancer cervical. Aucune association n'a été retrouvée entre utilisation du DIU et détection d'HPV cervical chez les femmes saines.

1 : Castellsagué X, Diaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Bosch FX. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1023-31

C.A. d'après un Communiqué de Presse CCD

Le lait maternel anti-douleur ?

Dans une étude on line menée en France cet été sur 600 mères d'un enfant de moins de 1 an, Philips Avent et l'Institut des Mamans ont exploré les freins à l'allaitement aujourd'hui. 70% des femmes interrogées avaient tenté l'expérience de l'allaitement, pour renforcer l'immunité de leur enfant à 92%. Moins de la moitié persistaient à 3 mois, principalement du fait de la reprise du travail. 72% des mères ayant sevré leur enfant ont déclaré avoir regretter de ne pouvoir continuer plus longtemps. Les principaux soutiens qu'elles ont trouvés à l'allaitement ont été leur conjoint (à 85%), mais aussi les professionnels de santé (sages-femmes, gynécologues, puéricultrice...) 2 fois sur 3.

Pendant la semaine de l'allaitement, Philips AVENT a proposé à 5 experts de la santé et de la pédiatrie (les Prs Charlotte Casper et Marcel Rufo, les Drs Virginie Rigourd et Jean-Louis Guillet, Brigitte-Fanny Cohen) de composer le jury du prix de la Recherche Philips AVENT.

Le dossier primé a été « **Exposition à une odeur familière, lait maternel et analgésie** » du Service de Néonatalogie et Soins Intensifs de l'Hôpital Nord de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille. Le projet primé portera sur les enfants prématurés nés entre 32 et 37 semaines d'aménorrhée, hospitalisés, et qui sont soumis à des gestes douloureux et stressants (12 à 16 gestes par enfant et par jour). Ce projet, évaluant une nouvelle technique d'analgésie non médicamenteuse, réalisera une stimulation olfactive du bébé par diffuseur d'odeur du lait maternel au cours d'un prélèvement sanguin pour test de Guthrie. Afin de mesurer l'impact du diffuseur sur le bébé, le visage et les mouvements de l'enfant seront filmés, tandis que des échantillons de salive seront collectés avant et après le prélèvement sanguin pour analyser le taux de cortisol. L'étude, d'une durée totale de 30 mois, portera sur 60 patients. Philips AVENT participera donc à hauteur de 8000 euros à l'avancée de ce projet.

C.A. d'après un Communiqué de Presse Philips AVENT