

Réflexions

en Gynécologie-Obstétrique

12

mai
2010
Tome 3

Pré-natalité

FAQ :

à propos du dépistage prénatal
de la trisomie 21

Vaccination

Vaccination contre la coqueluche :
nouvelles recommandations

Gynécologie médicale

3 ans après la mise à disposition
de la vaccination HPV
Qu'est-ce qui a changé ?

Endocrinologie

Soyez vigilants chez les patientes
qui ont un syndrome de Turner
et qui souhaitent une grossesse !

Infectiologie

Cystites aiguës non compliquées :
nouvelles recommandations

Dossier

Surpoids et obésité de la femme : ce que le gynécologue devrait savoir...



Coordination scientifique :
Sophie Christin-Maitre

ISSN : 1964-9444

4
Crédits
FMC
par an

RÉDACTEURS EN CHEF

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

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS - Obernay
ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : 1010 T 89620
Dépôt légal : 2^{ème} trimestre 2010

SOMMAIRE

DOSSIER

SURPOIDS ET OBÉSITÉ DE LA FEMME : CE QUE LE GYNÉCOLOGUE DEVRAIT SAVOIR...

3 Quelle est la fertilité des femmes
en surpoids ou obèses ? ————— *Wassila Karrouz, Sophie Catteau-Jonard*

6 Le risque de cancer
est-il accru par le surpoids et l'obésité ? ————— *Paule Latino-Martel et coll.*

PRÉ-NATALITÉ

10 FAQ : à propos du dépistage prénatal
de la trisomie 21 ————— *Jean-Marie Jouannic, Jean-Simon Arfi, Françoise Dumez*

VACCINATION

14 Vaccination contre la coqueluche :
nouvelles recommandations ————— *Claire Bonneau, Jérémy Seror, Roman Rouzier*

GYNÉCOLOGIE MÉDICALE

16 3 ans après la mise à disposition de la vaccination HPV
Qu'est-ce qui a changé ? ————— *Hélène Borne*

ENDOCRINOLOGIE

19 Soyez vigilants chez les patientes qui ont un syndrome de Turner
et qui souhaitent une grossesse ! ————— *Sophie Christin-Maitre, Bruno Donadille*

INFECTIOLOGIE

21 Cystites aiguës non compliquées :
nouvelles recommandations ————— *Jean-Marc Bohbot*

REPRODUCTION

24 www.endocell.fr et Endotraining - Nouvelle interface web 3D de formation
et d'accompagnement à la coculture embryon-endomètre ————— *Jacques Halimi*

CONGRÈS

25 L'HCG dans tous ses états
(HCG et reproduction - Jeudi 11/03/2010) ————— *Marie Carbonnel, Christophe Poncelet*

27 Actualités autour de la contraception
(10^{ème} Journée Nationale de l'Association Française pour la contraception) — *Catherine Azoulay*

9 ABONNEMENT

5,20,23,26 AGENDA

COMITÉ DE LECTURE

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

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

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

Quelle est la fertilité des femmes en surpoids ou obèses ?

résumé

L'obésité est un problème de santé publique. Le nombre de femmes obèses ne cesse d'augmenter dans les pays développés. Elle entraîne de nombreuses complications sur le plan de la santé des patientes. L'une des conséquences est l'infertilité. Elle est due à des troubles de l'ovulation secondaires à des phénomènes complexes: un excès d'androgènes par une majoration de leur production et par une diminution de SHBG, un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel. A cela s'ajoute une altération de la qualité ovocytaire par modification de son environnement et apparition d'un phénomène inflammatoire, ainsi qu'une altération de l'endomètre. Devant ces troubles de la fertilité, la perte de poids est indispensable et représente la première étape thérapeutique. Le respect des règles hygiéno-diététiques et les modifications du style de vie sont les mesures les plus efficaces même si elles sont difficiles à mettre en place. Il est possible d'utiliser des inducteurs de l'ovulation voire des techniques de procréation médicalement assistée dans le cas où la perte de poids n'aurait pas permis de restaurer l'ovulation. Mais même dans le cadre d'utilisation de ces dernières thérapeutiques la perte de poids est indispensable car elle améliore les chances de conception.

mots-clés

Obésité,
Fertilité,
Hyperinsulinisme,
Dysovulation,
Hyperandrogénie

WASSILA KARROUZ, SOPHIE CATTEAU-JONARD

Service de Gynécologie Endocrinienne et Médecine de la Reproduction
Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille

Introduction

L'obésité est actuellement un problème de santé publique. Elle est considérée comme une épidémie mondiale dont les effets sur la morbi-mortalité sont actuellement bien connus. La prévalence de l'obésité a doublé ces dix dernières années. Les femmes sont 9 à 25% dans les pays développés à souffrir d'obésité sévère. De nombreuses femmes obèses sont enceintes ou l'ont été. Mais l'obésité et particulièrement l'obésité abdominale est une cause d'infertilité. Elle peut être isolée ou en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques qui ne sera pas détaillé ici mais qui aggrave la dysovulation par des mécanismes encore mal expliqués. Le principal mécanisme de l'obésité sur l'infertilité est une anovulation chronique nécessitant des mesures thérapeutiques: citrate de clomifène, stimulation par gonadotrophines voire fécondation *in vitro*. Cependant, l'obésité réduit l'efficacité de ces thérapeutiques et la prise en charge diététique (éventuellement aidée par des thérapeutiques insulino-sensibilisatrices) est essentielle dans la prise en charge de l'infertilité.

Mécanismes de l'infertilité

La prévalence de l'infertilité se majore lorsque l'IMC est supérieur à 24kg/m² (Figure 1)⁽¹⁾. Les mécanismes sont complexes, d'origine ovarienne et extra-ovarienne. Le retentissement de l'obésité survient précocement dès la puberté puis elle peut entraîner des troubles de l'ovulation et un hyperandrogénisme.

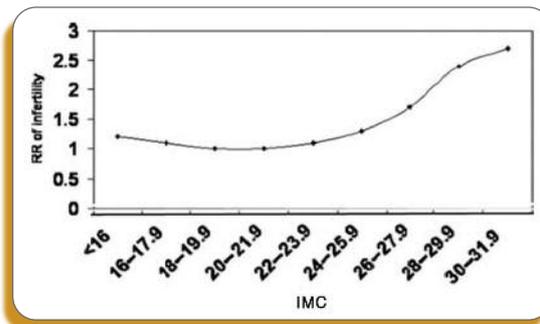


Figure 1 : Prévalence de l'infertilité en fonction de l'IMC, d'après Metwally et al. (2008)).

■ Un excès d'androgènes

Chez les patientes présentant une obésité centrale, on retrouve des taux bas de SHBG en lien avec un hyper-insulinisme inhibant la synthèse hépatique de SHBG. Le degré d'obésité est inversement proportionnel au taux de SHBG. Par conséquent les androgènes liés habituellement à cette protéine sont libres et actifs. L'obésité expose également à une imprégnation en œstrogènes supérieure par la diminution de la SHBG, par une diminution de la formation des métabolites inactifs de l'œstradiol et par une augmentation de l'aromatase présente au niveau du tissu adipeux.

De plus, le tissu adipeux étant capable de stocker des stéroïdes comme les androgènes, la concentration en stéroïdes du tissu adipeux est supérieure à celle du plasma⁽²⁾.

Par ces modifications hormonales, l'environnement des follicules est perturbé⁽³⁾. On retrouve en particulier dans le liquide folliculaire des taux d'insuline supérieurs lorsque l'IMC est augmenté. Une élévation des triglycérides est également observée. La SHBG subit la même variation que dans le plasma avec une élévation du taux d'androgènes libres intrafolliculaires. Un phénomène inflammatoire intrafolliculaire est présent avec une CRP augmentée chez les patientes obèses. Ces altérations de l'environnement folliculaire entraînent très probablement des modifications de la qualité ovocytaire.

■ Les adipokines

L'axe gonadotrope est perturbé par la sécrétion d'adipokines comme la leptine, l'adiponectine, la GHrelina et la résistine. La leptine est la plus connue. Elle est corrélée à la masse grasseuse et à l'IMC. Sur le plan ovarien, la leptine est augmentée dans le liquide intrafolliculaire et entraîne une inhibition de la production d'œstradiol par les cellules de granulosa sous contrôle de la LH⁽⁴⁾. Elle entraînerait également des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire fonctionnelles avec un hypogonadisme hypothalamique, et des anomalies de clivage et de développement embryonnaire⁽⁵⁾.

Les anomalies cliniques

La répartition de la graisse joue un rôle important. En effet, pour un même IMC, la durée d'infertilité sera plus longue lorsque la graisse est située au niveau abdominal.

Le délai de conception est allongé, les troubles du cycle variant de l'oligospanioménorrhée à l'aménorrhée. On estime que 45% des femmes en aménorrhée sont obèses et les adolescentes obèses ont à l'âge adulte un risque plus élevé de présenter des troubles du cycle.

Le surpoids est également en lien avec une majoration du risque de fausses-couches que ce soit lors d'une grossesse

spontanée ou secondaire à une technique médicalement assistée. Ce risque serait secondaire à l'altération de la qualité embryonnaire et/ ou celle de l'endomètre⁽⁶⁾.

Prise en charge de l'obésité

La prise en charge du poids est indispensable dans le cadre d'une prise en charge de l'infertilité. Une perte de poids de 5 à 10% du poids initial peut permettre une restauration de la fonction reproductive. Cette perte de poids entraîne une diminution de la testostérone, une augmentation de la SHBG et une diminution du taux d'insuline. La restauration des cycles et de l'ovulation survient plus volontiers lors de la perte de la graisse abdominale⁽⁷⁾.

Une modification du style de vie avec un respect des règles hygiéno-diététiques et une activité physique sont les premières mesures à établir et améliore les chances de conception spontanée ou médicalement assistée⁽⁸⁾. La metformine est utilisée en association avec les règles hygiéno-diététiques pour son action insulinosensibilisante dans le but de diminuer l'hyper-insulinisme. Les diverses études retrouvent une perte de poids lors de l'utilisation de metformine en comparaison au placebo, par conséquent une amélioration du pronostic de fertilité⁽⁹⁾. Son efficacité s'observerait lors d'un traitement de plus de 8 semaines à une posologie de plus 1500mg/j. Cependant il n'est pas retrouvé d'amélioration de la perte de poids lors d'un ajout de la metformine aux règles hygiéno-diététiques. Mais ces dernières données doivent être confirmées par des études randomisées.

Prise en charge de l'infertilité

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, les troubles de l'ovulation peuvent requérir un inducteur de l'ovulation comme le citrate de clomifène. Il s'agit du traitement de première intention. De plus fortes doses de citrate de clomifène sont nécessaires par rapport à la population générale. Les doses de gonadotrophines nécessaires sont elles aussi majorées. Dans le cadre des FIV, le nombre d'ovocytes est inférieur et les doses de gonadotrophines augmentées. De plus, il existe une altération de la qualité ovocytaire, embryonnaire, et de l'implantation. Mais il n'est pas retrouvé de différences dans le taux de fécondation des ovocytes. De nombreuses études retrouvent un taux de succès moindre chez les patientes obèses avec un taux de grossesse inférieur et de fausses couches supérieur⁽¹⁰⁾. Cependant certaines ne retrouvent pas de différence entre les différents IMC⁽¹¹⁾.

Conclusion

La fertilité a un retentissement multiple sur la santé des patientes, ainsi que sur leur fertilité. Une modification du style de vie est le premier traitement de l'infertilité. Elle permettra une perte de poids qui améliorera les troubles du cycle et par conséquent les chances de conception spontanée ou médicalement assistée. De plus, elle diminuera les risques maternels et fœtaux liés à l'obésité pendant la grossesse. ■

Que retenir

L'obésité entraîne une infertilité par des troubles de l'ovulation liés à des phénomènes complexes associant une hyperandrogénie, un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel.

Aux troubles de l'ovulation s'ajoutent des troubles de la qualité ovocytaire et endométriale liés probablement à des phénomènes inflammatoires.

La mise en place de règles hygiéno-diététiques reste bien sûr la première étape thérapeutique.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1) Metwally M, Ledger WL, Li TC. Reproductive endocrinology and clinical aspects of obesity in women. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Apr;1127:140-6.
- 2) Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 2006 Jul 20;54(4):363-71.
- 3) Robker RL, Akison LK, Bennett BD et coll. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1533-40.
- 4) Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev.* 2007 Nov;8(6):515-23.
- 5) Brannian JD, Hansen KA. Leptin and ovarian folliculogenesis: implications for ovulation induction and ART outcomes. *Semin Reprod Med.* 2002 May;20(2):103-12.
- 6) Bellver J, Rossal LP, Bosch E et coll. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril.* 2003 May;79(5):1136-40.
- 7) Ibáñez L, Potau N, Ferrer A. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5702-5.
- 8) Clark AM, Thornley B, Tomlinson L et coll. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod.* 1998 Jun;13(6):1502-5.
- 9) Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A et coll. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009 Jan-Feb;15(1):57-68.
- 10) Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007 Sep-Oct;13(5):433-44.
- 11) Balen AH, Platteau P, Andersen AN et coll. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG.* 2006 Oct;113(10):1195-202.

A G E N D A

JMG

1^{ères} Journées Méditerranéennes de Gynécologie

Pésident : Emile Daraï

Jeudi 10 et Vendredi 11 Juin 2010

Hôtel Holiday Inn

169 Promenade des Flots Bleus - 06700 Port de Saint Laurent du Var

Coordination scientifique : Drs N. Chabbert-Buffet, C. Maître, F. Benouaich, C. Coutant et Pr Ch. Poncelet

Renseignement et Inscription : MED Congrès BP 146 – 06504 Menton cedex

Tel : 04 93 35 95 70 Mail : med.congres@wanadoo.fr

Le risque de cancer est-il accru par le surpoids et l'obésité ?

PAULE LATINO-MARTEL, EMILIE BARRANDON,
NATHALIE DRUESNE-PECOLLO, SERGE HERCBERG

UMR U557 INSERM, U1125 INRA,
CNAM, Université Paris 13, F-93017 Bobigny

résumé

Une expertise collective scientifique internationale a évalué récemment de manière exhaustive les nombreuses données épidémiologiques et mécanistiques disponibles sur la relation entre corpulence et risque de cancer (WCRF/AICR, 2007). D'après les études épidémiologiques, le surpoids et l'obésité augmentent le risque de plusieurs cancers dont des cancers gynécologiques (endomètre et sein en post-ménopause). Plusieurs mécanismes plausibles ont été identifiés. D'après cette évaluation, le niveau de preuve de la relation entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer est jugé convaincant dans le cas de l'œsophage, de l'endomètre, du rein, du côlon-rectum, du pancréas et du sein (chez les femmes en post-ménopause). Le niveau de preuve est également convaincant pour la relation entre adiposité abdominale et risque de cancer dans le cas du côlon-rectum. Il a été estimé que, dans des pays développés (USA et Royaume Uni), un cancer sur cinq pourrait être évité grâce à la prévention du surpoids et de l'obésité. En France, étant donnée l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité, il devient essentiel de développer la prévention du surpoids et de l'obésité, ainsi que le dépistage des cancers chez les personnes obèses.

mots-clés

Surpoids
Obésité
Cancer
Prévention primaire

Evaluation des études disponibles par une expertise scientifique collective internationale

De nombreuses d'études ont examiné l'influence du surpoids et de l'obésité sur la survenue de cancer. Ces dernières années, les études disponibles ont fait l'objet d'une expertise scientifique collective internationale par le World Cancer Research Fund (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR), selon une méthodologie rigoureuse permettant d'établir le niveau de preuve pour les différentes localisations de cancer concernées⁽¹⁾.

Augmentation du risque de plusieurs cancers

Dans le cadre de l'évaluation réalisée par le WCRF et l'AICR, plus de 650 études épidémiologiques ont été analysées⁽¹⁾. Chaque fois que cela était possible, des méta-analyses des résultats des études de cohortes et des études cas-témoins ont été réalisées spécifiquement par localisation de cancer. Plusieurs paramètres liés à la corpulence ont été pris en compte : l'indice de masse corporelle (IMC)**, l'adiposité abdominale estimée par le tour de taille et le rapport tour de taille/tour de hanche (RTH), et la prise de poids à l'âge adulte. La relation entre corpulence et risque de cancer variant de manière continue, les résultats ont été exprimés pour différents incréments, selon les données disponibles : 1, 2 ou 5 points d'IMC ; 2,5 cm ou 8 cm de tour de taille ; 0,1 point de RTH (revues en français, pour plus de détail : 2,3).

Des augmentations significatives de risque sont observées avec l'augmentation de la corpulence. En particulier, les méta-analyses réalisées à partir des études de cohortes permettent d'estimer, pour une augmentation de 5 points d'IMC, une

** L'IMC est calculé par le rapport : poids (kg)/taille au carré (m²).
Les principales catégories de corpulence définies à partir de l'IMC sont : poids insuffisant (IMC < 18,5) ; poids normal (18,5 ≤ IMC < 25) ; surpoids (25 ≤ IMC < 30) ; obésité (IMC ≥ 30).
L'IMC optimal moyen pour les populations adultes est estimé à 21-22 kg/m². Pour les personnes âgées, compte tenu de la diminution de taille avec l'âge, il se situe entre 23 et 27 kg/m².

augmentation du risque relatif de cancer de 55 % pour les adénocarcinomes de l'œsophage, 52 % pour l'endomètre, 31 % pour le rein, 15 % pour le côlon-rectum, 14 % pour le pancréas, et 8 % pour le sein en post-ménopause. Les augmentations de risque observées avec les autres paramètres (pour les localisations renseignées) sont classées dans le même ordre : pour le tour de taille, côlon-rectum > sein (post-ménopause) ; pour le RTH, endomètre > côlon-rectum > sein (post-ménopause). Ces augmentations sont, dans certains cas, à la limite de la significativité en raison du nombre plus limité d'études.

À l'inverse une diminution de risque est observée pour le cancer du sein en pré-ménopause (- 15 % pour une augmentation de 5 points d'IMC) et le cancer du poumon (- 5 % pour une augmentation de 5 points d'IMC).

Mécanismes plausibles

Plusieurs mécanismes plausibles ont été identifiés. Chez les sujets présentant un IMC élevé, on observe une augmentation des taux endogènes de plusieurs hormones, facteurs de croissance et cytokines : insuline, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), leptine, hormones sexuelles... Ces facteurs sont impliqués dans des fonctions biologiques jouant un rôle important dans la cancérogenèse telles que la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules.

Certains mécanismes seraient communs à toutes les localisations de cancer. Par exemple, l'excès de tissus adipeux augmente la résistance à l'insuline. L'hyperinsulinémie chronique résultante induit la production d'IGF-1 qui favorise la prolifération des cellules. Par ailleurs, l'obésité induit également un état inflammatoire chronique, via l'augmentation des taux sanguins de facteurs pro-inflammatoires tels que le tumor-necrosis factor- α (TNF α), l'interleukine 6 (IL-6), la protéine C-créatinine et la leptine, qui est favorable à la prolifération cellulaire.

D'autres mécanismes seraient plus spécifiques de certaines localisations. C'est le cas notamment de l'augmentation des taux sanguins d'œstrogènes, associée à l'augmentation du risque des cancers du sein en post-ménopause et de l'endomètre. Le tissu adipeux, riche en aromatase qui convertit

les androgènes en œstrogènes, augmente les taux circulants d'œstrogènes, même chez les femmes ménopausées qui en l'absence de traitement hormonal substitutif ont normalement des taux d'œstrogènes faibles. Or les cellules de l'endomètre et de la glande mammaire, qui sont riches en récepteurs aux œstrogènes, sont particulièrement sensibles à la stimulation de la multiplication cellulaire par les œstrogènes.

Les diminutions de risque observées, quant à elles, ne s'appuient pas sur des mécanismes bien documentés. Pour la diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause, est évoqué un mécanisme spéculatif selon lequel l'obésité favoriserait des cycles ovariens irréguliers et anovulatoires, conduisant à une exposition cumulative aux œstrogènes moindre. La diminution du risque de cancer du poumon pourrait être due à l'effet confondant du tabac ou à une perte de poids liée aux cancers du poumon non diagnostiqués. De surcroît, à ce jour aucun mécanisme permettant d'expliquer un tel effet protecteur n'est connu.

Niveaux de preuve

L'établissement du niveau de preuve pour chaque localisation de cancer prend en considération l'ensemble des données épidémiologiques et mécanistiques disponibles⁽¹⁾. Ainsi, la relation entre la corpulence (estimée par l'IMC) et l'augmentation de risque de cancer est jugée « convaincante » pour les cancers de l'œsophage, de l'endomètre, du rein, du côlon-rectum, du pancréas et du sein (en post-ménopause), et « probable » pour le cancer de la vésicule biliaire. Le niveau de preuve est considéré comme « limité mais évocateur » pour le cancer du foie (*Tableau 1*)*.

Facteur de risque	Localisation	Niveau de preuve de l'augmentation de risque
Corpulence	Œsophage	Convaincant
	Endomètre	Convaincant
	Rein	Convaincant
	Côlon-rectum	Convaincant
	Pancréas	Convaincant
	Sein (post-ménopause)	Convaincant
	Vésicule biliaire	Probable
	Foie	Limité-suggestif
Excès d'adiposité abdominale	Côlon-rectum	Convaincant
	Pancréas	Probable
	Sein (post-ménopause)	Probable
Prise de poids à l'âge adulte	Endomètre	Probable
	Sein (post-ménopause)	Probable

Tableau 1 : Niveaux de preuve de l'augmentation du risque de cancers liés à la corpulence (WCRF/AICR, 2007).

* Les données provenant des articles originaux publiés jusqu'en 2006 ont fait l'objet de revues systématiques et de méta-analyses, puis d'une évaluation indépendante par un panel d'experts internationaux. L'évaluation du niveau de preuve a pris en considération différents types d'études (études cas-témoins, études de cohorte, essais randomisés, études mécanistiques) et tenu compte du nombre, de la qualité et de la nature des données, de l'absence d'hétérogénéité et de la plausibilité biologique. Pour qualifier une relation de « convaincante » il fallait disposer d'au moins deux types d'études et d'au moins deux études de cohorte indépendantes ; une relation a été jugée « probable » si l'on disposait d'au moins deux études de cohorte indépendantes ou d'au moins cinq études cas-témoins. Les qualificatifs « limité mais évocateur » et « effet substantiel sur le risque peu probable » ont été attribués aux niveaux de preuve inférieurs.

Dans le cas de l'obésité abdominale, l'évaluation des données disponibles permet de conclure à une relation « convaincante » pour le cancer du côlon-rectum et « probable » pour les cancers du pancréas, du sein (post-ménopause) et de l'endomètre. Une relation « probable » entre prise de poids à l'âge adulte et risque de cancer du sein (post-ménopause) est également mentionnée. Ces conclusions sont cohérentes avec celles obtenues avec l'IMC.

Par ailleurs, et selon la même méthodologie, le panel d'expert a analysé les déterminants de la prise de poids, du surpoids et de l'obésité. Il conclut notamment que le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité est augmenté de manière « convaincante » par la sédentarité et de manière « probable » par les aliments à forte densité énergétique. A l'inverse ce risque est diminué de manière « convaincante » par l'activité physique et « probable » par les aliments à faible densité énergétique.

Recommandations

Des recommandations s'appuyant sur les relations « convaincantes » et « probables » ont été élaborées par le panel d'experts du WCRF et de l'AICR⁽¹⁾. Elles ont été reprises et adaptées à la population française dans la brochure « Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations » publiée en 2009, qui fait partie de la Collection des synthèses du Programme National Nutrition Santé élaborées pour les professionnels de santé⁽⁴⁾ (voir encadré « Recommandations »).

Recommandations⁽⁴⁾

Pour réduire le risque de cancer lié à la surcharge pondérale, il est recommandé de maintenir un poids normal ($18,5 \leq \text{IMC} < 25$).

Pour prévenir le surpoids et l'obésité, il est recommandé de :

> pratiquer une activité physique modérée d'au moins trente minutes par jour et à limiter les activités sédentaires ;

> consommer peu d'aliments à forte densité énergétique et privilégier les aliments à faible densité énergétique tels que les fruits et légumes ;

Pour les sujets présentant un surpoids ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$) ou une obésité ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), une prise en charge est conseillée pour réduire l'excès de poids.

Dans tous les cas, il est conseillé une surveillance du poids de façon régulière et raisonnable (une fois par mois) ; si un gain de poids rapide et/ou important survient, il est nécessaire de mettre en place un contrôle de l'alimentation avec augmentation de l'activité physique.

Quelques questions en suspens

Diverses aspects de la relation obésité et cancer restent non élucidées⁽⁵⁾ :

- la relation entre obésité et risque de cancer est-elle modifiée par d'autres facteurs de risque ou par certains polymorphismes génétiques ?
- l'excès de poids à l'adolescence ou chez l'adulte jeune augmente-t-il le risque de cancer ?
- la distribution de la masse adipeuse dans l'organisme a-t-elle une influence ?
- les fluctuations de poids sont-elles associées au risque de cancer ?
- la perte intentionnelle de poids chez les personnes en surpoids ou obèses réduit-elle le risque de cancer, le pronostic ou la survie des patients atteints de cancer ?

Quoi qu'il en soit l'excès de poids est actuellement considéré comme l'un des principaux facteurs de risque de cancer.

Enjeux en France

En France, comme dans de nombreux pays, la surcharge pondérale (surpoids et obésité) et particulièrement l'obésité ont augmenté depuis les années 1990. Actuellement, la prévalence du surpoids est estimée à 31-32 % des adultes résidant en France et celle de l'obésité à 12-17 % selon deux études françaises récentes reposant sur des données mesurées^(6,7). Parmi les 135000 nouveaux cas de cancers chez la femme estimés pour l'année 2005, près de 50000 touchent le sein, 17500 le côlon-rectum, et 6000 l'endomètre⁽⁸⁾.

Sur la base des données récentes de surpoids et d'obésité aux USA et au Royaume Uni, pour les 12 principaux cancers, le WCRF et l'AICR ont estimé qu'environ 1 cancer sur 5 pourrait être évité grâce à la prévention du surpoids et de l'obésité⁽⁹⁾.

Conclusion

Etant donnée l'augmentation de la prévalence de l'excès de poids en France ces dernières années, il devient donc essentiel de développer la prévention du surpoids et de l'obésité ainsi que le dépistage des cancers chez les personnes obèses. ■

Conflits d'intérêts : aucun

FAQ : à propos du dépistage prénatal de la trisomie 21

JEAN-MARIE JOUANNIC, JEAN-SIMON ARFI, FRANÇOISE DUMEZ

Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de l'Est Parisien, Service de Gynécologie-Obstétrique
Hôpital Trousseau, 26 Avenue Arnold Netter, APHP, Paris 6

De nombreuses modifications concernant les modalités de dépistage prénatal de la trisomie 21 sont intervenues dans les derniers mois. En 2007 la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié un rapport précisant les modalités de ce dépistage (cf *Réflexions en Gynécologie Obstétrique* N°4 novembre 2008-Tome 1- pp155-158). Parallèlement le dépistage combiné au 1^{er} trimestre reposant sur la combinaison de l'âge maternel, de la mesure de la clarté nucale et du dosage de la PAPP-A et l'hCG se met en place progressivement. Ces changements déroutent certains d'entre nous et nous vous proposons ici un inventaire des questions qui nous sont le plus souvent posées par nos collègues.

▶▶▶▶

Une femme de 38 ans ou plus ne doit plus se voir proposer d'amniocentèse pour âge seul ?

En effet, l'âge maternel n'est plus une indication à un prélèvement ovulaire. Ces patientes doivent se voir proposer idéalement un dépistage combiné du 1^{er} trimestre. A l'issue de ce dépistage, un prélèvement ovulaire pourra être proposé si le résultat de ce test place la patiente dans un groupe à risque accru (risque supérieur à 1/250). Si ce dépistage n'a pas été réalisé, il demeure possible de lui proposer un dépistage par les marqueurs du 2^{ème} trimestre. Bien sûr, dans les cas où cette patiente

n'a pas eu d'échographie valide du 1^{er} trimestre, ni de proposition de dépistage par les marqueurs du 1^{er} ou du 2^{ème} trimestre, le seul élément permettant d'évaluer son risque a priori sera l'âge. Dans cette situation, qui doit demeurer exceptionnelle, une amniocentèse pourra être discutée. Une attestation du médecin de non réalisation des tests de dépistage sera indispensable par la prise en charge. Une alternative possible "au prélèvement d'emblée" qui pourra être discutée avec la patiente, est l'organisation d'une échographie morphologique de référence centrée sur la recherche des signes mineurs d'aneuploïdie ("genetic scan").

Ajoutons que si la patiente refuse d'emblée la proposition d'un test combiné, les frais relatif à l'amniocentèse (facturation du geste et de l'étude du caryotype fœtal) seront à sa charge puisque cet acte n'apparaît plus à la nomenclature.

▶▶▶▶

Pourquoi est-il nécessaire que l'échographie du 1^{er} trimestre soit réalisée par un échographe disposant d'un numéro d'identifiant ?

Pour que la mesure de clarté nucale puisse être prise en compte dans le calcul de risque combiné du 1^{er} trimestre, le biochimiste agréé doit disposer du numéro d'identifiant de l'échographe. Ce numéro atteste que

cet échographe a validé une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur la mesure de la clarté nucale et est enregistré auprès d'un réseau de périnatalité. Le calcul de risque basé uniquement sur les marqueurs du 1^{er} trimestre sans prise en compte de l'échographie du 1^{er} trimestre n'est pas possible.

▶▶▶▶

Pourquoi est-il préférable que l'échographie soit réalisée avant le prélèvement pour les marqueurs du 1^{er} trimestre ?

Nous recommandons que l'échographie soit réalisée avant le prélèvement sanguin pour les marqueurs du 1^{er} trimestre (parfois le même jour). En effet, cette organisation permet un calcul sans risque d'erreur du terme, de confirmer qu'il s'agit d'une grossesse évolutive et enfin de préciser le nombre d'embryons.

Que se passe-t-il lorsque l'échographie du 1^{er} trimestre a été réalisée par un échographe ne disposant pas de numéro d'identifiant ?

Dans cette situation, le dosage des marqueurs au 1^{er} trimestre ne sera pas réalisé par le biologiste. La patiente pourra néanmoins bénéficier d'un dosage des marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre. Ces résultats pourront être intégrés à la valeur de la nuque si le cliché fourni est conforme (un score

d'Herman ≥ 6 est recommandé). Il n'y a donc en aucun cas une perte de chance pour cette patiente. Cette situation risque fort d'être relativement fréquente dans les premiers mois de mise en place du dépistage au 1^{er} trimestre. Ces situations devront donc être gérées avec tact, mesure et déontologie, puisqu'encore une fois, il ne s'agira pas là d'une situation associée à une perte de chance pour la patiente. Dans cette situation, le calcul de risque combinant la mesure de la clarté nucale et les marqueurs du 2^{ème} trimestre n'est pas réalisé par le biochimiste mais sera réalisé par le consultant.

▶▶▶▶
Comment connaître la liste des échographistes de mon secteur disposant d'un numéro d'identifiant ?

Comme toujours en médecine, c'est l'échange entre collègues qui doit être privilégié. N'hésitez donc pas à contacter vous-même les échographistes de votre secteur pour leur poser cette question. Il n'existe pas à l'heure actuelle de liste "officielle" mais certains réseaux de périnatalité ont établi un listing des échographistes inscrits auprès de leur réseau et il est toujours possible de vous tourner vers les coordinateurs de votre réseau de périnatalité.

▶▶▶▶
Comment procéder si le terme de l'échographie du 1^{er} trimestre est trop tardif ?

Lorsque l'échographie est réalisée au-delà de 13 SA +6j ou pour une valeur de LCC > 84 mm, la mesure de clarté nucale n'est plus informative. Dans cette situation, les marqueurs du 1^{er} trimestre ne pourront pas être réalisés. Encore une fois, dans cette situation, il sera toujours possible de réaliser les marqueurs au 2^{ème} trimestre.

▶▶▶▶
Est-il toujours possible de réaliser un calcul de risque combiné avec les marqueurs du 2^{ème} trimestre ?

Dans toutes les situations où la patiente n'aura pas pu bénéficier d'un test combiné au 1^{er} trimestre, il sera toujours possible d'intégrer le résultat des marqueurs du 2^{ème} trimestre et la valeur de la mesure de la clarté nucale si les clichés fournis sont valides.

A partir de quelle valeur de nuque un prélèvement ovulaire pourra-t-il être discuté sans attendre le résultat des marqueurs du 1^{er} trimestre ?

Pour les valeurs de nuque $\geq 3,5$ mm, quelle que soit la LCC et quel que soit l'âge maternel, un prélèvement ovulaire pourra être proposé. Cependant, nous encourageons dans cette situation de réaliser les marqueurs du 1^{er} trimestre à des fins de recherche. Il sera en effet important de vérifier sur une cohorte la plus large possible de patientes le "comportement" des logiciels de calcul de risque dans ces situations de valeurs de nuque $\geq 3,5$ mm.

▶▶▶▶
La mesure de clarté nucale a été réalisée à un terme adéquat mais le laboratoire n'a pas pu me rendre un résultat combiné intégrant le résultat des marqueurs du 1^{er} trimestre

La valeur de la LCC est enregistrée par nos collègues biochimistes. La datation est donc automatiquement calculée par le logiciel utilisé. Pour certains logiciels les valeurs de LCC "limites" sont rejetées et il n'a donc pas de possibilité de rendre un résultat. Dans cette situation, les marqueurs du 2^{ème} trimestre seront alors réalisés et encore une fois une stratégie de calcul de risque combiné sera réalisée par le biochimiste. Il n'y a donc aucune perte de chance pour la patiente.

▶▶▶▶
Cas du bornage pour certaines valeurs extrêmes de la PAPP-A et de l'hCG

Pour des valeurs très basses de PAPP-A ou très élevées d'hCG, les logiciels de calculs de risque sont bornés. C'est-à-dire que pour ne pas trop influencer l'informativité de l'autre hormone, une valeur "corrigée" pour l'hormone très anormale est prise en compte pour le calcul de risque. Dans cette situation les biologistes vous indiqueront que le risque rendu est un risque minimum. Il conviendra de prendre en compte cette information pour les valeurs de risque proche du seuil de la positivité.

▶▶▶▶
Quel formulaire pour les marqueurs du 1^{er} trimestre et quels renseignements ?

Nous vous encourageons à contacter les laboratoires d'analyses médicales avec lesquels vous avez l'habitude de travailler pour que ceux-ci vous adresse leur formulaire de prescription des marqueurs du 1^{er} trimestre qui doit impérativement être signé par le prescripteur et comporter le consentement signé de la patiente. Tous les laboratoires agréés acceptent cependant les formulaires édités de leurs collègues. Les renseignements concernant le tabagisme éventuel, le poids et l'origine géographique de la patiente sont indispensables à l'interprétation des marqueurs.

▶▶▶▶
Cas des grossesses issues de la PMA

Pour les grossesses issues d'un don d'ovocyte, il est indispensable d'inscrire en plus de la date de naissance de la patiente, l'âge de la donneuse car c'est ce dernier qui sera pris en compte pour le calcul de risque. S'il s'agit d'une grossesse obtenue après implantation d'un embryon congelé, c'est l'âge de

la donneuse au moment de la conception qui servira au calcul de risque.



Cas des grossesses gémellaires

Pour les grossesses gémellaires, le dépistage combiné du 1^{er} trimestre n'est pas validé. La stratégie demeure donc inchangée et la majorité des centres de diagnostic prénatal recommande de faire réaliser une échographie au 1^{er} trimestre avec une mesure valide de nuque pour les 2 fœtus. La prescription des marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre n'est pas systématique pour la majorité des équipes. Pour les valeurs de nuque normale, il est privilégié une échographie morphologique approfondie vers 18 SA sans recours systématique à la prescription des marqueurs du 2^{ème} trimestre. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Vaccination contre la coqueluche : nouvelles recommandations

CLAIRE BONNEAU, JÉRÉMY SEROR, ROMAN ROUZIER - Hôpital Tenon, Paris

résumé

La coqueluche est une maladie contagieuse causée par une bactérie : *Bordetella Pertussis*. Elle peut avoir des conséquences sévères sur les terrains fragiles et en particulier les nourrissons non encore vaccinés chez qui la transmission est essentiellement intrafamiliale. La vaccination est efficace mais sa protection est transitoire et ne dépasse pas 6 à 15 ans selon les études. Une vaccination de rappel tardive (26-28 ans) et une stratégie du cocooning ciblant les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois et années à venir et à l'occasion d'une grossesse pour les membres du foyer non à jour sont nécessaires.

La coqueluche, une maladie potentiellement grave

La coqueluche est une infection bactérienne causée par la bactérie *Bordetella Pertussis*. Affection sans gravité chez l'adulte en bonne santé, elle peut avoir des conséquences sévères sur les terrains fragilisés, en particulier les nourrissons avant qu'ils soient vaccinés^[1]. La coqueluche était en 2008 la 1^{ère} cause de décès par infection bactérienne du nourrisson de moins de 3 mois (hors nouveau-né)^[2].

Dans cette population, les formes sévères représentent 40% des cas et la mortalité est estimée à 1,7%^[3]. Celle-ci est en plus probablement sous-estimée car des morts subites sont le fait d'une coqueluche non diagnostiquée. Il est estimé que la coqueluche est responsable au minimum de 10 à 30 décès chaque année si l'on ne tient compte que des cas démontrés.

La vaccination, pierre angulaire de la prévention

Comme dans la majorité des maladies infectieuses, la prévention par la vaccination est la pierre angulaire de la protection. Cependant, l'immunisation vaccinale n'est efficace qu'après la 3^{ème} dose de primo-vaccination, soit vers l'âge de 6 mois^[4], ce qui explique les risques chez le nourrisson. La contamination de ces enfants est majoritairement intrafamiliale : un des parents (50%) ou bien un membre de fratrie (20%). Le taux de contamination par les parents est proportionnellement en augmentation constante depuis 1996 (+16 à 24% selon les études) car en fait le taux de contamination par les frères et sœurs diminue du fait de l'introduction d'un rappel entre 11 et 13 ans depuis 1998^[3]. Si la vaccination est efficace, sa protection est néanmoins aussi transitoire et ne dépasse pas 6 à

15 ans selon les études (comme la protection conférée par l'infection expliquant la possibilité de faire plusieurs fois la coqueluche)^[4,5]. Une vaccination de rappel tardive est nécessaire pour prolonger l'immunité. Pour mieux appréhender ce problème de santé publique, il a été mis en place un réseau de surveillance : RENACQ^[6], avec comme décision, grâce aux données obtenues, la réévaluation des pratiques de vaccination depuis juillet 2006. Ces évolutions du calendrier vaccinal ont pour but de diminuer globalement le nombre de cas, enfants et adultes, et surtout la contamination intrafamiliale des nourrissons les plus jeunes. Il est recommandé une primo-vaccination à l'âge de deux, trois et quatre mois et un rappel de 16 à 18 mois avec le vaccin acellulaire. Depuis 1998, un second rappel est recommandé entre 11 et 13 ans ; et depuis 2006, la vaccination est étendue pour certains professionnels, pour les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois et années à venir et à l'occasion d'une grossesse pour les membres du foyer non à jour (**Tableau 1 et 2**)^[7]. En 2009, un rappel a été instauré entre 26 et 28 ans.

Les rappels sont effectués en France avec un vaccin combiné tétravalent dTcaPolio, contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche (type acellulaire). Chez l'adulte, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin

quadrivalent dTcaPolio peut être ramené à deux ans. Entre 2004 et 2009, la vaccination en post-partum se heurtait à l'incompatibilité avec l'allaitement. En effet, par principe de précaution, l'utilisation des vaccins était contre-indiquée pendant l'allaitement. En réalité, il n'existe pas de contre-indication à la vaccination par dTcaPolio durant l'allaitement comme en atteste le bulletin d'épidémiologie hebdomadaire (BEH) [7] et les dernières recommandations du centre de référence des agents tératogènes (CRAT).

Primovaccination avec un vaccin combiné : une dose à 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel à 16-18 mois.

Rappels ultérieurs :

- à 6 ans : une dose avec un vaccin DTPolio
- à 11-13 ans : une dose avec un vaccin DTCa-Polio
- à 26-28 ans : une dose de dTcaPolio en l'absence de vaccination par la coqueluche depuis 10 ans

Tableau 1 : Schéma vaccinal contre la coqueluche

(A) > Vaccination contre la coqueluche ciblée vers les adultes susceptibles de devenir parents durant les mois ou années à venir

(B) > En cas de grossesse

Enfant (si non à jour) et père (s'il n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années) durant la grossesse de la mère

Mère : le plus tôt possible après l'accouchement (même en cas d'allaitement)

Tableau 2 : Stratégie du cocooning contre la coqueluche

Comment améliorer la couverture vaccinale

L'information et la prescription d'ordonnance à la sortie d'hospitalisation ont été instituées par certains centres dont le notre. Les résultats sont cependant disparates pour améliorer de façon significative le taux de couverture vaccinale des parents. D'autres stratégies sont donc nécessaires. En amont de la grossesse, très peu de femmes connaissent leur statut

vaccinal. Durant la grossesse, les gynécologues obstétriciens et les sages femmes doivent s'efforcer d'obtenir une information sur le statut vaccinal maternel afin de préparer sa vaccination en post-partum immédiat et du reste de la famille pour vacciner les pères et autres membres du foyer familial avant l'accouchement. L'enregistrement du statut vaccinal dans le dossier de suivi pourrait permettre de sensibiliser les professionnels de santé. En post-partum, l'idéal serait une vaccination durant l'hospitalisation, mais si le vaccin doit être fourni par l'hôpital, cela entraîne des surcoûts. Le vaccin pourrait être prescrit et acheté par la patiente au préalable grâce à une ordonnance délivrée durant la grossesse. La formation et la sensibilisation de l'ensemble du personnel médical impliqué autour de la grossesse ; obstétriciens, sages-femmes, pédiatre et surtout médecin traitant, est essentielle à la réussite de cette politique de prévention. ■

Comme le stipule les recommandations vaccinales, l'allaitement n'est pas une contre-indication anticoquelucheuse

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- [1] Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis not just for kids. *N Engl J Med* 2005;352:1215-22
- [2] De serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Douville Fradet M et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000;182:174-9
- [3] Bonmarin I, Laurent E, Bouraoui L, Guiso N, Levy-Bruhl D. Renocoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2004. *BEH* 2006;17 :113-4
- [4] Gerbie MV, TAN TQ. Pertussis disease in new mothers : Effect on young infants and strategies for prevention. *Obstet and Gynecol* 2009;113:399-401
- [5] Lee GM, LeBaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in Adolescence and Adults: Should we vaccinate?. *Pediatrics* 2005;115:1675-1684
- [6] Baron S, Haeghebaert S, Guiso N. Renocoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1997. *BEH* 1998;50:215-17
- [7] Calendrier Vaccinal 2009 *BEH* 2009;16:147-148

3 ans après la mise à disposition de la vaccination HPV Qu'est-ce qui a changé ?

HÉLÈNE BORNE - Paris

La vaccination HPV est entrée de façon incontournable dans le calendrier vaccinal des praticiens français.

En l'espace de 3 ans qu'en est-il de la compréhension de l'intérêt de cette vaccination, des réticences et de la couverture vaccinale ?

L'histoire des papillomavirus est une histoire très récente puisqu'on ne trouve les premières publications qu'à partir des années 70, dont celles de l'équipe d'Harald zur Hausen nobélisé en 2008. La relation entre papillomavirus à haut risque (HPV-HR) et cancer du col de l'utérus sera amplement confirmée du fait du développement des techniques de biologie moléculaire. L'infection par un HPV oncogène et surtout sa persistance, est une condition nécessaire au développement d'un cancer du col.

La démonstration de l'agressivité de certains HPV-HR est maintenant parfaitement établie⁽¹⁾

82 % des cancers invasifs du col, cancer de la femme jeune dont le pic de prévalence se situe vers 45 ans, sont liés, en France, à des infections à HPV 16 ou 18 persistantes⁽²⁾

Dans le même temps la responsabilité des HPV-BR (bas risque oncogène) 6 et 11 est bien démontrée dans plus de 90 % des condylomes exophytiques génitaux et 10 à 30 % des lésions cervicales de bas grade CIN 1.

Moins de trente ans après la découverte des virus HPV, en 1998, débutent les premiers essais cliniques de vaccins concernant d'abord la toxicité puis la tolérance et la posologie optimale.

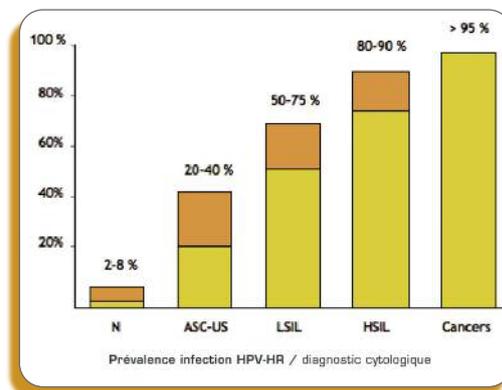
Dès septembre 2006, le vaccin quadri-valent GARDASIL® (16-18-6-11) reçoit son AMM en France (vaccination autorisée de 9 à 26 ans)

Gardasil est un vaccin pour la prévention des maladies dues aux HPV de types 6, 11, 16 et 18

- *Dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3),*
- *cancers du col de l'utérus,*
- *Dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3)*
- *Verrues génitales externes (condylomes acuminés)*
- *Dysplasies de haut grade du vagin (VaIN2/3) AMM obtenue en 2008*

En mars 2007 **les recommandations françaises pour la vaccination HPV ciblent prioritairement les jeunes filles de 14 ans** avec rattrapage jusqu'à 23 ans pour les jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.
La vaccination doit être accompagnée du dépistage.

En juillet 2007 le remboursement de Gardasil® est autorisé dans le cadre des recommandations.



Et ainsi en décembre 2009 :

- 55 millions de doses de Gardasil® ont été distribuées dans le monde.
- Plus de 3 millions de doses de Gardasil® ont été distribuées en France.

Le vaccin bivalent CERVARIX® (16-18) ne reçoit son AMM en France qu'en septembre 2007

Cervarix® est un vaccin pour la prévention des maladies dues aux HPV de types 16 et 18

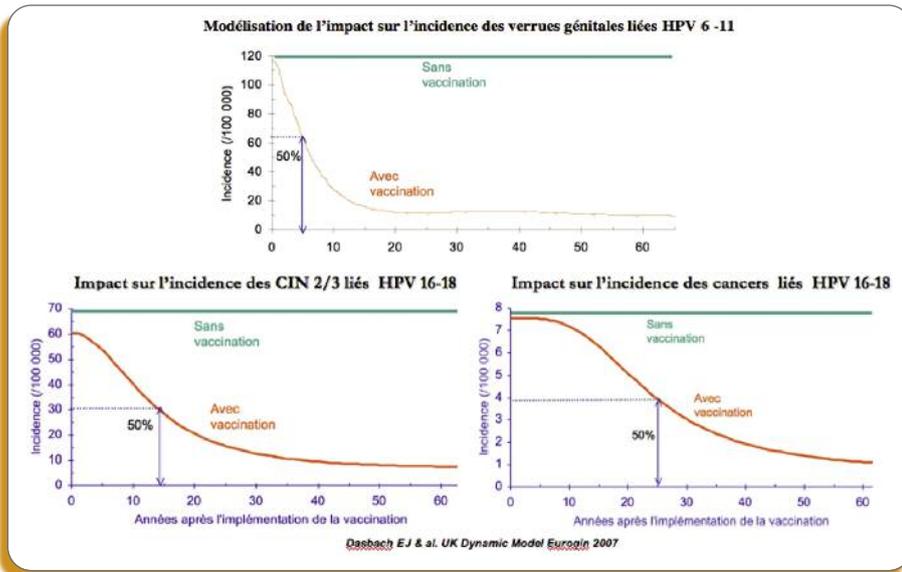
- *Infections et dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3)*
- *Cancers du col de l'utérus*

En juillet 2008, accompagné d'une indication préférentielle pour la vaccination Gardasil® de la part de l'AFFSAPS, le remboursement de Cervarix® est lui aussi autorisé dans le cadre des recommandations françaises en association au dépistage.

Et ainsi en décembre 2009 :

- 10 millions de doses de Cervarix® ont été distribuées dans le monde.

En cas de vaccination complète (3 doses) suivant les recommandations



vaccinales strictes, **l'efficacité des deux vaccins est exceptionnelle** : Proche de 100% pour ce qui est des lésions de haut grade liées aux types de virus inclus dans le vaccin . Une protection croisée a par ailleurs été démontrée vis-à-vis des types 45 et 31 phylogénétiquement proches des HPV 16 et 18 ce qui apporte une efficacité additive. La visibilité du bénéfice vaccinal dépend du temps de développement de la maladie : Dysplasies sévères et cancers du col n'apparaissent qu'en 10 à 15 ans contrairement aux lésions de bas grades

d'apparition beaucoup plus rapide. Les modèles mathématiques nous montrent ainsi que la visibilité de l'efficacité de la vaccination se fera ressentir beaucoup plus tardivement sur les lésions de haut grade que sur les lésions de bas grade et les verrues génitales

Ceci est déjà démontré par l'équipe de Farley en Australie dans le cadre d'un programme de vaccination des filles de 12 à 18 ans en milieu scolaire avec le vaccin quadrivalent débuté en avril 2007 ⁽³⁾

La question de la durée d'efficacité comparative des deux vaccins fait débat :

- Cervarix® démontre des taux d'AC sériques neutralisants parfaitement stables avec 7 ans de recul, parallèlement aux AC dans les sécrétions vaginales .
- Gardasil® présente une chute des AC sériques tout particulièrement en ce qui concerne l'HPV 18 mais démontre dans le même temps une efficacité clinique stable et sa mémoire immunitaire en cas de challenge antigénique (3 *Olsson vaccine 2007*)
- L'avenir nous dira s'il y a réellement corrélation entre réponse immunitaire sérique et efficacité clinique : L'essentiel est de garder le regard rivé sur l'efficacité clinique qui est actuellement démontrée et excellente pour les deux vaccins.

La tolérance des vaccins est excellente aussi bien à court terme qu'à long terme mais elle fait, tout particulièrement en France, l'objet de réticences liées à la polémique sur la vaccination Hépatite B.

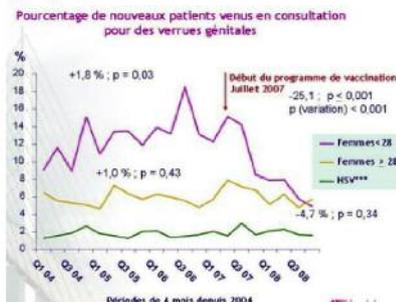
Avec le recul, ainsi que le rapportent régulièrement les autorités de santé, le profil de sécurité des deux vaccins se révèle aussi bon que prévu (AFSSAPS juillet 2009, FDA & CDC aout 2009)

Pharmacovigilance
attentive et rassurante

FDA
AFSSAPS
EMEA

➤ **25% (RR = 0,52)** des nouveaux cas de verrues génitales chez les JF vaccinées < 28 ans alors que l'incidence reste stable chez les femmes > 28 ans non vaccinées -

➤ **de plus de 5% (RR = 0,83)** de l'incidence des verrues génitales chez les hommes hétérosexuels (en contact des femmes vaccinées = protection indirecte. En effet, le phénomène n'est pas retrouvé chez les MSM

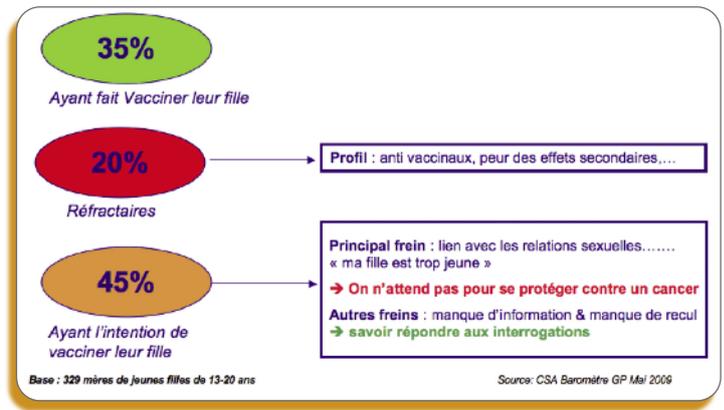
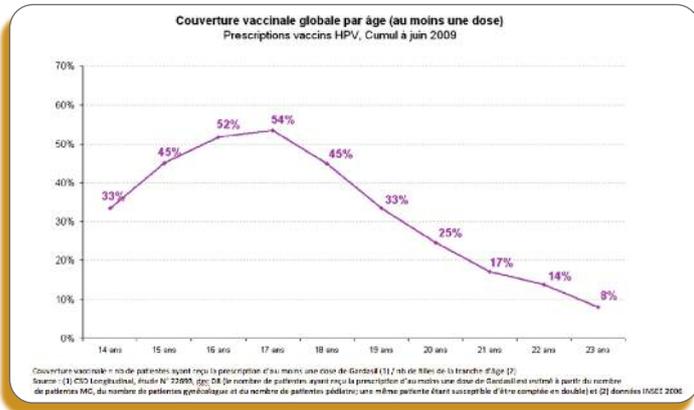


Fairley et al., Melbourne, Australia - Abstract O-29.02

Qu'en est-il de la couverture vaccinale ?

Comme dans le cas du dépistage, la France n'a pas de politique de vaccination organisée . la vaccination est laissée à l'initiative individuelle fortement influencée par les courants médiatiques.

Les modèles mathématiques nous démontrent qu'il est nécessaire d'atteindre une couverture vaccinale d'au moins 50 % de la population cible pour obtenir une diminution perceptible



de l'incidence et de la mortalité par cancer.

On constate malheureusement à ce jour une couverture correcte des 16-18 ans mais une **couverture insuffisante de la population cible : 14 ans**

Les différentes enquêtes ne montrent pas de réticence à la vaccination chez les adolescentes. Cette vaccination qui nécessite l'autorisation parentale ne soulève pas de réel frein chez les mères interrogées mais révèle plutôt un besoin d'information :

Tous les acteurs de santé exerçant dans le cadre de l'adolescence sont concernés par la vaccination HPV :

- Les pédiatres historiquement vaccinateurs informent et préparent les parents à prévoir cette vaccination **dès 14 ans**. Ils l'intègrent dans le calendrier vaccinal de leurs jeunes patientes.
 - Les médecins généralistes sont en première ligne pour toucher le cœur de cible de la vaccination HPV : Les toutes jeunes filles de 14 ans qu'ils vaccinent sans attendre et informent les mères de jeunes filles sur l'opportunité de la vaccination HPV.
 - Les gynécologues prennent l'habitude de se documenter auprès de leur patientes mères de famille sur l'âge des filles dans la fratrie afin d'apporter l'information nécessaire et prescrire sans attendre la vaccination des filles de 14 ans.
- Ils assurent la vaccination de rattrapage tout particulièrement entre 16 et 23 ans

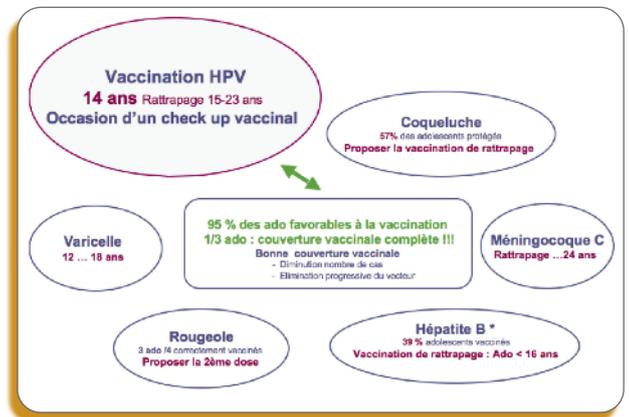
et deviennent vaccinateurs ou bien délèguent à leurs collègues médecin généraliste, pédiatre ou infirmière le soin de cette vaccination.

Ils s'assurent de la bonne réalisation des **3 doses** dont la dernière peut être retardée sans conséquence, si elle a été oubliée ...

Les gynécologues ont ainsi acquis depuis ces dernières années à travers la vaccination HPV, un **réflexe vaccinal** et secondent en ce sens les pédiatres et les généralistes pour ce qui est de l'observance des autres vaccinations...

Par un travail en synergie entre tous les acteurs de santé, la vaccination HPV à 14 ans se révèle ainsi une excellente opportunité pour une consultation globale de prévention.

- **Recherche des Comportements à risque** : Sexuels, Alimentaires ...
- **Dépistage des addictions** : Tabac, Cannabis....
- **Place du préservatif** : protection partielle contre HPV certes, mais indispensable pour la prévention des IST !
- **Contrôle des rappels éventuellement nécessaires pour les autres vaccinations**
- **Information simple et claire sur l'intérêt de la vaccination HPV** : Efficace contre 70 à 80 % et non 100% des cancers du col de l'utérus ⇒



maintien indispensable du dépistage chez toutes femmes vaccinées ou non.

Une prise de conscience de l'ensemble du corps médical de la nécessité d'une couverture vaccinale la plus large possible auprès des jeunes filles de 14 ans est indispensable.

Il serait vraiment dommage que le choix français de laisser à l'initiative individuelle cette vaccination ne se révèle dans l'avenir comme un handicap. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianov V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. *Lancet Oncol.* 2009 Apr;10(4):321-2.
- 2- Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mouglin C, Riethmuller D; EDITH study group. *Int J Cancer.* 2008 Jan 15;122(2):424-7.
- 3- C Fairley, J Hocking, LC Gurrin MY Chen, B Donovan, CS Bradshaw Melbourne Sexual Health Centre and University of Melbourne, University of New South Wales, Monash University Malmo 25th IPC, May 8-14 2009

Soyez vigilants chez les patientes qui ont un syndrome de Turner et qui souhaitent une grossesse !

SOPHIE CHRISTIN-MAITRE, BRUNO DONADILLE

Centre de Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (CMERC), Hôpital Saint-Antoine, Paris

Deux accidents sont survenus en France, chez des patientes ayant un syndrome de Turner, l'un en 2007 et le deuxième en 2008. Ces patientes avaient obtenu une grossesse suite à un don d'ovocyte et toutes les deux ont présenté une **dissection aortique** l'une en fin de grossesse, l'autre à 8 jours du postpartum. Suite à ces deux décès, l'Agence de biomédecine a demandé au Collège des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) d'organiser un groupe de travail, afin d'établir des recommandations concernant la prise en charge des patientes ayant un syndrome de Turner lorsqu'elles souhaitent une grossesse. La société américaine de médecine de la reproduction (ASRM) avait déjà rapporté en 2005 et 2008⁽¹⁾, dans *Fertility Sterility*, une augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes ayant un syndrome de Turner, lors de la grossesse. Suite à cette constatation, des recommandations avaient été établies, insistant sur le bilan cardiovasculaire. Ces recommandations n'ont cependant pas permis d'éviter les deux décès français.

Le groupe de travail formé par le CNGOF a inclus des gynécologues, une anesthésiste, des cardiologues, des radiologues, un chirurgien cardiaque et des endocrinologues pédiatres et

adultes. L'intégralité des recommandations établies par ce groupe de travail est accessible sur le site <http://crmerc.aphp.fr/centre> ou le site www.cngof.org.

La première partie des recommandations donne les conditions d'acceptation de la grossesse. Le bilan nécessaire comprend des dosages d'ASAT, ALAT, de γ GT, un bilan endocrinologique (TSH, T4I, glycémie), gynécologique (échographie pelvienne) et un bilan rénal (créatinine, échographie rénale). Le bilan cardiovasculaire initial est particulièrement important. Il comprend la détection d'une hypertension artérielle, un ECG, une échographie cardiaque et une IRM cardiaque. Ces examens permettent de détecter des anomalies valvulaires et/ou une augmentation du diamètre aortique.

La grossesse est contre-indiquée en cas d'hypertension portale avec varices œsophagiennes, d'antécédent d'aorte opérée, de dissection aortique, de coarctation aortique, d'hypertension mal équilibrée et surtout de dilatation aortique supérieure à 35 mm ou 25mm/m². En effet, l'étude du National Institute of Health (NIH) a montré qu'il est souhaitable, chez les patientes avec un syndrome de Turner, de rapporter le diamètre de l'aorte à la surface corporelle de la patiente. En effet, les

femmes avec un syndrome de Turner sont en moyenne plus petites que les femmes de la population générale, ainsi le rapport du diamètre sur la surface corporelle est plus fiable que le diamètre brut pour apprécier le risque de dissection aortique⁽²⁾. La bicuspidie aortique isolée, sans dilatation associée n'est pas une contre-indication à la grossesse, même si elle représente un facteur de risque de dilatation. **Il est important de prévenir la patiente et si possible le couple des risques d'une grossesse chez une patiente avec un syndrome de Turner.** Dans les rares cas de grossesse spontanée, il existe un risque accru de fausse-couche en raison d'une fréquence d'anomalies chromosomiques accrues, en l'absence de don d'ovocyte. Dans tous les cas de grossesse chez une patiente avec un syndrome de Turner, le risque de diabète gestationnel est accru, de même que celui de césarienne. Le risque cardiovasculaire est élevé avec HTA, prééclampsie et dilatation aortique avec risque de décès. Pour ces raisons, un seul embryon doit être transféré. De plus, la patiente doit être prévenue que le suivi de la grossesse doit être multidisciplinaire et régulier, associant gynécologues, radiologues et cardiologues si nécessaire. L'accouchement doit avoir lieu dans un établissement avec un

cardiologue et une équipe de chirurgie thoracique. Un document d'information pour le couple, est disponible en annexe, à la fin des recommandations.

La grossesse est autorisée si le diamètre aortique est inférieur à 35 mm ou 25mm/m². Il est à noter que le bilan cardiovasculaire doit dater de moins d'un an par rapport à l'autorisation de la grossesse. En effet, il doit être renouvelé si la patiente a attendu plus d'un an pour bénéficier d'un don d'ovocyte.

Selon les recommandations, lors du suivi de la grossesse, une échographie cardiaque doit être réalisée à la fin du 1^{er} trimestre, à la fin du 2^{ème} trimestre puis tous les mois lors du dernier trimestre. Une feuille de suivi cardiologique est disponible dans le texte des recommandations. De plus, une adresse mail est proposée si les médecins souhaitent avoir un avis quant au diamètre aortique sur les imageries disponibles : cmmerc.turner@rdb.aphp.fr. S'il existe une augmentation du diamètre aortique de plus de 10% entre deux examens, une IRM cardiaque doit être réalisée. Si le diamètre devient supérieur

à 35 mm ou 25mm/m², la prise en charge dépend du terme de la grossesse. Si le terme est inférieur à 32 SA, une hospitalisation est souhaitable dans une maternité comprenant un service de néonatalogie ou de réanimation néonatale. Une maturation pulmonaire doit être débutée si le terme est entre 25 et 35 SA et la césarienne programmée. Si la dissection aortique survient avant 25SA, une chirurgie de l'aorte proximale doit être envisagée, en urgence, sous circulation extracorporelle, fœtus *in utero*. Le risque de décès maternel et/ou fœtal est très élevé dans ces circonstances. Si la dissection survient après 25 SA, une césarienne est programmée, suivie de la chirurgie aortique.

Le suivi du postpartum comprend une échographie cardiaque, à réaliser dans les 5 à 8 jours après l'accouchement. Il est d'autre part recommandé de déclarer toute grossesse survenant chez une patiente ayant un syndrome de Turner, qu'elle soit secondaire ou non à un don d'ovocyte, sur le site cmmerc@rdb.aphp.fr. Cette déclaration devrait permettre d'évaluer plus finement le déroulement des grossesses

chez les patientes ayant un syndrome de Turner.

Le principal problème inévitable de ces recommandations repose sur le fait que de nombreuses patientes vont à l'étranger pour bénéficier d'un don d'ovocyte. En tant que médecin suivant une patiente ayant un syndrome de Turner, il est nécessaire de vérifier que le centre étranger est suffisamment strict sur les critères cardiovasculaires afin d'éviter de nouveaux accidents survenant lors de la grossesse ou dans le postpartum immédiat. Il est important d'autre part de souligner à la patiente la nécessité d'un suivi du syndrome de Turner tout au long de la vie. En effet, des pathologies cardiovasculaires sont susceptibles de survenir tout au long de la vie, de même que les atteintes ORL, hépatiques, digestives. Les recommandations du suivi des patientes avec un syndrome de Turner, en dehors de la grossesse, sont disponibles sur le site <http://cmmerc.aphp.fr/centre> ou sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr. Soyez vigilants ! ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- (1) Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in Turner syndrome The proactive committee of the American Society for Reproductive Medicine Fertil Steril 2008; 90:185-6
- (2) Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy C Circulation 2007; 116: 1663-70
- (3) www.has-sante.fr ALD31 Syndrome de Turner

A G E N D A

ESHRE 26th
7^{ème} Congrès annuel

27-30 Juin
Rome-Italie

Information : site WEB : www.eshre.com/page.aspx/939

Cystites aiguës non compliquées : nouvelles recommandations

JEAN-MARC BOHBOT - Institut Fournier - Paris

résumé

L'AFSSAPS et l'Association Française d'Urologie ont récemment édité des recommandations concernant la prise en charge des infections urinaires non compliquées. Le diagnostic de la cystite aiguë simple repose sur les données cliniques et le test des urines fraîches à la bandelette urinaire. L'ECBU ne se justifie pas dans ces cas. Le traitement de la cystite aiguë simple est un traitement probabiliste. Il repose en 1^{ère} intention sur la fosfomycine-trométamol en dose unique. En deuxième intention, on peut prescrire la nitofurantoïne pendant 5 jours ou certaines fluoroquinolones en cure courte en sachant que ces dernières doivent plutôt être réservées aux infections hautes ou compliquées.

mots-clés

Cystite aiguë simple,
Bandelette urinaire,
Fosfomycine

Les infections urinaires représentent la deuxième cause d'infection bactérienne après les infections respiratoires⁽¹⁾. On distingue les infections urinaires simples évoluant chez des sujets sans facteurs de risques (cystites aiguës, pyélonéphrites aiguës) et les infections urinaires compliquées survenant chez des sujets ayant un facteur de risque : anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, état physiologique particulier (grossesse), état pathologique associé (diabète, immunodépression...).

Epidémiologie

La cystite aiguë simple est une infection urinaire non compliquée. Elle est très fréquente puisqu'on estime que 40 à 50 % des femmes connaîtront un épisode de cystite au cours de leur vie⁽²⁾. La fréquence de cette infection augmente globalement avec l'âge de la femme avec 2 pics : l'un au début de la vie sexuelle, l'autre après la ménopause. Un certain nombre de facteurs favorisent la survenue des infections urinaires chez la femme. Ils sont présentés dans le **tableau 1**.

- Grossesse
- Activité sexuelle
- Utilisation de spermicides
- Troubles du comportement mictionnel (mictions rares, retenues, incomplètes)
- Diabète déséquilibré et /ou compliqué (neuropathie vésicale)
- Anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire.

Tableau 1 :
Facteurs de risque des infections urinaires

Clinique

La cystite aiguë associe classiquement 3 signes cliniques :

- Les brûlures mictionnelles
- La pollakiurie
- Les mictions impérieuses

Dans 30 % des cas, une hématurie est constatée mais ne constitue pas un critère de gravité.

L'absence de fièvre et de douleurs lombaires permet d'éliminer le diagnostic de pyélonéphrite.

Le diagnostic de cystite est assuré à 90 % par les deux premiers symptômes (brûlures mictionnelles et pollakiurie) si la patiente ne présente ni prurit vulvaire ni leucorrhées⁽³⁾.

Diagnostic positif et différentiel

La confirmation diagnostique est obtenue par le test de la *bandelette urinaire*. Ce test ne nécessite ni toilette préalable ni recueil dans un flacon stérile. Le test est effectué sur urines fraîches (2^{ème} jet). La bandelette permet (entre autre) de détecter la présence de leucocytes (Le) et de nitrites (Ni) dans les urines. Une bandelette Le - et Ni - élimine l'infection urinaire (rechercher alors une vaginite). Une bandelette Ni + et/ou Le + est en faveur d'une infection urinaire et permet la prescription du traitement probabiliste. Attention aux conditions de conservation des bandelettes et à leur date de péremption...

L'*Examen Cyto Bactériologique Urinaire* (ECBU) n'a pas d'indication dans les cystites aiguës simples sauf en cas d'évolution défavorable après traitement ⁽⁴⁾.

Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont l'urétrite et la mycose vulvo-vaginale.

Il est difficile de différencier cliniquement l'urétrite de l'infection urinaire. Il faut tenir compte du contexte épidémiologique (risque important chez les adolescentes) et surtout rechercher la présence de nitrites dans les urines par un test à la bandelette. La présence de nitrites n'est pas en faveur d'une urétrite.

La mycose est plus simple à éliminer grâce aux symptômes génitaux associés.

Bactériologie

La grande majorité des bactéries incriminées au cours des cystites sont des entérobactéries (95 à 99%). Parmi elles, *Escherichia coli* est identifié dans 70 à 95% des cas, les autres entéro-

bactéries comme *Proteus spp* et *Klebsiella spp* sont présentes dans 15 à 25% des cas.

Staphylococcus saprophyticus est retrouvé dans 1 à 4 % des cas en France et jusqu'à 10 % voire plus dans certaines études américaines.

Les véritables infections urinaires à Streptocoques (essentiellement du groupe B) sont rares (moins de 2 % des cas) et sont à distinguer d'une simple contamination vaginale.

Thérapeutique

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS)⁽⁴⁾ et l'Association Française d'Urologie (AFU)⁽⁵⁾ ont édité des recommandations sur la prise en charge thérapeutique de ces infections.

Le traitement des cystites aiguës non compliquées est un traitement probabiliste qui se fonde sur la sensibilité aux antibiotiques du germe le plus fréquemment retrouvé au cours de ces infections : *E. coli*. Depuis quelques années, cette bactérie développe des résistances à de nombreux antibiotiques : 40 % pour l'ampicilline et l'amoxicilline, 35 % pour l'association amoxicilline-acide clavulanique, 10 % pour les anciennes quinolones, 7 % pour les fluoroquinolones et 15 à 35 % pour le cotrimoxazole. En revanche, les résistances d'*E. coli* vis-à-vis de la fosfomycine (ainsi que des céphalosporines injectables de 3^{ème} génération) sont très basses.

Les recommandations de traitement des cystites aiguës simples sont donc la monothérapie de courte durée. L'AFSSAPS recommande en première intention l'utilisation de la *fosfomycine-trométanol* (Monuril[®]) en dose unique. Ce traitement peut être prescrit quel que soit l'âge de la patiente, y compris au-delà de 65 ans.

En deuxième intention (par exemple en cas d'allergie à la fosfomycine)

l'AFSSAPS recommande la *nitrofurantoïne* (Furandantine[®]) pendant 5 jours ou une fluoroquinolone en dose unique ou en cure courte (**Tableau 2**).

- ciprofloxacine en dose unique ou pendant 3 jours : Ciflox^{*}
- loméfloxacin pendant 3 jours : Logiflox^{*}
- norfloxacine pendant 3 jours : Noroxine^{*}
- ofloxacine en dose unique ou pendant 3 jours : Oflozet^{*}

Tableau 2 : fluoroquinolones utilisables dans les cystites

Cependant, l'utilisation des fluoroquinolones dans cette indication doit être évaluée en raison du risque croissant de résistance. Leur utilisation doit plutôt être réservée lors des infections compliquées, les infections du haut appareil urinaire ou les infections urinaires masculines ⁽⁴⁾.

La patiente à qui l'on prescrit du Monuril[®] en dose unique doit être avertie que, comme pour des traitements plus longs, les symptômes peuvent perdurer 1 à 3 jours sans que l'efficacité de l'antibiotique soit en cause. Les mesures hygiéno-diététiques habituelles seront également indiquées à la patiente (**Tableau 3**)

- Apport hydrique suffisant (> 1,5 l par jour)
- Ne pas se retenir d'uriner
- Régulariser le transit intestinal
- Uriner après les rapports sexuels...

Tableau 3 : conseils hygiéno-diététiques

La femme enceinte

Les cystites aiguës de la femme enceinte sont considérées comme des infections urinaires compliquées, bien

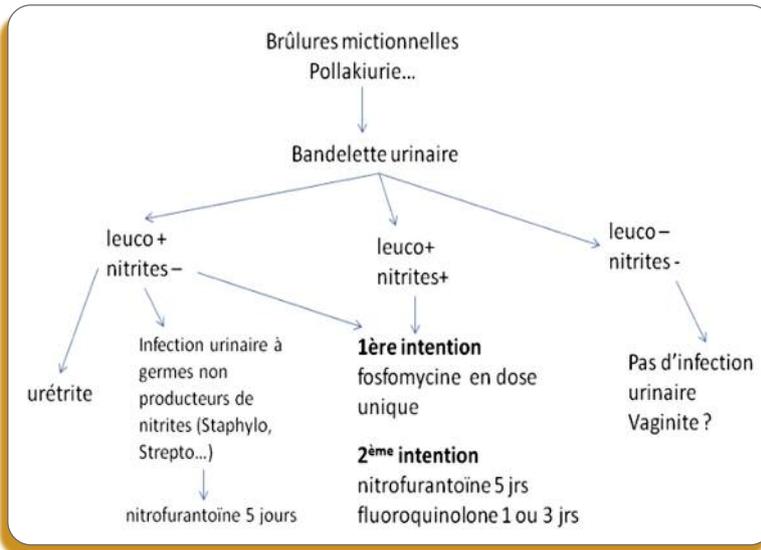


Tableau 4 : arbre décisionnel

qu'elles ne fassent généralement pas courir de risque obstétrical particulier. Même si la symptomatologie clinique est évidente, la réalisation d'un ECBU

est nécessaire pour identifier le germe en cause et cibler le traitement antibiotique.

En première intention et dans l'attente du résultat de l'ECBU, on peut prescrire soit le céfixime per os (Oroken*) soit la nitrofurantoïne (Furadantine*). Il est à noter que le céfixime fait courir un risque de colite pseudo-membraneuse à *Clostridium* non négligeable. Le traitement sera ensuite adapté en fonction de l'antibiogramme.

Conclusion

La cystite aiguë simple est une infection fréquente aisée à diagnostiquer. L'ECBU est inutile sauf en cas de récurrence ou d'échec au traitement. Le traitement repose sur la fosfomycine en dose unique accompagnée des recommandations hygiéno-diététiques classiques. ■

Conflits d'intérêts : consultant pour le laboratoire Zambon France

RÉFÉRENCES

1. Société de pathologie infectieuse de langue française. Antibiothérapie des infections urinaires. *Med Mal Infect.* 1991;21:51-4
2. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis.* 1994;18:1-10
3. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18:CD004682.
4. AFSAPS Recommandations de bonne pratique. Diagnostic et Antibiothérapie des Infections Urinaires Communautaires de l'Adulte. Juin 2008.
5. Péan Y, Bohbot JM, Chartier-Kastler E, Elia D, Haab F, Liard F. Les nouvelles recommandations pour la prise en charge des cystites aiguës simples. *Progrès en Urologie-FMC* vol 19 sept 2009 n°3

A G E N D A

15^{ème} Journée de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction (FFER)

**6-8 octobre 2010
Paris-France**

Information : <http://www.ka-events.fr/ffer/>

***www.endocell.fr* et Endotraining** **Nouvelle interface web 3D de formation** **et d'accompagnement à la coculture embryon-endomètre**

JACQUES HALIMI - Paris

Smr

Société de Médecine de la Reproduction

A l'occasion du XXI^{ème} Congrès de la Société de Médecine de la Reproduction (SMR), tenu à Strasbourg les 20 et 21 Mai, **les Laboratoires Génévrier** ont inauguré leur site Internet dédié à Endocell[®], produit de thérapie cellulaire issu de la recherche Génévrier et unique système de coculture embryon-endomètre.

L'objectif du site **endocell.fr** et son espace **Endotraining** (présenté par Jérôme Laleu lors de la conférence de presse) est d'accompagner les gynécologues et les biologistes de la reproduction dans la mise en œuvre et l'utilisation des tapis cellulaires Endocell[®] et de fournir des informations essentielles à la communauté médicale sur la coculture embryon-endomètre.

Le site endocell.fr s'inscrit dans le cadre **d'un programme moderne d'information et d'accompagnement des spécialistes de la reproduction dans leur pratique.**

Conçu comme un programme d'enseignement virtuel permettant de simuler les pratiques médicales, l'espace **Endotraining** est une formation en 3D issue de la technologie du « jeu vidéo ».

Le site endocell.fr permettra également d'informer régulièrement les professionnels de santé mais aussi les patients sur l'actualité, la pratique et la technique de coculture embryon-endomètre.

Au delà de leur site, au dernier trimestre 2010, les Laboratoires Génévrier commercialiseront **Endocell[®]**, 1^{er} produit issu de la recherche de leur centre de thérapie cellulaire.

Endocell[®] est une technologie de production cellulaire « prête à l'emploi » à partir d'un prélèvement non traumatique de l'endomètre maternel. Livré aux laboratoires de biologie sous forme de tapis cellulaires monocouche, il permet une coculture embryon-endomètre jusqu'au stade blastocyte, a rappelé le Dr J. Ohl (Strasbourg). Endocell[®] permet d'apporter les facteurs de croissance adaptés au développement embryonnaire tout en détoxifiant le milieu de culture. Les Laboratoires Génévrier ont ainsi développé une production de très haute **qualité, sécurisée, automatisée et reproductible** pour faire d'Endocell[®] **le premier produit externalisé simplifiant l'accès à la coculture pour les couples bénéficiant d'une FIV**, a souligné Alex Yobuhé (Génévrier).

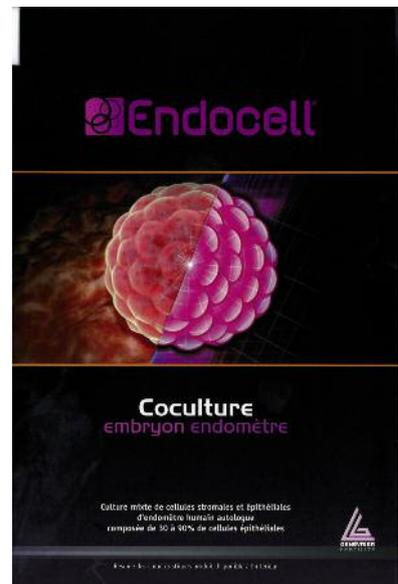
La culture prolongée jusqu'au stade blastocyte (5 jours), et le transfert d'un seul des meilleurs blastocytes est une alternative prometteuse qui permet d'éviter les grossesses multiples. Cependant, cette culture prolongée n'est actuellement réalisée que dans 11 % des FIV, car jusqu'à ce jour, les techniques ne donnaient pas les meilleures garanties de succès, a souligné le Dr G. Cassuto (Paris).

Les données de la littérature internationale tendent à montrer avec cette coculture une amélioration de la morphologie embryonnaire, une augmentation du nombre total de blastomères, une diminution du taux de fragmentation, une augmentation de la survie des blastocytes cocultivés et des taux de grossesses d'emblée plus importants qu'avec les milieux synthétiques traditionnels.

Néanmoins, cette technique est complexe et difficile à mettre en place. De ce fait, peu de couples peuvent aujourd'hui en bénéficier.

Avec **Endocell[®]** s'ouvrent ainsi des perspectives d'amélioration des taux de grossesses et donc de transfert mono-embryonnaire. A ce jour **une étude en cours, dont les résultats seront révélés lors des Journées de la FFER en octobre à Paris, implique 263 patientes.**

Les Laboratoires Génévrier confortent dès lors leur adage « *Partageons nos compétences* » et leur engagement pour l'amélioration de la qualité en AMP et la prise en charge des couples infertiles.



Source : SMR

Conférence Endocell[®] sous l'égide des Laboratoires Génévrier

L'HCG dans tous ses états

(HCG et reproduction - Jeudi 11/03/2010)

MARIE CARBONNEL, CHRISTOPHE PONCELET - Hôpital Jean Verdier, Bondy

Aspects fondamentaux

INTERVENANTS :

JM BIDART, JM FOIDART, P BISCHOF,
TH FOURNIER, J GUIBOURDENCHE

L'Hormone Chorionique Gonadotrophique (HCG) est une glycoprotéine composée de 2 sous unités associées : La sous unité α composée de 92 acides aminés dont la séquence est très proche de celle des autres gonadotrophines (LH, FSH, TSH). Il existe une grande homologie entre les espèces. La sous unité β composée de 145 acides aminés confère sa spécificité à l'HCG. Le peptide carboxyterminal est présent uniquement dans l'espèce humaine. Une combinaison des 2 peptides est nécessaire pour activer l'HCG. Il existe un grand polymorphisme dans les hormones gonadotrophiques (formes, gènes, sources de production). Ce polymorphisme impacte sur la bioactivité, le métabolisme et la reconnaissance immunologique. Ainsi le récepteur à la LH peut être sensible à l'HCG. Il existe également un grand degré d'homologie entre les récepteurs à LH / HCG, TSH et FSH. Dans les conditions normales, ce récepteur n'est pas sensible à l'HCG ou à la TSH. En cas de mutation du domaine serpentine la spécificité de substrat est perdue ce qui explique les hyperstimulations familiales en début de grossesse spontanée ou en cas d'hypothyroïdie.

L'HCG est sécrétée de manière pulsatile par le trophoblaste (en dehors de la grossesse existe une expression à bas bruit de la sous unité α dans l'hypophyse stimulée par la GnRH) La sous unité α est produite principalement en fin de grossesse (augmentation croissante), la sous unité β augmente progressivement jusqu'à 10 semaines de grossesse puis diminue.

Les effets biologiques sont très nombreux et varient au cours de la grossesse :

Au stade blastocyste, L'HCG hyperglycosylée est angiogénique, elle favorise l'implantation puis elle devient pro-invasive (invasion trophoblastique) et joue un rôle dans la stéroïdogénèse. Enfin elle devient fusiogène et joue un rôle endocrinologique (progesterone, cortisone, testostérone). Par ailleurs elle intervient dans la protection immunologique de la femme enceinte (tolérance des antigènes paternels et protection des infections), la différenciation des cellules de Leydig, l'augmentation des adipocytes et la régénération du système nerveux central.

Le dosage d'HCG est hétérogène en pratique à plusieurs niveaux : qualitatif, quantitatif (sous unités α et β variables), localisation (formes tronquées urinaires après catabolisme par le foie et le rein), type de test utilisé (anticorps dimériques, ou spécifiques des sous unités α ou β). En pathologie, la sous-

unité β de l'HCG est augmentée en cas de trisomie 21, tumeur gonadique, tumeur trophoblastique (fraction libre augmentée dans les Chorioncarcinomes). La sous-unité α de l'HCG est augmentée en cas d'adénome hypophysaire.

HCG et AMP

INTERVENANTS :

R FLEMING, M FILICORI,
JC EMPERAIRE, R FANCHIN,
V TSATSARIS, D DE ZIEGLER

Stimulation ovarienne

Une augmentation prématurée de la progestérone en phase folliculaire entraîne une avance de maturation de l'endomètre avec un asynchronisme entre l'embryon et l'endomètre. Elle apparaît en cas de doses importantes de FSH, de LH basse et d'un grand nombre de follicules. En cas de patientes à risque (syndrome des ovaires polykystiques, Index de Masse Corporelle faible, des doses importantes de FSH et une injection retardée HCG), l'activité LH de l'HCG réduirait le risque d'augmentation prématurée de la progestérone.

Par ailleurs plusieurs avantages à la stimulation par HCG combinée à la FSH ont été rapportés : cette combinaison réduit les doses nécessaires de gonadotrophines lors de stimulations ovariennes, augmente les taux d'oes-

tradiol, permet d'obtenir des follicules plus gros et améliore la qualité ovocytaire et embryonnaire sans lutéinisation précoce. Les limites demeurent l'hétérogénéité incontrôlable des dosages de FSH (produits urinaires) et l'administration de taux de LH insuffisants pour obtenir des effets endocrinologiques et cliniques.

■ HCG et déclenchement de l'ovulation

L'HCG est plus connue pour son utilisation dans les déclenchements de l'ovulation. Moins chère et plus facilement obtenue que la LH recombinante, elle peut lui être substituée grâce à son homologie de la sous unité β et sa forte affinité au récepteur LH. De plus sa demi vie élevée (plusieurs jours contre 52 heures pour la LH) lui permet de se comporter comme une « super » LH : induisant une reprise de la méiose,

une rupture folliculaire 36 à 48 heures après injection (en FIV), une expulsion ovocytaire et un corps jaune adéquat. Les dosages en FIV vont de 5000 à 10000. En stimulation classique, des dosages à 5000 sont classiquement réalisés. En effet la reprise de la Méiose se produit dès 5% du pic de LH, alors que la rupture folliculaire se produit aux environs de 85%. Mais un corps jaune de bonne qualité nécessite un pic correct de LH dans sa totalité (et plus ou moins un « soutien » en phase lutéale). Les inconvénients de l'HCG urinaire (collecte des urines, irrégularité des lots, conservation) entraînent des risques de LUF syndrome (maturation inadéquate). On lui préfère l'HCG recombinante plus efficace biologiquement et mieux tolérée (moins d'allergies). Elle est cependant plus à risque de grossesses gemellaires et d'hyperstimulations.

■ Implications potentielles de l'HCG en reproduction

Il existe des récepteurs LH/HCG sur le myomètre. L'effet myorelaxant pourrait être utile pour favoriser l'implantation et diminuer les fausses couches précoces.

Le rôle sur l'endomètre (différenciation glandulaire et stromale) semble également fondamental pour l'implantation.

L'HCG inhibe le recrutement folliculaire et la réponse folliculaire à la FSH par augmentation de l'AMH. Le taux d'AMH augmente avec l'HCG en particulier s'il est combiné à la FSH.

La compréhension de l'impact de l'HCG sur l'AMH mérite cependant d'être approfondie.

Enfin la LH/HCG augmente les androgènes en début de phase folliculaire. Ceux-ci par augmentation de la sensibilité des récepteurs de la FSH pourraient peut-être améliorer la réponse des patientes en déficit ovarien. ■

Conflits d'intérêts : aucun

A G E N D A



GYN 2010 - Monaco

Président : Philippe BOUCHARD

Jeudi 10, Vendredi 11 et Samedi 12 Juin 2010

Hôtel Faimont -12 Avenue des spélugues – 98000 Monaco

Coordination : Sylvain Mimoun, Charles Nahmanovici, Daniel Zarca

Site : www.gyn2010.com

Actualités autour de la contraception

(10^{ème} Journée Nationale de l'Association Française pour la contraception)

Rapporteur : CATHERINE AZOULAY - MGEN, Paris

Stéphanie Barré (HAS) a fait le point sur les **stratégies de dépistage du cancer du col** à partir des recommandations sur le sujet en cours d'élaboration à l'HAS. L'objectif actuel de santé publique est d'atteindre les 80% de couverture, de renforcer le dépistage avec plusieurs expériences pilotes de dépistage organisé et de lutter contre les inégalités à son accès. Les Recommandations Européennes de 2003 conseillent un dépistage organisé qui assure une meilleure participation des femmes, une meilleure équité d'accès et un contrôle qualité. Neuf pays bénéficient actuellement de ce dépistage organisé. En France, le **dépistage individuel** assure une couverture de 60% mais hétérogène, qui varie beaucoup en fonction de :

- L'âge de la femme, avec moins de couverture avant 25 ans et après 60 ans
- Critères sociaux, avec moins de couverture si CMU ou absence de complémentaire
- Critères géographiques, avec moins de couverture dans les DOM par exemple.

Pour le **dépistage organisé**, la position actuelle est de dépister les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans par un frottis (conventionnel ou en phase liquide) tous les 3 ans après 2 premiers frottis normaux à 1 an d'intervalle. Même si ce type de dépistage est efficace, il semble exister un déficit d'assurance qualité et plusieurs freins qui limitent son acceptation chez les patientes et les praticiens. Plusieurs pistes peuvent être envisagées pour améliorer les choses (actions communautaires, incitation des généralistes, discuter la place de l'auto-prélèvement, augmenter les lieux de réalisation du frottis...).

Isabelle Heard (Institut Pasteur) a actualisé nos connaissances sur les **vaccins HPV**. L'année 2009 a apporté de nouvelles données sur les 2 vaccins :

> **Gardasil® à 3,6 ans** chez des femmes de 15-26 ans : la prévention de 100% sur les CIN 3 chez les femmes naïves (jamais exposées au HPV), beaucoup moins bonne chez les femmes tout venant, et donc peut-être déjà exposées au virus HPV.

> **Cervarix® à 5,9 ans** sur 1113 femmes suivies à ce terme : on observe une diminution de 72% des CIN 2 de toute origine (pas seulement post HPV 16 & 18), peut-être par le biais d'une protection croisée contre les HPV 31 & 45. Les résultats, supérieurs à ceux observés avec Gardasil®, pourraient être favorisés par l'adjuvant, favorisant de hauts taux d'anticorps neutralisants. Ces chiffres, observés sur un petit nombre de femmes demandant cependant à être confirmés.

Régine Sitruk-Ware (Rockefeller University) a reviewé les **nouvelles molécules en contraception**. Celles-ci doivent, idéalement, apporter un bénéfice médical à la contraception. Ces nouvelles molécules consistent en :

> **de nouveaux œstrogènes** (œstradiol E2, valérate d'œstradiol, estétrol) à effet métabolique quasi-neutre

> **des progestatifs de 4^{ème} génération** (drospirénone, diénoGEST, nestorone NES, acétate de nomégestrol, trimégestone) capables de contre-balancer l'action des œstrogènes. Ils ont comme point commun d'être non androgéniques, voire même anti-androgéniques pour certains d'entre eux.

> *Les anneaux vaginaux*, systèmes « longue durée » sont en grand développement :

- annuel, porté 3 semaines/4 et associant NES et 15 μ g d'éthinyl-oestradiol (EE2)

- à l'ulipristal acétate (le SPRM d'Ella One®), avec un taux d'inhibition de l'ovulation de 90% au prix d'une aménorrhée 6 fois sur 10 ; absence de prolifération mammaire in vitro.

- à la progestérone naturelle sur 3 mois
- à double protection contraceptive et anti-VIH.

> On attend toujours des futures *méthodes transdermiques* moins de risque veineux :

- Sprays/gels NES/E₂ en phases I et II
- Patch EE₂/gestodène en phase III (Bayer Schering Pharma AG)

> Enfin, les *gels vaginaux* « à la demande » pourraient constituer une contraception pré-coïtale appréciée (1/2 dose de la Norlevo®, soit 0,75mg de lévonorgestrel)

Marc Espié (Hôpital Saint Louis) a présenté une revue exhaustive de la littérature sur les **prédispositions génétiques au cancer du sein et la contraception hormonale**. On retiendra, malgré l'hétérogénéité des études, que la contraception orale pourrait augmenter le risque de cancer du sein en cas de prédisposition génétique ou chez la femme jeune, en particulier avant la 1^{ère} grossesse. En cas de réelle indication contraceptive, la contraception orale n'est pas contre-indiquée mais doit s'accompagner, en cas de mutation BRCA1 ou 2 d'une surveillance renforcée :

- Examen clinique tous les 6 mois
- IRM mammaire + échographie mammaire tous les ans à partir de 5 ans avant l'âge du 1^{er} cancer familial
- Mammographie annuelle à partir de l'âge de 30 ans. ■

Conflits d'intérêts : aucun