



réalités

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE



Mutilations sexuelles : qui fait quoi ?

Vieillesse ovarien

Prise en charge nutritionnelle des femmes enceintes opérées par chirurgie bariatrique

Traitement médical de l'endométriose

Tests génétiques et cancer : qui, quand, comment ?

Expulsion d'un gros fibrome nécrosé : signe de réussite de l'embolisation ?



Premiers signes évocateurs d'un cancer épithélial de l'ovaire ? *Associez HE4 et CA125 pour mieux orienter le diagnostic*

Le cancer ovarien est la quatrième cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde. Il est le cancer gynécologique le plus grave alors qu'il est potentiellement curable s'il est diagnostiqué en phase précoce.^{1,2}

Les premiers symptômes peuvent être une augmentation de la taille abdominale, des ballonnements, des urgences urinaires, des douleurs abdominales ou pelviennes.³

Marqueur de meilleure sensibilité et précocité*

Utilisé comme marqueur tumoral seul, HE4 a montré la meilleure sensibilité pour la détection du cancer épithélial de l'ovaire, en particulier au stade I de la maladie, stade précoce asymptomatique. Combinés, CA 125 et HE4 atteignent la meilleure sensibilité de 76,4 % pour une spécificité de 95 %.

Marqueur de meilleure prédictivité*

L'association de CA 125 et HE4 peut aider à déterminer si une masse pelvienne est bénigne ou maligne chez les femmes pré- et postménopausées. La combinaison des deux marqueurs est un meilleur prédicteur de malignité que chacun des marqueurs utilisé individuellement.

Marqueur de récurrence*

Les taux d'HE4 corréleront avec la réponse clinique au traitement ou avec le statut de récurrence chez les femmes chez lesquelles un cancer épithélial ovarien a été diagnostiqué par imagerie tomographique (CT). L'HE4 pourrait donc être un indicateur précoce de récurrence important.⁴ Le score ROMA peut être calculé par le laboratoire. Il permet d'évaluer le risque de malignité en associant HE4, CA125 et statut ménopausal.

ROMA : Risk of Ovarian Malignancy Algorithm / HE4 : Human Epididymaw I Protein 4 / CA125 : Carbohydrate Antigen 125.

*Fiche Technique HE4 Protéine épидидymaire humaine de type 4 2015-10, V 70 Français.

1. Pickle LW, Hao Y, Jemal A, et al. A new method of estimating United States and state-level cancer incidence counts for the current calendar year. *CA Cancer J Clin* 2007;57:30-42.

2. Cancer Mondial Statistical Information System: <http://www-dep.iarc.fr/>.

3. Barbara A.Goff et al. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. *JAMA*, June 9, 2004 - vol 291, No.22 2705-2712.

4. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol* 2010;31:113-119.

CA125 II : Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* des déterminants réactifs OC125 dans le sérum et le plasma humain. HE4 : Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de HE4 dans le sérum et le plasma humain. Utilisé en association avec le test Elecsys CA 125 II, le test peut également permettre d'estimer le risque de cancer épithélial ovarien chez les femmes présentant une masse pelvienne. Les résultats doivent être interprétés en association avec ceux d'autres méthodes, conformément aux directives de suivi clinique standard.

Dispositif médical de diagnostic *in vitro*.

Fabricant : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne) – Distributeur : Roche Diagnostics France

Lire attentivement les instructions figurant dans la fiche technique



COMITÉ SCIENTIFIQUE

Dr J. Belaisch-Allart, Pr P. Bernard,
Pr Y. Dumez, Pr R. Frydman,
Pr B. Hedon, Pr J.-N. Hugues,
Pr B. Jacquetin, Pr P. Madelenat,
Pr L. Mandelbrot, Pr G. Mellier,
Pr J. Milliez, Pr X. Monrozies,
Pr J.-F. Oury, Pr I. Nisand,
Pr L. Piana, Pr D. Querleu,
Dr P. Von Théobald

COMITÉ DE LECTURE

Dr N. Bricout, Dr Ph. Descamps,
Pr B. Deval, Dr O. Feraud,
Dr J.-N. Guglielmina, Dr J. Jacob,
Dr D. Luton, Dr O. Jourdain,
Dr O. Multon, Dr M.H. Poissonnier,
Pr C. Quereux, Dr F. Reyat, Dr J. Salvat

RÉDACTEUR EN CHEF

Pr O. Sibony

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0317 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 2^e trimestre 2016



Avril 2016 #181

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 4** Mutilations sexuelles : qui fait quoi ?
M. Piketty
- 9** Vieillesse ovarien
M. Vatel
- 13** Prise en charge nutritionnelle
des femmes enceintes opérées
par chirurgie bariatrique
C. Decombe
- 19** Traitement médical de l'endométriose
Ch. Rousset-Jablonski,
M. Poilblanc, F. Golfier
- 24** Tests génétiques et cancer :
qui, quand, comment ?
O. Caron
- 29** Expulsion d'un gros fibrome nécrosé :
signe de réussite de l'embolisation ?
J. Neveux, M.-P. Debord, F. Cotton

➔ ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 33** Prophylaxie avant césarienne par
cathéters intra-artériels à ballonnet
en cas de suspicion de placenta
accreta : un essai randomisé contrôlé.
I. Chougrani

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

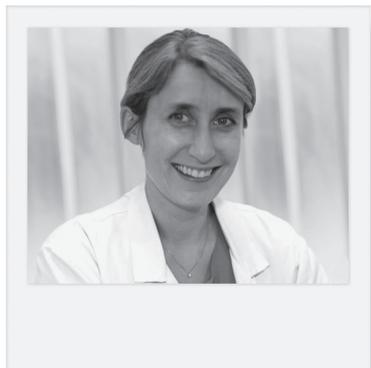
Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com.

REVUES GÉNÉRALES

Prise en charge

Mutilations sexuelles : qui fait quoi ?

RÉSUMÉ : Les mutilations sexuelles féminines, ou excision, restent une tradition dans certaines ethnies, pas seulement africaines. De nombreux textes de loi ont été rédigés pour faire disparaître ces pratiques, à l'étranger comme en France. Ainsi, tout professionnel de santé amené à prendre en charge des femmes excisées, ou des fillettes susceptibles de l'être, doit être informé des moyens de signalement, de protection, de prévention et de prise en charge spécialisée.



→ **M. PIKETTY**
Hôpital privé Paul d'Égine,
CHAMPIGNY-SUR-MARNE.

Aujourd'hui, ce sont 130 millions de femmes, dont 3 millions de fillettes et d'adolescentes, qui sont mutilées sexuellement chaque année. Cette situation implique une bonne information de l'ensemble des professionnels de santé concernés, ainsi que des politiques de prévention et des réseaux de prise en charge pour ces femmes victimes de mutilations sexuelles féminines (MSF).

Définition

Les MSF désignent "toutes les interventions aboutissant à une ablation partielle ou totale des organes génitaux externes de la femme ou toute autre mutilation de ces organes pratiquée pour des raisons culturelles ou autres et non à des fins thérapeutiques" (OMS, 1997).

On en décrit quatre types :

>>> **Type I :** ablation partielle ou totale du clitoris et/ou du prépuce (**fig. 1**).

>>> **Type II :** ablation partielle ou totale du clitoris et des petites lèvres, avec ou sans excision des grandes lèvres (80 % des MSF) (**fig. 2**).



FIG. 1.



FIG. 2.



FIG. 3.

>>> **Type III** ou infibulation : rétrécissement de l'orifice vaginal avec recouvrement par l'ablation et l'accolement des petites lèvres et/ou des grandes lèvres, avec ou sans excision du clitoris (15 % des MSF) (fig. 3).

>>> **Type IV** : autres procédés de mutilations (scarifications, étirement des petites lèvres, applications de substances caustiques sur la vulve ou dans le vagin).

Historique

Dans la mythologie, tous les individus naissent androgynes. L'excision et la circoncision étaient des moyens de devenir véritablement et respectivement femme et homme. L'origine exacte de la pratique des MSF est inconnue; elle pourrait dater de l'ancienne Égypte au V^e siècle avant J.-C. Ces pratiques se seraient ensuite étendues en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient. Aux États-Unis ainsi qu'en Europe, et

plus particulièrement en France et en Angleterre, la clitoridectomie a été préconisée à la fin du XIX^e siècle par des médecins – tels que Paul Broca, Pierre Garnier ou encore Isaac Baker Brown – pour lutter contre la nymphomanie, l'hystérie, la catalepsie, les migraines, la mélancolie et l'épilepsie [1].

De nos jours, les mutilations sexuelles féminines sont pratiquées principalement en Afrique, mais aussi dans des foyers ethniques isolés, notamment en Asie et en Amérique du Sud et centrale. Les MSF s'inscrivent dans un contexte général de violences dont le mariage forcé et le viol font partie.

Les premières mutilations sexuelles féminines observées en France datent des années 70. Le nombre de femmes excisées en France a été estimé en 2004 – à partir des données de l'Insee et d'enquêtes de prévalence menées dans les pays africains – entre 42 000 et 61 000 femmes adultes [2].

L'excision est une pratique réalisée à tout âge, du nourrisson à l'adolescente, même si 9 femmes sur 10 auraient été excisées avant l'âge de 10 ans [3]. Les opératrices sont dites "exciseuses". Les raisons invoquées sont religieuses, esthétiques, superstitieuses, sexuelles ou autres, le tout regroupé sous le terme de "tradition". De nombreux tabous entourent les victimes, les empêchant la plupart du temps de s'exprimer en famille et face aux professionnels de santé.

Complications de l'excision

1. Médicales

- immédiates : décès par hémorragie, infections, anémies ;
- à moyen ou long terme : douleurs pelviennes ou périnéales (névromes cicatriciels), dyspareunies, hypofertilité, incontinence urinaire, infections urinaires, chéloïdes...

2. Obstétricales

La nature et la gravité des complications obstétricales dépendent du type de MSF :

- MSF de type I et II : déchirures périnéales (notamment antérieures) ;
- MSF de type III : obstacle à la surveillance maternelle et à la progression fœtale dans la filière génitale.

3. Sexologiques

Les conséquences sexuelles sont difficiles à évaluer, car la sexualité reste un sujet tabou [2] : troubles de la libido, douleurs chroniques (névromes cicatriciels), dyspareunies d'intromission, absence de plaisir.

4. Psychologiques

L'excision peut être à l'origine de troubles psychologiques à type de stress post-traumatique, dont les symptômes sont plus ou moins exacerbés selon les patientes et l'âge auquel a été pratiquée la mutilation.

Approche juridique et préventive

1. À l'étranger

La lutte contre les MSF a débuté sur le continent africain bien avant la prise de conscience occidentale. Selon l'Unicef, une quinzaine de pays africains disposent aujourd'hui de lois réprimant les mutilations sexuelles féminines et autres types de violences faites aux femmes. Cette pratique reste malgré tout d'actualité puisqu'on estime que, toutes les 15 secondes, une fillette ou une femme est excisée dans le monde. Pour autant, il existe en parallèle une réelle prise de conscience de certains dans les populations concernées. En témoignent les deux lettres reçues d'Afrique, coup sur coup, par une patiente vivant désormais sur le territoire français

REVUES GÉNÉRALES

Prise en charge

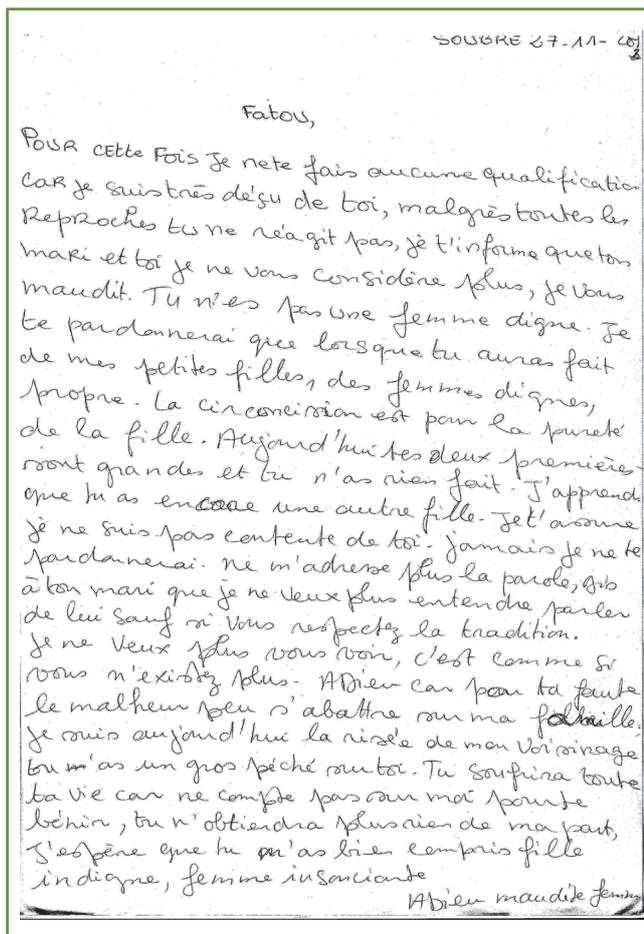


FIG. 4 : Document diffusé avec l'autorisation de la patiente.

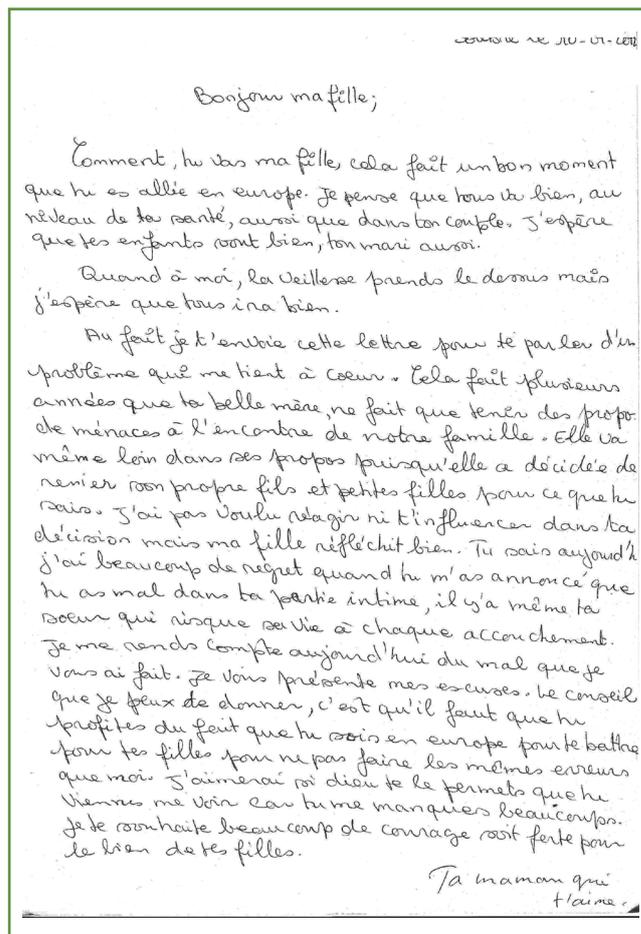


FIG. 5 : Document diffusé avec l'autorisation de la patiente.

dans le seul but de protéger ses filles de l'excision : la première de sa belle-mère, encourageant l'excision (fig. 4), et la deuxième de sa propre mère (fig. 5).

2. En France

La France est pionnière dans la condamnation pénale des MSF. Depuis 1979, plus d'une trentaine de procès ont eu lieu à l'encontre des "exciseuses" ou des parents dont certains enfants sont morts sur le territoire français.

● **Le Code pénal** : selon les articles 222-7 à 12 du Code pénal, suite à un signalement au procureur de la République, ce dernier peut poursuivre la personne qui a excisé l'enfant comme

En pratique

Dans quelles situations le professionnel de santé peut-il intervenir au regard de la loi pénale ?

1/ Soit il constate que la patiente est mutilée sexuellement :

- Si la patiente est mineure, il peut porter ces faits à la connaissance des autorités judiciaires, médicales ou administratives.
- Si la patiente est majeure, il peut, avec l'accord de la patiente, révéler les faits et l'orienter vers un centre pluridisciplinaire ou un réseau associatif.

2/ Soit il a connaissance d'un risque imminent de MSF chez une patiente :

- Que la patiente soit mineure ou majeure, il se doit d'intervenir pour un danger imminent.

3/ Soit il a connaissance d'un risque potentiel qui n'est pas imminent :

- Si la patiente est mineure, il peut alerter la Cellule de recueil des informations préoccupantes (CRIP) du conseil général (loi du 5 mars 2007).
- Si la patiente est majeure : il l'informe sur les conséquences des MSF et l'oriente, si elle le souhaite, vers un centre pluridisciplinaire ou un réseau associatif.

Qui doit-on alerter ?

- Si la patiente est majeure : le procureur de la République du tribunal de grande instance (TGI) du ressort du domicile de la patiente.
- Si la patiente est mineure : le procureur de la République du TGI et la CRIP du conseil général ou le service d'aide sociale à l'enfance (ASE) selon le degré d'urgence.

auteur de la mutilation et les parents de l'enfant comme complices de l'acte, au titre de violences contre les personnes en matière criminelle (depuis 1983) ou délictuelle. Les circonstances aggravantes permettent de tenir compte de l'âge de la victime (mineure de moins de 15 ans) et de la qualité de l'auteur (ascendant légitime, naturel ou adoptif, ou toute autre personne ayant autorité). Trois nouveaux articles ont été introduits par la loi du 4 avril 2006 et ont pour vocation de rendre plus effective la répression de ces pratiques sur les mineures. Enfin, l'article 226-14 du Code pénal autorise la levée du secret médical en cas de MSF : le professionnel qui signale des MSF ne peut faire l'objet d'aucune poursuite pénale ni de sanction devant le conseil de l'Ordre.

- **Les associations actives**

Parallèlement aux dispositifs juridiques français, se développent des associations nationales : le GAMS (Groupe femmes pour l'abolition des mutilations sexuelles), le CAMS (Commission pour l'abolition des mutilations sexuelles), le MFPP (Mouvement français pour le planning familial) et Gynécologie sans frontières (GSF).

- **Le gouvernement français**

En 2006, la France a fait de la lutte contre les MSF une priorité. Un plan national d'action pour l'abolition des mutilations sexuelles féminines a été intégré au plan national "Violence et santé" par l'ex-ministre de la Santé, Xavier Bertrand. En 2010, le Premier

ministre François Fillon avait décerné le label "Grande cause nationale" à des organismes à but non lucratif afin de lutter contre les violences faites aux femmes. L'Assemblée nationale avait également voté, à la quasi-unanimité, la loi du 9 juillet 2010 "relative aux violences faites spécifiquement aux femmes, aux violences au sein des couples et aux incidences de ces dernières sur les enfants". Cette lutte contre les MSF a été réaffirmée dans le troisième plan global triennal de lutte contre les violences faites aux femmes (2011-2013).

La prise en charge des femmes victimes de MSF

Le rôle des professionnels de santé est tout d'abord de prévenir et dépister les MSF. Il est indispensable d'ouvrir le dialogue avec une femme excisée. Il s'agira ensuite d'accompagner et orienter la patiente afin de lui proposer une prise en charge adaptée, si nécessaire.

1. Dépistage

Lors d'une consultation, le professionnel de santé peut être amené à découvrir une MSF, soit parce que la patiente se plaint d'un symptôme, soit le plus souvent de manière fortuite. Le praticien réalisera alors un examen clinique minutieux qui permettra d'identifier la nature de la MSF selon la classification de l'OMS.

Il est important de ne pas éluder ni banaliser le diagnostic, ce qui pourrait

être interprété comme de l'indifférence. L'annonce de la mutilation est délicate, mais l'échange autour de l'excision sera l'occasion pour la patiente d'exprimer une demande de prise en charge ou, au contraire, d'affirmer son "bien-être" malgré l'excision.

2. Orientation vers des centres de prise en charge

Aujourd'hui, il existe sur le territoire national deux types d'établissements proposant une prise en charge des MSF : les centres pluridisciplinaires et les sites proposant une réparation exclusivement chirurgicale.

- **La chirurgie "réparatrice"**

La mise au point de la chirurgie réparatrice, remboursée par l'Assurance maladie depuis 2004, constitue une avancée thérapeutique significative.

>>> **La technique :** la technique chirurgicale de "désenfouissement et transposition du clitoris" a été mise au point il y a plus de 25 ans par des médecins africains, puis importée en France par le Dr Foldès il y a plus de 10 ans. Le clitoris intact mesure environ une dizaine de centimètres. Sa plus grande partie n'est pas visible. C'est seulement la portion externe du clitoris qui est coupée lors de l'excision. La chirurgie consiste à reprendre la cicatrice de la mutilation et à libérer le moignon clitoridien restant. Celui-ci est transposé en position anatomique.

>>> **Évaluation de la chirurgie :** dans certaines situations, une intervention chirurgicale est indiquée pour des raisons strictement médicales (dysurie, fermeture vulvaire, hémato-colpos...). En dehors de ce contexte, l'acte chirurgical est adapté aux doléances de la patiente (chirurgie d'ouverture de l'introït, transposition clitoridienne...). De nombreuses études ont évalué le bénéfice de la chirurgie pour ces femmes. Selon

REVUES GÉNÉRALES

Prise en charge

Foldès, sur la base de 2 938 patientes opérées, la chirurgie “réparatrice” seule semble diminuer les douleurs et restaurer le plaisir [4]. Selon Ouédraogo *et al.*, à propos de 94 patientes opérées [5] dont la doléance principale était le dysfonctionnement sexuel, il existait à 6 mois une nette amélioration de la sexualité. Les auteurs évoquent cependant la nature multifactorielle de l'épanouissement sexuel.

• La prise en charge pluridisciplinaire

Dans la littérature, seuls les docteurs Ndiaye-Antonetti et Merckelbagh défendent la prise en charge pluridisciplinaire de ces femmes (psychologue, sexologue et chirurgien). Pourtant, l'ensemble des traumatismes évoqués plus haut requiert une prise en charge globale, et non uniquement physique. La première [6] publiait en 2015 une série de 270 femmes : “*L'importance de la dimension psycho-traumatique et relationnelle (conjugale, familiale) dans les problématiques présentées par les patientes indique que la réparation de l'excision ne peut être apportée par la seule chirurgie et nécessite un accompagnement médical, psychologique et sexologique.*”

En 2015, Merckelbagh [7] reprend une série de 169 patientes, dont 61 (36 %) ont été opérées : elle montre que la chirurgie réparatrice, si elle est parfois nécessaire, n'est pas suffisante à elle seule. En effet, 108 patientes (64 %) de sa série ont renoncé librement à l'intervention après un accompagnement médico-psy-

cho-sexuel qu'elles ont jugé satisfaisant et suffisant.

Conclusion

La lutte contre les mutilations sexuelles féminines reste d'actualité, à l'étranger comme en France. Les professionnels confrontés à l'excision doivent pouvoir réagir de façon adaptée, au regard de la loi comme de la santé. Une information correcte de ces derniers, des patientes, et de leurs conjoints, permettrait de continuer à faire reculer ces pratiques. Les femmes excisées peuvent bénéficier d'une prise en charge qui se doit d'être pluridisciplinaire, dans des centres spécialisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAKER-BROWN I. On the curability of certain forms of insanity, epilepsy, catalepsy and hysteria in females. London, 1866.

POINTS FORTS

- ⇒ L'excision continue d'être pratiquée dans certains pays, parfois même sur notre territoire.
- ⇒ Elle est sévèrement punie par la loi française. Le médecin ou la sage-femme, affranchis exceptionnellement du secret médical, ont un devoir de signalement des mineures excisées et de protection des fillettes qu'ils estiment être en danger.
- ⇒ La prise en charge des femmes excisées se doit d'être pluridisciplinaire : médicale, psychologique, sexologique, voire chirurgicale.

2. ANDRO A, LESCLINGAND M. Les mutilations sexuelles féminines : le point sur la situation en Afrique et en France. *Population & Sociétés*, 2007, n°438.
3. ANDRO A, LESCLINGAND M *et al.* Rapport final de l'enquête « Excision et Handicap (ExH) » de l'INED. 2007-2009.
4. FOLDES P, CUZIN B, ANDRO A. Reconstructive surgery after female genital mutilation: a prospective cohort study. *Lancet*, 2012;380:134-141.
5. OUEDRAOGO CM, MADZOU S, TOURÉ B *et al.* Practice of reconstructive plastic surgery of the clitoris after genital mutilation in Burkina Faso. Report of 94 cases. *Ann Chir Plast Esthet*, 2013;58:208-215
6. ANTONETTI NDIAYE E, FALL S, BELTRAN L. Benefits of multidisciplinary care for excised women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2015; 44:862-869.
7. MERCKELBAGH H, NICOLAS MN, PIKETTY M *et al.* Assessment of a multidisciplinary care for 169 excised women with an initial reconstructive surgery project. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015;43:633-639.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Vieillesse ovarien

RÉSUMÉ : Le vieillissement ovarien correspond à une déplétion de la réserve folliculaire associée à une diminution de la qualité ovocytaire. La réserve ovarienne correspond au stock des follicules primordiaux, constitué pendant la vie intra-utérine et qui s'épuise par apoptose jusqu'à la ménopause.

Les signes cliniques et biologiques du vieillissement ovarien physiologique ont été définis par la classification de la *Stages of reproductive aging workshop* (STRAW). L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) constitue un modèle de choix pour l'étude génétique du vieillissement ovarien "pathologique".



→ M. VATEL
Service de Gynécologie-Obstétrique
et Médecine de la reproduction,
Hôpital Tenon, PARIS.

Pour parler de vieillissement ovarien, il faut s'attacher à définir la réserve ovarienne. En Assistance médicale à la procréation (AMP), ce terme fait référence au *pool* de follicules pouvant répondre à une stimulation par gonadotrophines. Néanmoins, la réserve ovarienne réelle s'avère en fait être le nombre de follicules primordiaux, représentant plus de 99 % des ovocytes à tout âge de la vie reproductive. Les marqueurs utilisés en routine clinique ne permettent pas d'évaluer directement et de manière fiable le *pool* des follicules primordiaux. Ainsi, il est supposé, *via* des modèles mathématiques, que l'évaluation des follicules en croissance est un reflet indirect de la réserve en follicules quiescents.

Les mécanismes du vieillissement ovarien sont complexes et loin d'être entièrement élucidés. Le facteur génétique

a fait l'objet d'un intérêt croissant et de nombreuses publications ces dernières années, à travers l'étude de patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée.

Stock folliculaire et qualité ovocytaire

La réserve ovarienne maximale serait atteinte pendant la vie fœtale, entre 18 et 22 SA, avec 6 à 7 millions de follicules primordiaux. La quasi-totalité serait soumise à un phénomène d'apoptose débutant dès la fin de la vie intra-utérine. Ainsi, seuls 1 à 2 millions de follicules primordiaux persisteraient à la naissance, 300 000 à 400 000 au début de la puberté, 1 000 à la ménopause [1], et seulement 400 à 500 attendraient le stade ovulatoire au cours de la vie reproductive (**fig. 1**). Certaines études ont remis en ques-

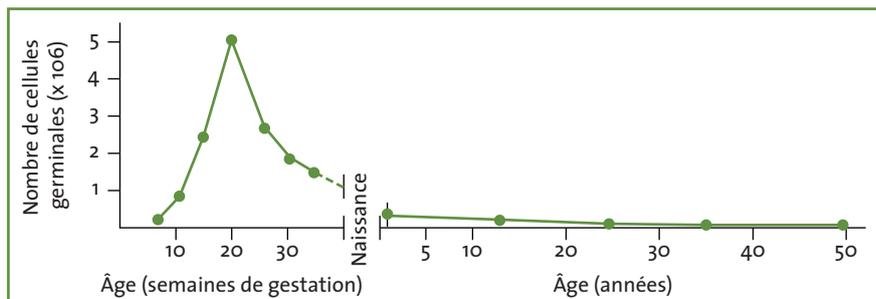


FIG. 1: Formation et déplétion du *pool* folliculaire (d'après [4]).

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinologie

tion cette théorie, mettant en évidence une prolifération de cellules souches après la naissance dans les ovaires de souris [2], mais aussi chez la femme [3]. Néanmoins, il n’y a pas de preuve directe que ces cellules souches contribuent au renouvellement folliculaire et, si tel était le cas, ce phénomène ne contrebalancerait pas celui d’apoptose menant à la ménopause.

Une moindre qualité ovocytaire s’associe à la baisse en follicules primordiaux avec l’âge. Elle s’explique par des altérations de la méiose, responsables d’une

augmentation du taux d’aneuploïdie et des fausses couches chez les femmes plus âgées [5].

Les stades cliniques et biologiques du vieillissement ovarien

Ils sont définis par la classification STRAW, proposée en 2001 et révisée en 2011 [6] (fig. 2). Cette classification tient compte du profil menstruel et hormonal de la patiente *via* le dosage de la FSH, de l’inhibine B et de l’hormone antimüllé-

rienne (AMH), associé au compte des follicules antraux (CFA). Trois phases s’organisent autour du stade 0 ou “FMP” correspondant à la date de la ménopause (connue *a posteriori* après 1 an d’aménorrhée) : phase reproductive, de transition ménopausique et postménopausique. La périménopause couvre la transition ménopausique et l’année suivant la ménopause.

Pour rappel, le CFA est un compte échographique des follicules antraux, mesurant entre 2 mm et 9 mm. Il diminue franchement à partir de la phase repro-

	Ménarche					FMP (o)				
Stades	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologie	Vie reproductive				Transition ménopausique		Ménopause			
	Phase précoce	Pic	Phase tardive		Phase précoce	Phase tardive	Phase précoce		Phase tardive	
						Périménopause				
Durée	Variable				Variable	1-3 années	2 années (1+1)	3-6 années	Reste de la vie	
Critère principal										
Cycle menstruel	Variable à régulier	Régulier	Régulier	Des changements subtils dans l’abondance et la durée	Durée variable	Intervalle d’aménorrhée ≥ 60 jours				
Critère de soutien										
Endocrinien FSH AMH Inhibine B			Bas Bas	Variable Bas Bas	↑ Variable Bas Bas	↑ > 25 IU/L Bas Bas	↑ Variable Bas Bas	Élévation constante Très bas Très bas		
Nombre de follicules antraux			Bas	Bas	Bas	Bas	Très bas	Très bas		
Caractéristiques descriptives										
Symptômes						Possibles symptômes vasomoteurs	Symptômes vasomoteurs fréquents			Majoration des symptômes d’atrophie urogénitale
*Prise de sang entre J2 et J5 du cycle; ↑ = élevé										

Fig. 2 : Classification STRAW du vieillissement ovarien.

ductive tardive. L'AMH et l'inhibine B appartiennent à la superfamille des TGF- β (*Transforming growth factor beta*). La première est sécrétée par les cellules de la *granulosa* des follicules préantraux et par les petits follicules antraux. Sa concentration circulante varie peu au cours du cycle. Elle inhibe le recrutement des follicules primordiaux et la croissance folliculaire FSH-dépendante. La seconde est sécrétée par les follicules antraux en croissance et exerce un rétrocontrôle négatif sur la FSH.

Le premier signe clinique du vieillissement ovarien apparaît en phase reproductive tardive (ou -3a de la classification STRAW) : les cycles restent réguliers, mais se raccourcissent de 2 à 3 jours aux dépens de la phase folliculaire. Ce raccourcissement est dû à la déplétion folliculaire, reflétée par la baisse du CFA, qui entraîne une baisse de l'inhibine B résultant en une élévation de la FSH (par perte du rétrocontrôle négatif). Cela provoque une accélération de la croissance folliculaire et la sélection précoce d'un follicule dominant. L'estradiolémie s'élève prématurément, engendre le pic de LH, conduit à une ovulation précoce et à une phase folliculaire raccourcie. La phase reproductive tardive se traduit donc par l'élévation de la FSH et de l'estradiol à J3, la baisse du CFA, de l'AMH et de l'inhibine B, et un cycle raccourci (d'une durée inférieure ou égale à 26 jours).

La phase suivante est la transition ménopausique précoce (ou -2 de la classification STRAW). Elle se caractérise par un allongement des cycles dû à un allongement de la phase folliculaire par un retard à la sélection du follicule dominant (ou une anovulation). La phase tardive de la transition ménopausique (ou -1 de la classification STRAW) se manifeste par des périodes d'aménorrhée en raison de l'absence prolongée de follicules antraux recrutables, et par l'apparition de bouffées

POINTS FORTS

- ➔ Le vieillissement ovarien associe l'apoptose de la réserve folliculaire à la baisse de la qualité ovocytaire, jusqu'au stade de ménopause.
- ➔ La réserve ovarienne réelle correspond au *pool* des follicules primordiaux. Ce dernier ne peut être évalué directement.
- ➔ Les premiers signes cliniques du vieillissement ovarien sont le raccourcissement des cycles, l'élévation de la FSH et de l'estradiolémie à J3.
- ➔ Le séquençage de l'exome et du génome entier constitue l'avenir de l'étude génétique du vieillissement ovarien.

de chaleur (liées à la carence estrogénique).

En postménopause, l'aménorrhée et l'élévation de la FSH sont constantes. L'estradiolémie, l'AMH, l'inhibine B sont indétectables, les ovaires afolliculaires.

Facteurs génétiques du vieillissement ovarien

Plusieurs arguments sont en faveur d'un facteur génétique dans le vieillissement ovarien. Contrairement à la ménarche, l'âge moyen de la ménopause reste constant, autour de 51 ans dans les pays occidentaux. Il existe une bonne corrélation entre l'âge de la ménopause d'une mère et de sa fille [7]. Enfin, des études chez des jumelles ont permis de distinguer la part du facteur génétique des facteurs d'environnement. L'héritabilité de l'âge à la ménopause se situerait ainsi entre 30 % et 85 % [8].

Le modèle de l'insuffisance ovarienne prématurée

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par une aménorrhée de plus de 4 mois, survenant avant l'âge de 40 ans, et associée à une FSH

supérieure à 40 UI/L sur au moins deux prélèvements (réalisés à quelques semaines d'intervalle). Elle touche environ 1 % des femmes (0,1 % avant l'âge de 30 ans). Le tableau clinique présenté est un impubérisme et/ou une aménorrhée primaire, ou une aménorrhée secondaire. L'IOP peut être fluctuante et les chances de grossesse spontanée chez ces patientes se situeraient autour des 5 %. Bien que l'IOP reste idiopathique dans plus de 80 % des cas, il convient avant toute recherche de mutation d'éliminer une cause iatrogène (IOP secondaire à une chimiothérapie et/ou radiothérapie), virale ou auto-immune. Dans 10 à 13 % des cas, une cause génétique est retrouvée [9]. L'étude de cette population constitue ainsi un modèle unique pour la compréhension des mécanismes génétiques du vieillissement ovarien.

L'utilisation du caryotype standard permet la mise en évidence d'anomalies de nombre ou de structure du chromosome X. La plus connue est le syndrome de Turner qui représente 1 sur 2500 naissances chez la fille. Le phénotype, hétérogène, s'accompagne d'une insuffisance ovarienne de début variable.

La recherche du syndrome de l'X fragile fait partie de la démarche diagnostique étiologique courante chez une patiente

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinologie

présentant une IOP. Le gène responsable, *FMR1* (*Fragile X mental retardation 1*), se situe sur le chromosome X et contient une séquence de répétition CGG dans la région 5' non traduite. Le nombre de répétitions varie, normalement inférieur à 55. La présence de 55 et 200 répétitions constitue une pré-mutation, responsable d'une IOP chez 15 à 20 % des patientes atteintes. Dans la population caucasienne, 5 % des cas sporadiques et 10 à 15 % des cas familiaux d'IOP sont expliqués par une pré-mutation *FMR1*, bien que le mécanisme physiopathologique exact ne soit pas élucidé [9].

L'étude de gènes candidats est une des stratégies pour diagnostiquer de nouveaux gènes impliqués dans l'IOP. Elle consiste à étudier des souris *knock-out* pour un gène dont le produit a un rôle connu dans la folliculogénèse humaine. C'est ainsi qu'ont été révélés les gènes *BMP15* (*Bone morphogenetic protein 15*), *GDF9* (*Growth differentiation factor-9*), *FOXL2* (*Forkhead box L2*) et *NOBOX* (*Newborn ovary homeobox gene*), dont l'atteinte entraîne un arrêt du développement ovocytaire [9]. L'implication de *BMP15* a été mise en évidence en 2004 chez 2 sœurs atteintes d'IOP présentant la même mutation faux-sens à l'état hétérozygote. *GDF9* est le facteur important de signallement entre l'ovocyte et la *granulosa*. La mutation de son gène, situé sur le chromosome 5, serait responsable de 1 à 4 % des cas d'IOP sporadiques. La mutation de *FOXL2* est responsable du syndrome de blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus (BPES), et serait en cause dans 2 à 3 % des IOP sporadiques. *NOBOX* joue un rôle essentiel dans la folliculogénèse précoce. Son implication chez la femme a été révélée par Qin *et al.* en

2007 et confirmée par Bouilly *et al.* en 2015 : environ 6 % des patientes IOP de sa cohorte présentaient une mutation perte de fonction de *NOBOX* [9]. D'autres mutations responsables d'IOP ont été décrites parmi des protéines du cycle cellulaire et de réparation de l'ADN (*STAG 3*, *FIGLA*, *GPR3*, *HFM1*), mais aussi parmi des hormones (inhibine) ou des récepteurs (dont celui de la FSH).

Six études d'association génétique pan-génomique (*Genome-wide association study* [GWAS]) sont parues depuis 2008. Le principe est d'utiliser le génotypage à haut débit pour comparer la fréquence entre des cas et des témoins de milliers de variants génétiques distribués sur l'ensemble des chromosomes. Il s'agit d'une approche "agnostique", sans hypothèse préalable sur les gènes d'intérêt. Ces études manquaient malheureusement de puissance en raison d'un faible nombre de patientes, et aucun gène causal n'a été confirmé. Quelques gènes supplémentaires ont été révélés par des études récentes de séquençage de l'exome, défini par l'ensemble des gènes codants du génome (soit 1,5 %).

Le séquençage de l'exome et du génome entier semblent ainsi représenter l'avenir pour la compréhension des mécanismes génétiques du vieillissement ovarien.

Conclusion

Si l'âge de la ménopause est soumis à une influence génétique dans 35 à 80 % des cas, la physiopathologie du vieillissement ovarien reste mal connue. Ces dernières années ont été marquées par l'émergence d'études génétiques réalisées chez des patientes IOP. Il est

important, en tant que gynécologue clinicien, d'être au fait des méthodes qui permettent de révéler de nouveaux gènes impliqués dans un vieillissement ovarien accéléré. Il est fort probable qu'à l'avenir, la proportion "génétique" dans la prise en charge de nos patientes devienne prépondérante.

Bibliographie

- UBALDI F, RIENZI L, BARONI E *et al.* Implantation in patients over 40 and raising FSH levels : a review. *Placenta*, 2003;24:S34-S38.
- JOHNSON J, CANNING J, KANEKO T *et al.* Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*, 2004;428:145-150.
- WHITE YA, WOODS DC, SEKI H *et al.* Oocyte formation in mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med*, 2012;18:413-421.
- FINDLAY JK, HUTT KJ, HICKEY M *et al.* How Is the Number of Primordial Follicles in the Ovarian Reserve Established? *Biol Reprod*, 2015;93:111.
- PELLESTOR F, ANAHORY T, HAMAMAH S. Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res*, 2005;111:206-212.
- HARLOW SD, GASS M, HALL JE *et al.*; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*, 2012;97:843-851.
- CRAMER D, XU H, HARLOW BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril*, 1995;64:740-745.
- DE BRUIN J, BOVENHUIS H, VAN ARENDONK JAM *et al.* The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod*, 2001;16:2014-2018.
- QIN Y, JIAO X, SIMPSON JL *et al.* Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*, 2015;21:787-808.

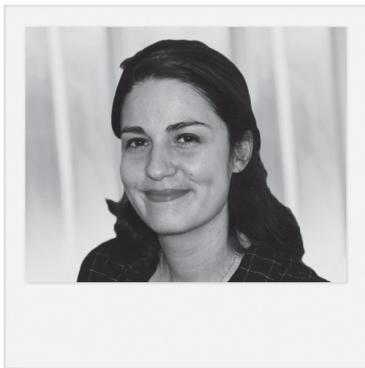
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Prise en charge nutritionnelle des femmes enceintes opérées par chirurgie bariatrique

RÉSUMÉ : La chirurgie bariatrique est en plein essor et de plus en plus de femmes en âge de procréer sont opérées. Ainsi, obstétriciens et sages-femmes vont être de plus en plus amenés à suivre ces patientes au cours de leur grossesse.

La grossesse doit être programmée et un suivi nutritionnel doit être mis en place, parallèlement au suivi obstétrical, tout au long de la grossesse et dans le *post-partum* (en cas d'allaitement maternel). Ce suivi consiste à dépister d'éventuelles carences nutritionnelles, à adapter la supplémentation vitaminique en fonction de la clinique et des bilans biologiques, mais aussi à encourager une prise de poids adaptée en donnant des conseils personnalisés.

Enfin, les signes d'alerte de complications chirurgicales restent d'interprétation difficile pendant la grossesse et ne doivent pas être sous-estimés.



→ C. DECOMBE

Sage-femme nutritionniste,
Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Le nombre de patients obèses opérés par chirurgie bariatrique en France ne fait qu'augmenter : ce chiffre a triplé en 7 ans si bien qu'en 2013, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a recensé 42 815 actes dont les deux tiers sont réalisés dans le secteur privé [1].

La chirurgie bariatrique regroupe deux grands types d'interventions : une chirurgie dite "restrictive", induisant une réduction du volume de l'estomac (anneau gastrique et gastrectomie longitudinale ou *sleeve* gastrectomie), et une chirurgie dite "mixte" (restrictive et "malabsorptive"), formant une nouvelle poche gastrique et court-circuitant le duodénum (*bypass* gastrique). Le choix du type d'intervention réalisée a également évolué, avec une nette diminution du nombre de gastroplasties par anneau gastrique ajustable au profit des

bypass gastriques et surtout de *sleeve* gastrectomies [1].

De plus en plus de femmes opérées sont en âge de procréer [1]. Pour certaines, après avoir obtenu une perte de poids significative, le sentiment de guérison est tel qu'elles interrompent leur suivi spécialisé. La grossesse est l'occasion de rappeler à ces patientes l'intérêt de maintenir ce suivi, qui doit être intensifié pendant cette période du fait des carences susceptibles d'avoir un impact sur le fœtus et le nouveau-né (et ce d'autant plus que la grossesse en elle-même majore le risque de carences). En effet, une augmentation du nombre de PAG (petit poids pour l'âge gestationnel) chez les femmes opérées avec IMC inférieur à 35 a été rapportée, suggérant l'étiologie d'une sous-nutrition maternelle, hypothèse à confirmer [2]. Enfin, les signes d'alerte d'une symptomatologie digestive anor-

REVUES GÉNÉRALES

Nutrition

male peuvent être d'interprétation difficile pendant la grossesse.

Les recommandations de la HAS de 2009

La Haute Autorité de Santé (HAS) [3] a établi en 2009 des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge chirurgicale de l'obésité chez l'adulte. La grossesse est une contre-indication à la réalisation d'une chirurgie bariatrique (dosage des bêta-hCG 48 heures avant l'acte chirurgical recommandé). Enfin, il y est clairement notifié que tout patient doit être suivi à vie dans le but de prévenir et rechercher d'éventuelles carences vitaminiques et nutritionnelles, ou des complications ou dysfonctionnements du montage chirurgical.

La HAS propose d'éviter toute grossesse dans un délai allant de 12 à 18 mois après l'intervention, et ce afin d'obtenir une stabilisation pondérale ainsi qu'une correction des différents déficits. En effet, les grossesses doivent être préparées (évaluation diététique et nutritionnelle, clinique et biologique au moment du projet de grossesse, correction d'éventuelles carences, supplémentation périconceptionnelle en folates) et suivies sur le plan nutritionnel par le centre qui a réalisé la chirurgie. Ce suivi doit s'effectuer tout au long de la grossesse, mais aussi pendant le *post-partum*. Par exemple, les patientes opérées de chirurgies malabsorptives devront toutes être supplémentées, en plus des folates, en calcium, vitamine D, fer et vitamine B12.

Enfin, une activité physique régulière – tenant compte de la grossesse, des conditions musculo-squelettiques et cardiorespiratoires, du mode de vie et des préférences des patientes – est recommandée afin d'entretenir la masse maigre, de limiter la reprise de poids et de favoriser l'équilibre glycémique.

Modification des signaux physiologiques et conseils hygiéno-diététiques

1. Modification des signaux physiologiques

Des mécanismes adaptatifs se mettent en place au cours de la grossesse afin de protéger le fœtus d'une éventuelle carence nutritionnelle maternelle. Ainsi, les vitamines hydrosolubles, certains minéraux essentiels et acides aminés sont transférés au fœtus *via* la circulation placentaire. En outre, l'absorption intestinale du fer et du calcium pendant la grossesse est augmentée [4].

Après une chirurgie bariatrique – et d'autant plus après une chirurgie malabsorptive de type *bypass* – la physiologie digestive et donc les signaux physiologiques digestifs sont modifiés. La satiété, plus rapidement perçue, favorise la restriction alimentaire, pouvant ainsi induire des carences d'apport, voire une intolérance à certains aliments (viande,

lait, fibres) [3, 5]. L'exclusion de la poche gastrique entraîne une diminution de la sécrétion d'acide gastrique (dont le rôle consiste, entre autres, à favoriser l'absorption de vitamines et minéraux tels que la vitamine B12 et le fer). Dans le cas du *bypass*, la malabsorption duodéno-jéjunale ainsi que le décalage entre l'arrivée du bol alimentaire et les sécrétions bilio-pancréatiques (enzymes, acides, hormones) peuvent entraîner des complications fonctionnelles (*dumping syndrome*) (**Tableau I**) [5] et majorer le risque de carences (le duodénum est le principal site d'absorption du calcium, du fer et de la vitamine B1). C'est ainsi qu'à long terme, des carences nutritionnelles peuvent s'installer.

2. Conseils hygiéno-diététiques [5]

Afin d'éviter ce type de symptômes, il est conseillé de fractionner les repas en 5-6 prises alimentaires par jour, de manger lentement, en 30 minutes, dans le calme (idéalement pas devant les écrans), en mastiquant bien de

Le *dumping syndrome*

Manifestations cliniques : tachycardie, sueurs, hypotension, sensation de *flush*, perte de connaissance, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées.

Physiopathologie : ce syndrome est lié à une arrivée trop rapide d'un volume plus ou moins important de sucres ou de graisses dans l'intestin grêle. Sa survenue peut être précoce (30 à 60 minutes) ou tardive (1h 30 à 4 heures) après un repas. La survenue précoce est en rapport avec une "inondation" hyperosmolaire de l'intestin grêle (responsable des troubles digestifs ainsi que d'une baisse du volume sanguin circulant expliquant pâleur et palpitations), tandis que la survenue plus tardive est en rapport avec des modifications hormonales (l'absorption rapide des sucres alimentaires entraîne un hyperinsulinisme et des hypoglycémies tardives expliquant les sensations de malaise, sueurs et vertiges à distance des repas).

Conseils hygiéno-diététiques (si le malaise est très fréquent, il convient de le signaler lors d'une consultation) [6].

- S'allonger 15-20 minutes.
- Supprimer les aliments glacés/trop chauds ou trop gras/trop sucrés/trop salés.
- Consommer plus de fibres.
- Fractionner encore plus les prises alimentaires, manger encore plus lentement.
- Éviter de consommer des sucreries (bonbons, sodas...) de manière isolée.
- Exemple de collation : 20 g de pain + 30 g de fromage ou une compote sans sucre ajouté + un laitage nature.

TABLEAU I.

Nutriments	Sources	Cause du déficit	Signes cliniques de carence	Traitement
Protéines (albuminémie, préalbuminémie et protidémie)	Protéines animales de bonne qualité (VPO, produits laitiers)	Diminution : – des apports (dégoût de la viande, difficultés de mastication, intolérance aux protéines) – de l'absorption des protéines des ingestats (moins voire absente après AG et sleeve)	AEG Faiblesse musculaire + fonte musculaire Anomalies des phanères Œdèmes	Encourager la consommation de protéines (avec féculents car meilleure absorption) Enrichir plats (béchamel, gruyère, jaune d'œuf) ± compléments hyperprotidiques
Fer (NFS, ferritine, fer sérique, transferrine, coef. saturation transferrine) Carence martiale en fréquence et intensité : <i>bypass > sleeve</i>	Viande rouge Poissons Fruits de mer Céréales complètes Légumineuses	– carence d'apports (faible consommation de viande rouge) – ↓ production d'acide chlorhydrique avec moindre conversion du fer ferrique en fer ferreux absorbable – <i>shunt</i> de l'absorption du fer au niveau du duodénum – ↑ besoins en fer au cours de la grossesse	Anémie ferriprive : asthénie, dyspnée d'effort, pâleur, acouphènes, troubles des phanères <i>Dans l'ordre chronologique : ↓ferritine, ↓fer sérique, ↓VGM et ↓Hb Mais parfois VGM normal voire ↑ si déficit associé en vitamine B12 et/ou folates</i>	Supplémentation orale (± vitamine C) Prise décalée avec les autres traitements (interfère avec l'absorption du calcium, magnésium et zinc) ± voie parentérale
Vitamine B12	Protéines animales	Liée à l'exclusion duodénale ou à la résection gastrique (lieu d'absorption de la B12) Le plus souvent après 2 à 3 ans postopératoire (<i>bypass</i> ++ et épuisement des réserves hépatiques)	Anémie macrocytaire Perte irréversible du sens vibratoire et proprioceptif, Paresthésies Diarrhée	Supplémentation <i>per os</i> voire parentérale après <i>bypass</i> si inefficace <i>per os</i>
Folates sériques	Fruits/légumes	Carence d'apport (absorption tout au long de l'intestin)	Anémie macrocytaire Perte réversible du sens vibratoire et proprioceptif	Supplémentation ++ en périconceptionnel
Métabolisme phospho-calcique (calcémie (1), phosphorémie (2), vitamine 25 OH D (3), ± PTH ± PAL)	(1) Produits laitiers/ fruits, légumes, eaux minérales (2) VPO/amandes, noix, légumes secs (3) Poissons gras jaune d'œuf, beurre	– diminution des apports (± intolérance) – diminution de l'acidité gastrique – absorption duodéno-jéjunale – vitamine D liposoluble <i>NB: Diminution absorption Ca avec sodas light</i>	Hyperparathyroïdie secondaire Ostéoporose	Supplémentation en calcium et vitamine D recommandée La forme citrate de calcium serait mieux absorbée (500 à 1000 mg/j), absorption pH-indépendante
Vitamine B1	Petits pois, lentilles, porc, céréales complètes	– absorbée dans le duodénum en milieu acide – ↓ sécrétion d'acide gastrique et des apports alimentaires – <i>shunt</i> duodénal – vomissements	Rares cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke ou de béribéri (+ si vomissements chroniques)	Multivitamines = 100 % ANC Supplémentation orale si troubles rapidement caractérisés, apports parentéraux si symptomatologie installée

TABLEAU II [5, 6, 8] : VPO : viande-poisson-œuf ; AG : anneau gastrique ; AEG : altération de l'état général ; NFS : numération formule sanguine ; VGM : volume globulaire moyen ; Hb : hémoglobine ; PTH : hormone parathyroïdienne ; PAL : phosphatase alcalines ; ANC : apports nutritionnels conseillés ; Ca : calcium ; ↓ diminution ; ↑ augmentation.

REVUES GÉNÉRALES

Nutrition

petites bouchées (environ une cuillère à café) et de s'arrêter dès les premiers tiraillements. Il est préférable de boire en dehors des repas (20 minutes avant et 20 minutes après), minimum 1 litre par jour. Le fractionnement de l'alimentation est la plupart du temps nécessaire pour avoir des apports quantitatifs et qualitatifs suffisants.

Les protéines animales (présence d'acides aminés indispensables non synthétisables par l'organisme) [4] doivent être privilégiées (meilleur rapport qualité-prix : œufs, thon au naturel en boîte, maquereaux) et idéalement consommées en début de repas. En cas d'intolérance, on propose d'enrichir les plats, les potages, les purées à l'aide d'un jaune d'œuf, de fromage (à pâte pressée cuite de préférence, de type emmental, pour ses protéines de bonne qualité et sa richesse en calcium et phosphore) ou de lait en poudre dans les yaourts.

Concernant les apports en lipides, comme toute femme enceinte, il est souhaitable de favoriser la consommation d'acides gras mono- et surtout polyinsaturés riches en oméga-3 (huile de colza, de noix) et de limiter la consommation d'acides gras saturés athérogènes [9].

La consommation de sucres simples doit être limitée afin d'éviter le *dumping syndrome* après *bypass*, de lutter contre l'insulinorésistance gestationnelle (risque de diabète gestationnel majoré du fait de l'obésité) et de limiter la prise de poids. On propose de privilégier les sucres complexes et de les consommer idéalement avec des fibres ou un produit laitier pour diminuer l'index glycémique du bol alimentaire.

3. L'activité physique

En dehors de toute contre-indication médicale, chirurgicale ou obstétricale, il est important d'encourager l'activité physique pendant la grossesse afin d'entretenir la masse maigre, de limiter

la prise de poids et de favoriser l'équilibre glycémique. Marche, natation, pratique du vélo d'appartement sont des activités à proposer. Un podomètre peut être un moyen simple et fiable d'aider la patiente à évaluer son activité physique quotidienne. On définit ainsi la sédentarité en dessous de 6 000 pas par jour [7].

Nutriments et chirurgie bariatrique : déficits, carences, signes cliniques et traitement

Afin d'identifier le bilan biologique nécessaire au cours de la grossesse et du *post-partum* (en cas d'allaitement maternel exclusif surtout), il est intéressant de comprendre les mécanismes d'installation des carences. Le **tableau II** résume les sources alimentaires des principaux nutriments essentiels au bon déroulement de la grossesse, les causes d'un éventuel déficit, les signes cliniques évocateurs d'une carence et leur traitement.

Notons que les modifications physiologiques liées à la grossesse rendent la

définition des déficits difficile chez la femme enceinte. En effet, l'expansion volémique observée pendant la grossesse (au maximum 50 % à 30 semaines d'aménorrhée) rend difficile l'interprétation des paramètres hydrosolubles comme l'hémoglobine, l'albumine et la ferritine.

Bilan biologique proposé chez la femme enceinte et allaitante

Il existe peu de données sur la surveillance et les suppléments vitaminiques à prescrire chez la femme enceinte ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique. C'est pourquoi, par prudence, un dépistage large des déficits en début de grossesse et une supplémentation systématique sont proposés [3].

Ainsi, on peut réaliser le bilan n° 1 (complet) aux 3^e et 6^e mois de grossesse. Le bilan n° 2 (suivi) sera à effectuer au 8^e mois et 2 à 3 mois après l'accouchement en cas d'allaitement maternel (**tableau III**). Le bilan n° 2 pourra être réalisé en externe, car il est remboursé en totalité par la Sécurité sociale.

Bilan n° 1	Bilan n° 2
<ul style="list-style-type: none"> ● NFS plaquettes TP ● Ionogramme sanguin, créatinine, uricémie ● Protidémie, albuminémie, préalbuminémie ● PAL, gamma GT, transaminases ● GAJ ● Ferritinémie, fer sérique, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine ● Vitamine B12, folates sériques ● Calcémie, phosphorémie, magnésémie ● Vitamine 25OHD totale, ± PTH ● Calciurie, créatininurie des 24H ● Vitamines B1, B6, PP ● Vitamine C ● Vitamines A et E ● Zinc, sélénium 	<ul style="list-style-type: none"> ● NFS plaquettes ● Ionogramme sanguin, créatinine ● Protidémie, albuminémie ● GAJ ● Ferritinémie, fer sérique, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine ● Vitamine B12, folates sériques ● Calcémie, phosphorémie, magnésémie ● Vitamine 25OHD totale, ± PTH ● Calciurie, créatininurie des 24H <p>Et uniquement si jugé nécessaire (non remboursé en totalité pour les vitamines) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TP, pré-albumine, HbA1C, uricémie ● Phosphatases alcalines, gamma GT, transaminases ● Vitamines B1, B6, PP ● Vitamine C ● Vitamines A et E ● Zinc, sélénium

TABLEAU III : Bilans biologiques réalisés chez la femme enceinte et allaitante.

Concernant le dépistage du diabète gestationnel, on propose de réaliser une glycémie à jeun puis 2 heures après le repas entre les 24^e et 28^e semaines d'aménorrhée (avec les objectifs suivants : < 0,90 et 1,20 g/L) chez les patientes porteuses d'un *bypass*. En effet, l'ingestion de 75 g de glucose lors du test OMS classique peut entraîner un *dumping syndrome* [8].

Proposition de supplémentation vitaminique pendant la grossesse et l'allaitement maternel

Il est recommandé de maintenir une supplémentation vitaminique tout au long de la grossesse. La proportion de vitamines ou minéraux réellement absorbés est mal connue (malabsorption duodéno-jéjunale dans le cas du *bypass*), il est donc important de connaître la composition des multivitamines disponibles et d'adapter leur prescription en fonction des dosages réalisés au cours du suivi et de la compliance du patient à la forme galénique (comprimés, sirop, solution buvable) [1].

Notons qu'il n'existe pas de surdosage en vitamines B1, B9 et B12. Toutefois, pour les vitamines A et D, il existe un risque de toxicité pour des doses supérieures à 10 fois les apports nutritionnels conseillés, à l'origine de troubles digestifs et neurologiques pour la vitamine A et d'hypercalcémie pour la vitamine D [5]. Malgré tout, le frein majeur à la supplémentation vitaminique reste le défaut de remboursement des polyvitamines, qui représentent un coût mensuel non négligeable pour les patientes (entre 9 et 25 € par mois à la charge du patient) (**tableau IV**).

Signes d'alerte

La grossesse devant théoriquement être programmée, le chirurgien ayant

POINTS FORTS

- ➔ Une supplémentation vitaminique doit être prescrite dès le début de la grossesse et réévaluée par un nutritionniste à l'aide de bilans biologiques réguliers et orientés selon la clinique.
- ➔ Un accompagnement diététique, voire psychologique, doit être proposé à ces patientes.
- ➔ Les signes cliniques de complications chirurgicales sont parfois d'interprétation difficile du fait de la grossesse et ne doivent pas être sous-estimés. Les patientes doivent avoir accès à un service d'urgence 24h/24 fourni par le centre ayant réalisé l'intervention.
- ➔ La complication médicale la plus sous-estimée est la carence en vitamine B1. En cas de vomissements répétés, de perte de poids importante ou de fatigue intense, il est recommandé de supplémenter en vitamines B1, B12, polyvitamines et micronutriments par voie parentérale.

Propositions de supplémentation vitaminique pendant la grossesse après chirurgie bariatrique (à adapter aux dosages trimestriels) [5]

- Multivitamines avec oligoéléments 1 cp/j (type Gynéfam[®] car riche en iode ou Elevit B9[®] car riche en folates 0,8 mg/cp).
- Acide folique 5 mg/j obligatoire en cas de désir de grossesse ou de grossesse avérée jusqu'à la fin du 1^{er} trimestre.

En cas de *bypass*, ajouter :

- Fer (sulfate ferreux) 2cp/j.
- Calcium (carbonate de calcium) 500 mg associé à 440 UI de vitamine D, 2 cp/j (type Calcit vitamine D3[®]) à prendre à distance des antiacides pour maintenir l'efficacité du calcium.
- ± vitamine B12 *per os* ou intramusculaire en fonction des dosages.

TABLEAU IV : Tableau de propositions de supplémentation vitaminique.

opéré la patiente doit en être informé et la patiente doit avoir accès à un service d'urgence 24h/24 fourni par le centre ayant réalisé l'intervention [9]. Nausées, vomissements, reflux, douleurs abdominales figurent parmi les maux les plus fréquents chez toutes les femmes enceintes, rendant ainsi le diagnostic de complications chirurgicales d'autant plus difficile chez les femmes opérées. La complication médicale la plus sous-estimée est la carence en vitamine B1. En cas de vomissements répétés, de perte de poids importante ou de fatigue intense, il est recommandé de supplémenter en vitamines B1, B12, polyvitamines et

micronutriments par voie parentérale [1] (**tableau V**).

Prendre l'avis de l'équipe médicale, chirurgicale et/ou obstétricale [8] en cas de :

- Palpitations, essoufflement, gêne respiratoire
- Sensation de malaises intenses récents
- Impossibilité de boire ou de manger
- Fièvre inexpliquée
- Douleurs dans le ventre ou le dos, vomissements répétés
- Fourmillements des extrémités, déséquilibre
- Impression de déprime intense
- Toute modification récente de votre état qui vous inquiète

TABLEAU V.

REVUES GÉNÉRALES

Nutrition

Soutien psychologique au cours de la grossesse et du post-partum

La chirurgie bariatrique peut déstabiliser la situation d'un patient en souffrance psychologique peu voire non exprimée en préopératoire. Or, si une évaluation par un psychiatre ou un psychologue est obligatoire avant chirurgie bariatrique, le suivi après l'intervention ne l'est pas. C'est pourquoi, même si l'on observe une amélioration notable de la qualité de vie et du bien-être psychologique chez une majorité des patientes opérées, un suivi psychologique et/ou psychiatrique postopératoire – et à plus forte raison pendant la grossesse – peut être utile afin de prendre en charge les difficultés psychologiques résiduelles ou nouvelles susceptibles d'intervenir chez ces patientes confrontées à la maternité. En effet, le corps se transforme à nouveau et cette nouvelle image corporelle peut être source de stress pendant la grossesse et après l'accouchement, où le changement est brutal. Enfin, une prise de poids trop importante pendant la grossesse, ramenant à un poids proche de celui d'avant

l'opération, peut être vécue comme un nouvel échec personnel.

Conclusion

L'obésité est une maladie chronique, multifactorielle. Les patientes ayant subi une chirurgie bariatrique, de plus en plus nombreuses en âge de procréer, doivent bénéficier d'un suivi pluridisciplinaire. Ce dernier doit être intensifié dès le début de grossesse, avec l'instauration d'une supplémentation vitaminique systématique et des bilans biologiques réguliers interprétés par des professionnels formés à cet exercice. On observe de plus en plus de patientes ayant interrompu tout suivi par l'équipe qui les a opérées, parce qu'elles se sentaient guéries ou avaient été mal informées au préalable.

La grossesse est le moment idéal pour sensibiliser ces mères en devenir à l'importance d'un tel suivi, mais aussi pour leur redonner des repères alimentaires et hygiéno-diététiques à appliquer au sein de la cellule familiale, afin notamment de prévenir l'apparition d'une obésité infantile. Enfin, un

regard empathique et encourageant de l'ensemble des intervenants aide ces patientes à mieux vivre leur grossesse.

Bibliographie

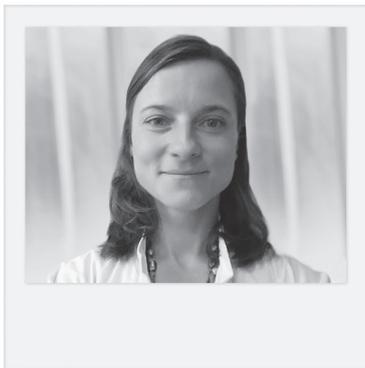
1. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Étude sur la chirurgie bariatrique en 2011 (2013).
2. CHEVROT A *et al.* Impact of bariatric surgery on fetal growth restriction : experience of a perinatal and bariatric surgery center. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. pii: S0002-9378(15)02346-7.
3. Haute Autorité de santé (HAS). Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. 2009.
4. Les besoins nutritionnels de la femme enceinte, *Pratiques en nutrition* n°1, 2005.
5. PORTOU-BERNERT C *et al.* Nutritional deficit after gastric bypass : diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Metab*, 2007;33:13-24.
6. Prise en charge médico chirurgicale des patients atteints d'obésité sévère : Centre de Formation Continue de l'APHP, Paris, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, juin 2015, intervention de M^{me} EOLE, « Prise en charge diététique en pré et postopératoire ».
7. LECERF JM. À chacun son vrai poids, la santé avant tout. Éditions Odile Jacob, Paris ; 2013. p 123-126.
8. CIANGURA C *et al.* Grossesse et chirurgie bariatrique : points critiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2015;44-496-502.
9. PHAN F *et al.* Synthèse des recommandations interdisciplinaires européennes sur la chirurgie bariatrique et métabolique. *Médecine des maladies métaboliques*, 2014;8 (n°6):652-661.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Traitement médical de l'endométriose

RÉSUMÉ : L'endométriose touche 6 à 10 % des femmes en âge de procréer. L'objectif du traitement médical est de soulager les douleurs liées à cette pathologie, dont la prise en charge est médico-chirurgicale. Les traitements hormonaux, en association avec les antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), constituent la base du traitement médical de cette maladie estrogéno-sensible.

Les contraceptions estroprogestatives et les macroprogestatifs constituent des traitements de première intention. Les agonistes de la GnRH, DIU au lévonorgestrel et microprogestatifs, sont également des options thérapeutiques. Le traitement médical de première intention de l'adénomyose est le DIU au lévonorgestrel. De futurs traitements médicaux (hormonaux et non hormonaux) sont à l'étude et devraient permettre d'élargir l'arsenal thérapeutique. Une prise en charge globale et multidisciplinaire est recommandée pour cette pathologie chronique.



→ **Ch. ROUSSET-JABLONSKI,
M. POILBLANC, F. GOLFIER**
Service de Chirurgie gynécologique
et Cancérologie – Obstétrique,
Centre hospitalier Lyon-Sud,
PIERRE-BÉNITE.

L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial en dehors de l'endomètre et du myomètre. Les localisations les plus fréquentes sont le péritoine pelvien, les ovaires et la cloison rectovaginale, et plus rarement le diaphragme, la plèvre et le péricarde. Les implants endométriosiques péritonéaux proviennent du reflux menstruel dans la cavité péritonéale de cellules endométriales dont la croissance est dépendante des estrogènes [1]. La symptomatologie typique associe dysménorrhées (50 à 90 % des cas), dyspareunies profondes, douleurs pelviennes chroniques, parfois associées à une symptomatologie digestive ou urinaire [1]. L'endométriose pelvienne peut également être responsable d'infertilité. L'endométriose concerne 6 à 10 % de la population féminine en âge de procréer, 50 à 60 % des femmes souffrant de douleurs pelviennes, et jusqu'à 50 % des femmes infertiles [1].

Le pic de fréquence se situe autour de l'âge de 40 ans.

L'adénomyose est définie comme la présence de glandes et de stroma endométriaux dans le myomètre. Fréquemment asymptomatique, elle peut se manifester par des ménorragies (50 % des cas), des dysménorrhées (30 % des cas), des métrorragies (20 % des cas), et parfois des dyspareunies [2].

L'estrogénodépendance de ces pathologies a poussé à l'utilisation thérapeutique d'hormones supprimant l'ovulation et réduisant le flux menstruel.

Quand traiter une endométriose ou une adénomyose ?

L'objectif principal du traitement médical de l'endométriose est le traitement de la douleur, et pour l'adénomyose

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

celui des douleurs ou des ménométrorragies. Seule une endométriose pelvienne douloureuse ou une adénomyose symptomatique devra faire l'objet d'un traitement médical.

En cas d'infertilité, aucun traitement médical administré seul n'a prouvé son efficacité pour améliorer la fertilité. Il n'y a donc pas lieu de prescrire un traitement hormonal antigonadotrope dans cette situation [3, 4]. Une infertilité dans un contexte d'endométriose devra faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

La discussion entre traitement médical ou chirurgical d'une endométriose dépendra du type d'endométriose (endométriose profonde/superficielle, atteinte digestive/urinaire, endométrioses...), de la symptomatologie, des souhaits de la patiente, de la tolérance et de l'efficacité des traitements médicaux. Les bénéfices d'une chirurgie en termes d'amélioration des douleurs devraient toujours être mis en balance avec les risques de complications opératoires. Ainsi, il est recommandé que les chirurgies pour endométriose profonde soient réalisées dans des centres spécialisés et dans le cadre d'une approche multidisciplinaire [5].

Traitement médical de l'endométriose douloureuse

1. Traitements de première intention

• **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les AINS ont une efficacité prouvée dans la prise en charge des dysménorrhées et figurent en traitement de première intention des endométrioses douloureuses selon les recommandations de l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) [3].

• **Contraception estroprogestative (COP)**

Les estroprogestatifs interfèrent avec l'endométriose par leur effet antigonadotrope, par la réduction du flux menstruel et par un possible effet sur l'implantation des cellules endométriales ayant reflué [6]. Compte tenu de leur efficacité, de leur bonne tolérance et de leur faible coût, les COP sont considérées comme un des traitements de première intention des douleurs liées à l'endométriose, en association avec les AINS [1, 3, 4]. Leur efficacité comparée à celle d'un placebo a été démontrée sur les dysménorrhées, les dyspareunies profondes et les douleurs intermenstruelles, ainsi que sur la diminution du volume des endométrioses.

Les patientes souffrant encore de dysménorrhées sous COP en discontinu peuvent bénéficier d'un schéma d'administration en continu [6], qui accentue l'effet antigonadotrope et supprime le flux menstruel. Une diminution du score moyen de douleurs a ainsi été observée [6]. Cependant, l'efficacité de cette stratégie sur les douleurs est inconstante : 20 à 25 % des patientes se plaignent de douleurs persistantes sous ce type de traitement. L'un des problèmes fréquemment rencontré est la survenue de *spotting*, qui peut être limitée en utilisant une contraception monophasique et en prévoyant régulièrement des arrêts de 7 jours.

• **Macroprogestatifs**

Les macroprogestatifs ont une bonne efficacité sur les douleurs liées à l'endométriose [4, 5, 7]. Celle-ci est liée à leur action antigonadotrope, ainsi qu'à leurs effets directs sur le tissu endométrial eutopique et ectopique. Il n'existe pas d'essai comparant l'efficacité des différents progestatifs entre eux. Seuls certains progestatifs ont fait l'objet d'études [7, 8]. En France, certains autres progestatifs sont utilisés hors AMM pour leur

bonne tolérance et leur effet antigonadotrope (**tableau 1**) [4]. Compte tenu de leur efficacité, de leur faible coût et de leur relative bonne tolérance, les macroprogestatifs sont considérés par l'ESHRE comme un traitement de première intention [3]. Les progestatifs injectables (acétate de médroxyprogestérone) ont également une bonne efficacité dans cette indication.

• **DIU au lévonorgestrel (LNG)**

Le LNG entraîne une atrophie glandulaire endométriale, une décidualisation du stroma, freine la prolifération des cellules endométriales, augmente l'activité apoptotique, et a des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Le passage sérique de faibles concentrations de LNG pourrait expliquer un effet systémique. Le DIU au LNG serait efficace chez certaines patientes dans la réduction des dysménorrhées et douleurs pelviennes liées à l'endométriose (réduction satisfaisante des douleurs chez 60 à 90 % des patientes) [1, 9], avec une efficacité comparable à celle des agonistes de la GnRH [9], malgré une activité antigonadotrope très aléatoire. Son efficacité est insuffisante en cas d'endométriose extra-pelvienne. L'ESHRE [3] considère le DIU au LNG comme l'une des options en cas d'endométriose douloureuse.

• **Microprogestatifs et implant à l'étonogestrel**

Chez certaines patientes, ils permettraient une nette amélioration de la symptomatologie [9], notamment par l'aménorrhée parfois induite. Cependant, l'absence d'effet antigonadotrope constant n'en fait pas des traitements de première intention. Ainsi, on proposera en première intention un estroprogestatif (en discontinu, ou en continu, notamment si les douleurs persistent en discontinu) ou un progestatif à dose antigonadotrope (en discontinu ou en continu) [3, 4]. Le choix du type

	Nom de la molécule	Nom commercial	Posologie
Progestatifs ayant l'AMM "endométriote"	Acétate de chlormadinone	Lutéran	10 mg/j, 21 j/28 ou en continu
	Acétate de médroxyprogestérone	Depo-Provera	1 injection IM de 150 mg toutes les 12 semaines
	Médrogestone	Colprone 5 mg	2 à 3 cp 21j/28 ou en continu
	DiénoGEST	Visanne	2 mg/j, 1 cp/j en continu
Progestatifs utilisés hors AMM	Acétate de cyprotérone	Androcur	1 cp de 50 mg 21 j/28 ou en continu
	Acétate de nomégestrol	Lutenyl	1 cp de 5 mg/j 21 j/28 ou en continu
	Promégestone	Surgestone	1 cp de 0,5 mg/j 21 j/28 ou en continu

TABLEAU I : Progestatifs pouvant être utilisés dans le cadre de l'endométriote [4].

de traitement dépendra des préférences de la patiente, des effets secondaires, des coûts et de la disponibilité des traitements [3]. À l'issue de 3 mois de traitement symptomatique de première intention, en cas de bonne efficacité et tolérance, il convient de continuer le même traitement [3].

2. Traitements de seconde intention

• Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH [5] ont une bonne efficacité sur les douleurs liées à l'endométriote par une triple action : anovulation, hypoestrogénie, atrophie endométriale avec aménorrhée. Ils sont contraceptifs puisque fortement antigonadotropes. Cependant, compte tenu de leurs effets secondaires liés à l'hypoestrogénie (principalement le risque de déminéralisation osseuse), ils ne peuvent être utilisés plus de quelques mois seuls (habituellement 6 mois). Une *add-back therapy* par estrogènes ou estroprogestatifs peut être associée, permettant de prolonger le traitement jusqu'à 1 an, avec maintien de la densité minérale osseuse [1, 3, 10]. L'efficacité sur les douleurs doit alors être réévaluée, mais elle est souvent constante [10]. Leur utilisation n'est pas recommandée chez les adolescentes compte tenu des effets osseux. Il n'existe pas de consensus sur la durée

maximale d'utilisation [3]. Il n'y a pas de différence significative d'efficacité sur les douleurs entre les différents traitements médicaux : estroprogestatifs, macroprogestatifs, agonistes de la GnRH [1, 3].

• Inhibiteurs de l'aromatase

Une synthèse anormale d'estrogènes a été retrouvée au sein des implants endométriosiques. En association avec un traitement antigonadotrope (progestatif ou aGnRH), les inhibiteurs de l'aromatase pourraient ainsi avoir une efficacité particulière par une action systémique et locale. Des essais randomisés ont d'ores et déjà montré une bonne efficacité de ce type d'association qui, pour l'ESHRE [3], pourrait être proposé en cas d'endométriote réfractaire aux autres traitements médicaux et chirurgicaux. Leur tolérance reste cependant une limite à leur utilisation.

3. Place du traitement médical avant ou après traitement chirurgical de l'endométriote

>>> **En préopératoire**, la prise d'un traitement médical permet de réduire les scores AFS. Néanmoins, cela n'entraîne pas d'amélioration des douleurs postopératoires. Ainsi, un traitement médical ne doit pas être prescrit dans le but d'améliorer l'efficacité chirurgicale [3].

>>> **En postopératoire** d'une chirurgie pour endométriote, l'ESHRE recommande l'utilisation d'un DIU au LNG ou d'une COP au moins 18 à 24 mois pour la prévention secondaire des dysménorrhées [3]. Après kystectomie (endométriome), l'ESHRE recommande (grade A) la prescription d'une contraception hormonale combinée en prévention secondaire des endométriomes [3, 11].

Traitement médical de l'adénomyose

Le premier temps thérapeutique est médical, même si au-delà de la période du désir de procréation, l'hystérectomie peut être proposée en première intention. Les traitements médicaux proposés sont comparables à ceux utilisés dans l'endométriote et visent à empêcher la stimulation hormonale du tissu ectopique. Aucun médicament ne fait disparaître l'adénomyose et l'arrêt du médicament conduit à une reprise évolutive de la maladie dans un délai incertain.

1. Traitement de première intention : DIU au lévonorgestrel (LNG)

Le LNG induit une atrophie glandulaire endométriale, entraîne une décidualisation du stroma, freine la prolifération des cellules

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

POINTS FORTS

- ➔ Seules les endométrioses et adénomyoses symptomatiques justifient un traitement médical.
- ➔ Une approche multidisciplinaire est recommandée afin de discuter de l'articulation entre traitement médical et chirurgical.
- ➔ Les traitements de première intention de l'endométriose pelvienne associent les antalgiques, AINS, aux estroprogestatifs ou macroprogestatifs.
- ➔ Le DIU au lévonorgestrel est le traitement médical de première intention de l'adénomyose symptomatique.
- ➔ Le choix du type de traitement se fait au cas par cas, et plusieurs traitements successifs sont souvent nécessaires.

endométriales, augmente l'activité apoptotique, et a des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Il a une bonne efficacité (qui se poursuit au moins 3 ans après l'insertion) sur la réduction des douleurs, de l'abondance des saignements en cas de ménorragies et du volume utérin [12]. Le DIU au LNG est par conséquent un traitement de choix en cas d'adénomyose symptomatique ; il est

considéré comme une alternative à la chirurgie en cas de ménorragies [13].

2. Autres traitements

- **Estroprogestatifs**

Ils peuvent avoir une action bénéfique sur l'adénomyose par leur effet antigonadotrope et par la réduction de l'abondance des règles. Ils peuvent, en

cas de dysménorrhée, être utilisés en continu afin d'obtenir une aménorrhée. Cependant, dans certains cas, une aggravation des symptômes avec augmentation du volume utérin peut survenir [14].

- **Macroprogestatifs**

Par leur action antigonadotrope, et leurs effets directs sur le tissu endométrial eutopique et ectopique, ils peuvent réduire les symptômes liés à l'adénomyose. Ils permettent de réduire significativement l'abondance des saignements en cas de ménorragies [15].

- **Agonistes de la GnRH**

Ils diminuent les symptômes de l'adénomyose (dysménorrhées, ménométrorragies, volume utérin) [1]. Cependant, ils ne peuvent pas être prescrits de façon prolongée. La place de l'*add-back therapy* n'a pas été définie dans cette indication [1].

- **Microprogestatifs, implant à l'étonogestrel**

Il n'existe aucune donnée spécifique sur leur efficacité en cas d'adénomyose.

Centres d'excellence Nexplanon

MSD France annonce le lancement des centres d'excellence Nexplanon, dont la création résulte d'une réflexion menée conjointement par MSD et les membres du Groupe d'Experts de Réflexion autour de l'Implant Contraceptif (GERICO).

La formation des professionnels de santé en matière de pose, de localisation et de retrait de Nexplanon est essentielle pour assurer le bon usage du produit et une prise en charge optimale des patientes. Dans cette perspective, la vocation des centres d'excellence Nexplanon est de former et d'accompagner les professionnels de santé, avec un double objectif :

- offrir une formation de haut niveau pour les praticiens qui souhaitent commencer à proposer Nexplanon à leurs patientes ;
- créer un lieu d'échanges de bonnes pratiques pour renforcer la formation continue et permettre le partage du savoir-faire entre praticiens.

Concrètement, les centres d'excellence sont mis en place principalement dans les centres hospitaliers, autour des médecins référents de la région et d'un expert national du groupe GERICO.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires MSD.

Traitements associés et règles hygiéno-diététiques

Une prise en charge de la douleur doit être associée avec, en plus des AINS, la prescription d'antalgiques simples (paracétamol), d'antispasmodiques (phloroglucinol, tiémonium). Certains conseils et règles hygiéno-diététiques peuvent être prodigués, comme l'application locale d'une vessie de glace, d'une bouillotte chaude, la prise d'un bain chaud. La pratique de la relaxation et un soutien psychologique peuvent faciliter la gestion de la douleur en cas de douleurs invalidantes.

Perspectives et futurs traitements médicaux

• Traitements hormonaux

Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRMs) sont une piste de traitement d'avenir de l'endométriose : des études *in vitro* et chez l'animal [16] ont retrouvé une efficacité de ce type de molécules. Des essais de phase I et II utilisant un antagoniste de la GnRH *per os* (elagolix) ont montré une bonne efficacité sur les douleurs liées à l'endométriose. Des essais de phase III sont en cours.

• Traitements non hormonaux

Différents traitements sont à l'essai, jouant sur les voies de l'inflammation (anti-TNF α , inhibiteurs COX-2), de la vascularisation (facteurs anti-angiogéniques), de l'adhésion et de l'invasion tissulaire.

• Médecines alternatives

La phytothérapie, l'acupuncture, la physiothérapie et la médecine chinoise font l'objet d'études, mais les données d'efficacité sont pour le moment de faible qualité.

Conclusion

De nombreux traitements médicaux de l'endométriose sont disponibles. L'endométriose est une maladie chronique qui nécessite souvent plusieurs lignes de traitements médicaux et/ou chirurgicaux chez une même patiente. La variabilité interindividuelle de l'efficacité et de la tolérance des traitements nécessite une prise en charge au cas par cas. Les échappements aux traitements ne sont pas rares, et plusieurs lignes successives sont souvent nécessaires. Une prise en charge multidisciplinaire, avec discussion de l'ensemble des acteurs médico-chirurgicaux concernés, est recommandée.

Bibliographie

1. GIUDICE LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*, 2010;362:2389-2398.
2. FERNANDEZ H, DONNADIEU AC. Adénomyose. *J Gyn Obstet Biol Reprod*, 2007;36:179-185.
3. DUNDELMAN GAJ, VERMEULEN N, BECKER C *et al*. ESHRE Guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014;29:400-412.
4. AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose). *J Gyn Obstet Biol Reprod*, 2007;36:193-199.
5. FERRERO S, ALESSANDRI F, RACCA A *et al*. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril*, 2015;104:771-792.
6. VERCELLINI P, ESKENAZI B, CONSONNI D *et al*. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2011;17:159-170.
7. VERCELLINI P, CORTESI I, CROSIGNANI PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril*, 1997;68:393-401.
8. VERCELLINI P, DE GIORGI O, MOSCONI P *et al*. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril*, 2002;77:52-61.
9. BAHAMONDES L, PETTA CA, FERNANDES A *et al*. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception*, 2007;75(6 suppl):S134-139.
10. WU D, HU M, HONG L *et al*. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2014;290:513-523.
11. VERCELLINI P, SOMGLIANA E, DAGUATI R *et al*. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol*, 2008;198:504.
12. SHENG J, ZHANG WY, ZHANG JP *et al*. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception*, 2009;79:189-193.
13. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update*, 2008;14:197-208.
14. FALK RJ, MULLIN BR. Exacerbation of adenomyosis symptomatology by estrogen-progestin therapy: a case report and histopathological observations. *Int J Fertil*, 1989;34:386-389.
15. LETHABY A, IRVINE G, CAMERON I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;23:CD001016.
16. MERVIEL P, LOURDEL E, SANGUIN S *et al*. Interest of selective progesterone receptor modulators in endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:524-528.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Tests génétiques et cancer : qui, quand, comment ?

RÉSUMÉ : La place des tests génétiques s'accroît d'année en année dans tous les domaines. Beaucoup de ces analyses ont quitté le monde de la recherche pour intégrer la pratique courante. La cancérologie, notamment gynécologique, en est un exemple frappant.

Les deux prédispositions principales, contribuant à l'augmentation des risques de cancer gynécologique, sont les mutations de *BRCA1* ou *BRCA2* (qui augmentent le risque de cancer du sein et de l'ovaire) et le syndrome de Lynch, associant principalement un risque de cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon. Dans de plus rares cas, d'autres gènes peuvent être impliqués (*TP53*...).

Il est important de bien identifier les patientes concernées, dans la mesure où la mise en évidence d'une prédisposition a des conséquences majeures sur la prise en charge familiale, mais désormais également sur certains traitements.



→ O. CARON

Département de Médecine
oncologique, Hôpital universitaire
Gustave-Roussy, Cancer Campus
Grand Paris, VILLEJUIF.

Il est primordial de bien distinguer de manière préliminaire les analyses du patrimoine génétique d'un individu – dites analyses constitutionnelles ou encore improprement germinales – de celles réalisées sur les tumeurs dites somatiques. Cet article n'abordera que les analyses constitutionnelles.

En 2014, près de 10 000 femmes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire ont réalisé une analyse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* et, en parallèle, 1 500 personnes ont été testées pour un gène du syndrome de Lynch [1]. Dans quel but ? Historiquement, l'identification d'une mutation permettait, pour le médecin, d'améliorer la connaissance des mécanismes de carcinogenèse et, pour le patient, de mieux comprendre les causes de survenue de son cancer. Très rapidement, cette information a permis de mieux évaluer les risques de cancer pour une personne et pour ses apparentés. D'une manière générale, l'observation de la pénétrance,

c'est-à-dire la probabilité de développer une maladie en étant porteur de la mutation, dans un grand nombre de familles, a conduit à des estimations de risque de cancer beaucoup plus fines qu'en l'absence de mutation. De même, dans la mesure où les prédispositions se transmettent généralement sur un mode autosomique dominant, leur identification dans une famille permet de savoir qui est à risque et qui ne l'est pas, à partir d'un test construit spécifiquement sur l'anomalie familiale identifiée au préalable.

Depuis quelques années, la présence d'une mutation constitutionnelle d'un gène permet l'adaptation du traitement en cours d'une personne porteuse. Par exemple, une procédure chirurgicale pourrait être modifiée en cas de mutation de *BRCA* ou de *TP53*, un traitement d'entretien par inhibiteur de PARP pourrait être mis en place chez une femme porteuse d'une mutation *BRCA* et présentant une rechute d'un cancer de l'ovaire [2].

Dans quelles situations les tests génétiques ont-ils leur place ?

Les mutations constitutionnelles des gènes *BRCA* ou du système MMR sont rares mais non exceptionnelles. On estime qu'en population générale, environ 1 personne sur 500 est porteuse d'une anomalie dans l'un de ces gènes. Jusqu'à présent, compte tenu de la lourdeur technologique de l'analyse des gènes, des critères assez restrictifs ont été mis en place.

Seule l'identification d'une mutation est pertinente. L'absence d'anomalie ne permet pas d'exclure la prédisposition. En effet, dans une famille aux antécédents évocateurs de prédisposition, ne pas trouver d'anomalie peut signifier :

- soit qu'il n'existe effectivement pas de prédisposition, auquel cas l'accumulation de cancers dans la famille n'est que fortuite ou en lien avec des facteurs environnementaux ;
- soit que le résultat est un faux négatif, car les techniques de détection ont leurs limites ;
- soit qu'il existe bel et bien une prédisposition mais dans un autre gène.

Le résultat "négatif" ne permet pas en conséquence d'éliminer tout risque. Globalement, deux éléments jouent sur la probabilité d'identifier une anomalie : un nombre inhabituel de cancer en lien avec l'anomalie suspectée et un âge inhabituellement jeune au moment du diagnostic.

Compte tenu du mode de transmission non systématique des prédispositions, commencer par un individu indemne divise par deux la probabilité de trouver une mutation. Dans la mesure où l'absence d'anomalie n'est pas informative, il est primordial de débiter les investigations chez un individu atteint d'un cancer.

1. Pour *BRCA1* ou *BRCA2*

L'indication peut être retenue en utilisant le score empirique d'Eisinger (**tableau I**), ou par les situations familiales suivantes [3] :

- 3 apparentées proches atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire, quel que soit l'âge ;
- 2 apparentés proches atteints de cancer, avec au moins 1 cas diagnostiqué avant 45 ans, ou avec au moins 1 cas de cancer de l'ovaire, ou avec 1 cas de cancer du sein masculin.

En l'absence d'antécédents familiaux :

- Une mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2* est identifiée dans environ 15 % des adénocarcinomes séreux de haut grade de l'ovaire [4]. Néanmoins, ce pourcentage diminue avec l'âge. À l'heure actuelle, il est consensuel de retenir l'indication systématique pour les cas diagnostiqués avant l'âge de 70 ans. Les adénocarcinomes mucineux ne rentrent pas dans cette indication.

- Pour les cancers du sein, il est important de considérer les résultats histologiques, notamment l'absence de récepteurs hormonaux (estrogènes et progestérone) et l'absence d'amplification somatique de *c-erbB2*. Plusieurs séries ont identifié une prévalence importante des mutations de *BRCA1* dans ces formes "triple négatives", de l'ordre de 10 % dans des séries récentes [5, 6]. L'indication d'analyse est consensuelle pour les cas de cancers du sein triple négatifs diagnostiqués avant l'âge de 50 ans, mais cette limite pourrait être étendue.

- Pour les cancers non triple négatifs sporadiques, la limite d'âge de 35 ans est habituellement retenue.

2. Pour une analyse des gènes MMR

Le syndrome de Lynch est une prédisposition qui associe risque de cancer digestif, essentiellement colique et, dans une moindre mesure, de l'endomètre et des ovaires. Il résulte de la mutation de l'un des gènes du système de réparation des mésappariements post-réplicatifs de l'ADN (ou MMR) : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2* [7].

L'indication d'analyse est justifiée en cas de déficience de ce système, objectivable par une instabilité des marqueurs microsatellites tumoraux (MSI) et/ou une extinction d'une ou de plusieurs protéines MMR. Ces tests dits de "précriblage" sont à demander

Situation	Poids
Mutation constitutionnelle de <i>BRCA</i> identifiée dans la famille.	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans.	4
Cancer du sein chez une femme de 30-40 ans.	3
Cancer du sein chez une femme de 40-50 ans.	2
Cancer du sein chez une femme de 50-70 ans.	1
Cancer du sein chez un homme.	4
Cancer de l'ovaire.	3

TABLEAU I : Indication de consultation de génétique (d'après Eisinger [3]). Additionner les poids respectifs dans un seul compartiment d'affiliation (branche paternelle ou maternelle). Il convient de comptabiliser uniquement des personnes ayant des gènes en commun (on ne peut comptabiliser dans un seul "score" une tante paternelle et une tante maternelle). Une personne atteinte de plusieurs cancers indépendants (en excluant les rechutes) est comptabilisée en ajoutant les "scores" de chaque cancer (en tenant compte s'il y a lieu des âges différents). Le score retenu en cas de plusieurs branches est le score le plus élevé. 5 et plus : excellente indication ; 3 et 4 : indication possible ; 2 et moins : utilité médicale faible.

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

systématiquement par le chirurgien, le pathologiste, ou l'oncologue pour toute tumeur du spectre du syndrome de Lynch diagnostiquée avant 60 ans : adénocarcinome de l'endomètre, adénocarcinome endométrioïde ou muqueux, ou à cellules claires de l'ovaire, ou cancer du côlon. En cas de précriblage positif, le patient doit être orienté vers un oncogénéticien. Il faut garder à l'esprit que toute tumeur MSI ne correspond pas forcément à un syndrome de Lynch.

Lorsque ces tests ne sont pas réalisables, une histoire familiale ou les antécédents personnels de la patiente compatibles avec les critères d'Amsterdam (**encadré 1**) doivent mener à la réalisation d'une consultation de génétique.

- Au moins 3 cas de cancers colorectaux ou cancers du spectre du syndrome de Lynch, (endomètre, ovaire, les voies excrétrices urinaires [bassin et urètre], l'estomac, l'intestin grêle et les voies biliaires).
- Chez des apparentés au premier degré.
- Sur au moins 2 générations successives.
- Dont au moins 1 cas diagnostiqué avant 50 ans.
- Une polypose adénomateuse familiale ayant été exclue.

ENCADRÉ 1 : Critères d'Amsterdam II préconisant l'orientation directe vers une consultation d'oncogénétique.

Souvent beaucoup moins connu, le syndrome de Lynch souffre à l'heure actuelle d'un sous-diagnostic. Cela est regrettable car son identification permet de diminuer considérablement les risques de cancer, notamment digestif, et qu'il peut aisément être dépisté par les tests de précriblage qu'il faut savoir demander.

3. Pour le gène TP53

Les situations familiales très évocatrices de syndrome de Li Fraumeni (LFS) peuvent être détectées par les cri-

I	Patient avec tumeur du spectre LFS, diagnostiquée avant l'âge de 46 ans : <ul style="list-style-type: none"> • Sarcome des tissus mous ou osseux. • Tumeur cérébrale. • Cancer du sein préménopausique. • Corticosurrénalome. • Leucémie. • Carcinome pulmonaire bronchioloalvéolaire. ET Au moins un apparenté au premier ou second degré avec tumeur du spectre LFS diagnostiqué avant 56 ans (hormis cancer du sein si cas index atteint de cancer du sein).
OU	
II	Patient avec tumeurs multiples dont deux appartiennent au spectre LFS (cancers du sein multiples exclus), au moins une étant diagnostiquée avant l'âge de 46 ans .
OU	
III	Patient avec cancer du sein < 31 ans, ou corticosurrénalome, ou tumeur des plexus choroïdes, quelle que soit l'histoire familiale.

ENCADRÉ 2 : Critères de Chompret, Li Fraumeni Syndrome (LFS).

tères de Chompret (**encadré 2**). Ils comportent désormais la situation de cancer du sein très jeune, diagnostiqué avant 31 ans, sans antécédents familiaux. Dans ce cas, la probabilité de trouver une mutation est entre 5 et 10 % [8].

Quelle est la marche à suivre ?

La prescription d'un test constitutionnel répond à un cadre légal extrêmement précis. Surtout, une information préalable et extensive doit être donnée à la patiente afin d'éclairer son consentement, qui doit être écrit et signé à la fin de la consultation ou après respect d'un délai de réflexion. L'information doit porter notamment sur les éléments de **l'encadré 3**.

La loi rajoute que, à la consultation durant laquelle le test est proposé, la personne est notamment informée des "conséquences en cas de réalisation ou de non-réalisation de l'examen pour elle et pour sa famille. Une information particulière doit être donnée sur le caractère familial des maladies génétiques et des risques pour la famille

- Le "cadre de l'examen" (ici, conseil génétique et impact thérapeutique).
- Les spécificités de la mutation recherchée (risques de cancers associés, seconds cancers).
- Les possibilités de prévention, de traitement, de diagnostic prénatal, des limites des examens génétiques (limite des techniques des connaissances et risque de n'obtenir aucun résultat ; un résultat sans anomalie ne permettrait pas d'exclure formellement une prédisposition).
- Le risque éventuel d'identification de caractéristiques génétiques sans relation directe avec la prescription.
- La liberté et le droit de chacun de recourir ou non à l'examen et d'en connaître ou non les résultats.
- Les modalités de communication du résultat, y compris les délais probables.
- Les conséquences familiales du résultat de l'examen génétique et l'information de la parentèle.

ENCADRÉ 3 : Information préalable à tout test de génétique constitutionnel.

si la patiente garde le silence sur ses propres résultats" [9]. Cette information exhaustive est chronophage, et est idéalement fournie par le médecin généticien lors de la consultation. Un annuaire des consultations de

POINTS FORTS

- ➔ Les tests génétiques contribuent à la prise en charge des personnes atteintes de cancer gynécologiques et de leur famille.
- ➔ Les nouvelles indications d'analyse *BRCA1* et *BRCA2* sont : cancer de l'ovaire séreux de haut grade avant 70 ans, cancer du sein triple négatif avant 50 ans, quelle que soit l'histoire familiale.
- ➔ La présence d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* peut, dans certains cas, orienter la patiente vers les inhibiteurs de PARP.
- ➔ Pour le sous-diagnostic du syndrome de Lynch, il faut demander les tests de précriblage lors du diagnostic du cancer de l'endomètre.

génétiq ue est accessible sur le site de l'Institut national du cancer [10].

Les analyses constitutionnelles nécessitent une prise de sang ou un prélèvement de salive. L'analyse des gènes prescrits est effectuée par l'un des 16 laboratoires agréés.

En cas d'identification d'une mutation, des tests ciblés peuvent être proposés aux apparentés, indemnes ou non de cancer : seuls les individus porteurs partageront le risque et se verront proposer une prise en charge adaptée au risque. Les non-porteurs seront rassurés. En l'absence d'anomalie, la prédisposition n'est pas exclue, il n'y aura pas de tests génétiques disponibles pour les apparentés, et une surveillance adaptée au cas par cas sera préconisée chez les apparentés les plus proches sur le plan généalogique.

Quels tests supplémentaires en l'absence d'anomalie de *BRCA1* ou *BRCA2* ?

En 2014, une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* n'était identifiée que dans 10 % des situations évocatrices, laissant suspecter l'implication d'autres gènes.

Un effort international sur le gène *PALB2* a permis de rassembler des

informations cliniques et familiales de 154 familles (soit 362 apparentés) dans lesquelles une mutation tronquante ségrégeait [11]. Le risque absolu de cancer du sein à 70 ans pour les porteuses d'une mutation a été estimé à 35 % (IC 95 % [26;46]), risque comparable à celui des porteuses de mutation dans le gène *BRCA2* (45 %, IC 95 % [31;56]) [12]. Cependant, des variations de ce risque ont été observées en fonction de l'histoire familiale, suggérant l'existence de facteurs modificateurs. Le Groupe Génétique et Cancer (GGC) d'Unicancer, qui fédère l'ensemble des consultations et des laboratoires, a récemment classé ce gène comme conférant un très haut risque de cancer du sein, justifiant pour cet organe une prise en charge similaire à celle d'une mutation *BRCA*. Le risque de cancer de l'ovaire n'est pas établi. Les indications d'analyse seraient similaires à celles de *BRCA* en cas de cancer du sein. L'implémentation de ce test par les 16 laboratoires du réseau est actuellement en cours.

De plus en plus de laboratoires académiques ou commerciaux proposent des analyses de multiples gènes supplémentaires. S'il est exact qu'une association statistique entre leur altération et le développement du cancer du sein a été statistiquement prouvée, leur validité et leur utilité cliniques restent à démontrer. Ces dernières reposent sur l'esti-

mation de la pénétrance et du spectre des mutations, à l'heure actuelle encore beaucoup trop imprécis ou biaisés par la sélection des populations étudiées. En raison de la trop faible valeur prédictive positive ou négative des mutations de ces gènes, leur utilisation en pratique courante n'est pas recommandée pour le moment [13]. Cela est susceptible d'évoluer rapidement, en fonction de l'évolution des connaissances.

Au total, les tests génétiques constitutionnels, dans le cadre des cancers gynécologiques, sont et doivent être intégrés dans la prise en charge des patientes. Les indications d'analyses évoluent continuellement, tout comme les conséquences de l'identification d'une mutation. Afin de respecter le contexte réglementaire et notamment l'information préalable au test, le recours à la consultation de génétique est fortement recommandé. La connaissance d'une prédisposition permet d'adapter la prise en charge à la fois de la patiente elle-même et de ses apparentés. Celle-ci ne peut s'appuyer que sur des éléments de risques bien établis, ce qui limite pour l'instant la pratique courante à quelques gènes, dont le nombre devrait s'étoffer dans un avenir proche.

Bibliographie

1. INCa. <http://www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/749-synthese-de-lactivite-doncogenetique-2012-consultations-et-laboratoires>.
2. LEDERMANN J *et al*. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:1382-1392.
3. EISINGER F *et al*. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer*, 2004;91:219-237.
4. ALSOP K *et al*. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2012;30:2654-2663.
5. WANG C *et al*. Prevalence of BRCA1 mutations and responses to neoadjuvant chemotherapy among BRCA1 carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*, 2015;26:523-528.

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

6. WONG-BROWN MW *et al.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2015;150:71-80.
7. VASEN HF *et al.* Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*, 2013;62:812-823.
8. BOUGEARD G *et al.* Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*, 2015;33:2345-2352.
9. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. 2013.
10. Cancer, I.N.d. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>.
11. ANTONIOU AC *et al.* Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*, 2014;371:497-506.
12. ANTONIOU A *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 2003;72:1117-1130.
13. EASTON DF *et al.* Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*, 2015;372:2243-2257.

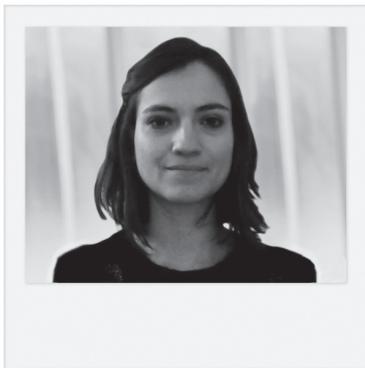
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Expulsion d'un gros fibrome nécrosé : signe de réussite de l'embolisation ?

RÉSUMÉ : L'embolisation des artères utérines est un traitement micro-invasif des fibromes utérins symptomatiques. Nous décrivons ici le cas d'une patiente de 39 ans ayant expulsé par voie transcervicale un gros fibrome sous-muqueux, avec une régression totale des symptômes cliniques plus de 45 jours après une embolisation des artères utérines.

Cette technique, peu douloureuse, préserve l'utérus et nécessite une courte durée d'hospitalisation. Elle peut être réalisée seule ou avant chirurgie pour diminuer le risque hémorragique.

D'après l'analyse de la littérature, son application aux fibromes de grande taille n'engendre pas plus de complications. L'expulsion transcervicale est plus fréquente pour les fibromes sous-muqueux de grande taille. Ce traitement doit être particulièrement proposé à des patientes réticentes à la chirurgie ou en cas de contre-indication à celle-ci.



→ J. NEVEUX¹, M.-P. DEBORD¹,
F. COTTON²

¹Service de Gynécologie-Obstétrique,
CHU Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon,
PIERRE-BÉNITE.

²Service de Radiologie, CHU Lyon-Sud,
Hospices Civils de Lyon,
PIERRE-BÉNITE.

L'embolisation des artères utérines a été introduite par Ravina *et al.* [1] en 1995 afin de réduire les pertes sanguines lors de la myomectomie. Depuis, ce traitement est une alternative aux traitements chirurgicaux des fibromes utérins symptomatiques (métrorragie, dysménorrhée, syndrome de masse). Mais qu'en est-il de son application aux fibromes utérins sous-muqueux de grande taille ? Nous reportons ici le cas d'une patiente ayant bénéficié d'une embolisation des artères utérines dans le cadre d'un fibrome utérin de grande taille symptomatique.

Observation

Une patiente de 39 ans, multipare, sans antécédent personnel ni familial particulier (si ce n'est une mère aux antécédents de fibromes utérins), consulte pour un utérus fibromateux avec un syndrome de compression pelvienne

associant une pesanteur pelvienne, une dysurie, ainsi qu'une incontinence urinaire d'effort et des infections urinaires à répétition. Elle ne présente pas de ménométrorragies, mais des cycles réguliers de 28 jours.

La patiente n'a aucun désir de grossesse, mais est formellement opposée à toute chirurgie. Une première IRM pelvienne retrouve un volumineux fibrome interstitiel du fond utérin de 11 x 10 x 11 cm, soit un volume de 633,19 cm³. Un traitement médical est débuté par ulipristal acétate durant 3 mois. À l'issue de celui-ci, l'IRM de réévaluation retrouve une augmentation de la taille du fibrome, mesurant désormais 15 cm de grand axe crânio-caudal, 10 cm d'axe antéropostérieur et 12 cm de largeur, soit un volume de 941,94 cm³. Celui-ci a un aspect encapsulé et fortement vascularisé avec une distribution artérielle normale des artères utérines. La patiente est toujours déterminée à n'avoir aucune chirurgie. Son dossier est alors présenté au radio-

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie



Fig. 1 : IRM pelvienne coupes sagittales. (A) T1 SPIR avant embolisation, volumineux fibrome utérin de 15 × 10 × 12 cm fortement vascularisé avec compression vésicale et rectale ainsi que voussure abdominale; (B) T1 fibrome nécrosé (hyposignal témoin de la nécrose) en cours d'évacuation à J40 post-embolisation. Le col est ouvert (flèche); (C) Évacuation complète du fibrome nécrosé et disparition de toute compression pelvienne. Myomètre normalement rehaussé après injection.

logue interventionnel pour discuter d'une éventuelle embolisation des artères utérines (**fig. 1A**).

Les 3 mois suivants, la patiente est mise sous analogue de la GnRH sans effet assez satisfaisant sur la taille du fibrome, avec une dernière IRM visualisant un fibrome de 14 × 11 × 10 cm (805,88 cm³). Par la suite, une embolisation des artères utérines est donc réalisée sous sédation et anesthésie locale. L'occlusion des artères utérines est obtenue grâce à des microsphères de 700 µm (7 ampoules de 2 mL) par abord transfémoral droit. L'analgésie postopératoire est contrôlée par PCA de morphine, son EVA (échelle visuelle analogique) en salle de réveil se chiffre à 3/10. Les suites précoces sont simples et la patiente rentre à son domicile après une surveillance hospitalière de 24 heures.

À 20 jours de l'embolisation des artères utérines, une hyperthermie, associée à des métrorragies nauséabondes et des douleurs pelviennes, apparaît et motive une consultation aux urgences gynécologiques. Son EVA est à 3/10. L'échographie endovaginale et la biologie réalisées sont en faveur d'une nécrobiose aseptique du fibrome (syndrome inflammatoire modéré avec une CRP à 73 mg/L et des leucocytes à 10 g/L, ainsi qu'un aspect échographique de nécrose avec un centre hyperéchogène et une cocarde hypoéchogène en périphérie du fibrome). Une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique est débutée pour une durée de 10 jours. Le contrôle à 48 heures montre une amélioration clinique, avec une EVA à 0/10, mais une majoration du syndrome inflammatoire biologique (CRP à 200 mg/L et hyperleucocytose à 13 g/L).

À 40 jours de l'embolisation des artères utérines, la patiente consulte de nouveau pour une récurrence de ce tableau clinique avec, en plus, une masse tissu-

laire pâle et nécrotique accouchée par le col utérin visible au spéculum. L'IRM réalisée en urgence permet d'éliminer une nécrose du myomètre et une formation abcédée. Celle-ci retrouve une nécrose complète du fibrome avec une réduction d'environ 30 % de son volume (9 cm de grand axe). Le col utérin est, lui, élargi avec une évacuation en cours du fibrome. Devant un sepsis débutant, une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique et métronidazole *per os* ainsi que métronidazole (voie vaginale) est débutée pour 10 jours. Le contrôle à 48 heures montre l'avancement de l'évacuation du fibrome par le col avec une exérèse indolore de tissus de 4 cm sans aucun saignement actif. L'examen anatomopathologique conclut à un léiomyofibrome en nécrobiose, sans aucun signe de malignité. Le prélèvement vaginal retrouve un *Enterococcus faecium* (**fig. 1B**).

Au final, l'évacuation complète du fibrome nécrosé a lieu au domicile de la patiente, à plus de 45 jours de l'embolisation. Une IRM de contrôle est réalisée 3 mois après l'embolisation et confirme l'évacuation du fibrome nécrosé avec un col utérin fermé et une disparition de tout effet de masse. Un fibrome corporel interstitiel de 4 cm résiduel ou dissimulé par l'ancien fibrome est retrouvé. Dans les suites, la patiente remarque une régression complète de tous ses symptômes cliniques (**fig. 1C**).

Discussion

Les fibromes utérins sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes chez la femme en âge de procréer. Leur incidence réelle est sous-estimée entre 20 % et 40 % [2], car elle ne tient compte que des fibromes symptomatiques [3]. Ceux-ci sont responsables de ménorragies, de dysménorrhées, de pesanteur pelvienne, voire de compression d'organes de voisinage. Le fibrome de grande taille est défini par Bérczi

et al. [4] et Katsumori *et al.* [5] comme une tumeur de plus de 10 cm de grand axe, ou par un volume utérin supérieur à 780 cm³ selon Prollius *et al.* [6].

Ces dernières années, l'embolisation des artères utérines, méthode peu invasive, a été utilisée pour traiter les fibromes symptomatiques. Elle permet un arrêt des ménorragies corrigeant ainsi une anémie sévère [2] et une diminution du volume des fibromes de 52 % à 67,3 % [7, 8]. C'est une technique peu douloureuse, qui préserve l'utérus, nécessite une courte hospitalisation et offre une meilleure récupération physique [9, 10]. Son taux d'échec est faible – de 0,5 % à 2,5 % [7, 10] – en raison de variantes anatomiques ou de spasmes de l'artère utérine. Le risque de récurrence est de 5 % à 10 % 2 ans après l'embolisation en raison d'une dévascularisation incomplète du fibrome [8].

L'embolisation est réalisée avant une ou plusieurs myomectomies et permet une diminution des pertes sanguines, une réduction du temps opératoire et du séjour hospitalier, ainsi qu'une diminution des complications [11]. Elle est également réalisée avant une hystérectomie pour utérus fibromateux, permettant ainsi une diminution du risque hémorragique et facilitant le geste opératoire [12]. Son coût est inférieur à celui de l'hystérectomie par voie haute ou par voie basse, et ce même en cas de procédures itératives [10].

L'embolisation a été largement décrite comme sûre et efficace dans le traitement unique des fibromes symptomatiques. Elle est proposée aux femmes refusant la chirurgie [8]. Elle permet une amélioration des symptômes, avec un taux de satisfaction de 85,68 % des patientes incluses dans le registre FIBROID évaluant leur devenir 3 ans après une embolisation [13]. Les analogues de la GnRH peuvent être utilisés avant une embolisation afin de réduire la taille du fibrome. Dans une étude

POINTS FORTS

- ➔ L'embolisation des artères utérines pour fibrome de gros volume est possible comme traitement unique.
- ➔ L'utilisation des analogues de la GnRH avant l'embolisation n'augmente pas son efficacité.
- ➔ Même en cas de gros fibrome, elle n'entraîne pas plus de complications mineures ou majeures. L'expulsion transcervicale d'un gros fibrome sous-muqueux est possible.

rétrospective, Kim *et al.* [14] ont constaté une diminution significative de la taille du fibrome prédominant de 56,5 % dans le groupe analogues *versus* 50,8 % dans le groupe contrôle. Les analogues de la GnRH tendent à diminuer la taille des artères utérines et à les rendre plus spastiques. Ils n'augmentent pas l'efficacité de l'embolisation des artères utérines. En outre, comme dans notre cas clinique, l'effet *flare-up* observé après l'utilisation des agonistes de la GnRH reste non négligeable et doit être pris en compte [15].

Qu'en est-il de l'embolisation des artères utérines pour des fibromes de grande taille ?

>>> L'étude prospective de Katsumori *et al.* [5], comparant l'embolisation pour 47 patientes présentant un fibrome mesurant entre 10 et 19 cm et 105 patientes avec un fibrome de moins de 9,5 cm, montre un temps de procédure majoré pour les gros fibromes (55,3 ± 15,8 minutes *versus* 46,6 ± 14,3 minutes ; p = 0,001), un recours à la morphine presque identique (20,5 ± 3,5 mg *versus* 21,4 ± 4,7 mg ; p = 0,26) et une durée d'hospitalisation similaire (4,0 ± 1,6 jours *versus* 3,8 ± 0,8 jours ; p = 0,391).

>>> Nasser *et al.* [16], dans une étude prospective menée sur 26 patientes présentant un volume utérin supérieur à 1 000 cm³, concluent à une réussite de 100 % de l'embolisation et retrouvent une réduction de 42,9 % du volume

utérin à 6 mois, avec une amélioration clinique constatée dans 96 % des cas. La principale limite de leur étude est que seules 15 patientes sur 26 ont eu une IRM à 6 mois.

>>> Katsumori *et al.* [5] retrouvent à 4 mois une diminution de la taille du fibrome de plus de 10 cm de 49,9 ± 17,3 % *versus* 56,2 ± 20,7 % pour le fibrome inférieur à 10 cm. Cette dernière persiste à 1 an avec un taux de réduction de 63,6 ± 20,5 % pour le gros fibrome *versus* 68,6 ± 20,5 % pour le petit (p = 0,29).

>>> L'étude prospective de Prollius *et al.* [6], comparant l'embolisation pour des volumes utérins supérieurs à 780 cm³ (n = 12) à des volumes utérins inférieurs à 780 cm³ (n = 49), montre une réduction similaire des dysménorrhées, des ménorragies et du syndrome compressif à 1 an. Les auteurs précisent que 33,3 % des patientes ayant un volume utérin supérieur à 780 cm³ le conservent 1 an après.

>>> Selon Katsumori *et al.* [5], Prollius *et al.* [6], l'embolisation réalisée pour des fibromes de grande taille ne retrouve pas plus de complications mineures (fièvre, aménorrhée temporaire, dysménorrhée, infection aspécifique) ou majeures (expulsion de fibrome, sepsis, myomectomie ou hystérectomie en urgence) que celle appliquée aux fibromes de moins de 10 cm.

>>> Bérczi *et al.* [4] observent, quant

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

à eux, un taux de syndrome fébrile plus important (13,9 % *versus* 5,0 % ; $p = 0,0063$) et un taux d'infection aspécifique plus élevé (2,8 % *versus* 0,8 % ; $p = 0,354$) dans le groupe embolisation de gros fibrome. Leur taux de myomectomies (2,8 % *versus* 0,4 % ; $p = 0,009$) ou d'hystérectomies (5,6 % *versus* 0,8 % ; $p = 0,253$) réalisées en urgence est supérieur dans le groupe embolisation de gros fibrome.

>>> Godfrey et Zbella [17] rapportent un cas de nécrose utérine 2 mois après une embolisation réalisée pour un fibrome mesurant $17 \times 15,8 \times 13$ cm et nécessitant une hystérectomie en urgence. Également, Aungst *et al.* [18] décrivent une hystérectomie réalisée en urgence pour un choc septique survenu 2 mois après une embolisation effectuée pour un fibrome de 12 cm. Le taux d'hystérectomie ne représenterait que 1 % des embolisations [18].

>>> Comme reporté dans notre cas clinique, l'expulsion transcervicale du fibrome utérin nécrosé après embolisation est plus fréquente dans l'étude de Bérczi *et al.* [4] pour les fibromes de plus de 10 cm (2,8 % *versus* 1,7 % ; $p = 0,519$). Celle-ci peut survenir entre 15 jours et 3 mois [17, 19]. Laverge *et al.* [19] ont décrit l'expulsion secondaire de trois fibromes 10, 11 et 13 semaines après une embolisation. Tomislav *et al.* [2] ont un taux d'expulsion de fibromes de 1 % pour 157 embolisations réalisées pour des volumes utérins moyens de 860 cm^3 .

Avant tout, une information claire quant

aux possibles complications, au taux de réussite et au risque potentiel de réintervention doit être donnée aux patientes [6, 9]. Cette prise en charge nécessite une étroite collaboration entre gynécologue et radiologue [9] pour la sélection des patientes [8], ainsi qu'un suivi pluridisciplinaire post-embolisation.

Conclusion

Les fibromes symptomatiques de grande taille ne doivent pas être considérés comme une contre-indication au traitement par embolisation des artères utérines et n'engendrent pas plus de complications que les fibromes de petite taille [4-6, 16]. Ce traitement doit être particulièrement considéré chez des patientes réticentes à la chirurgie ou pour lesquelles la chirurgie est contre-indiquée [17].

Bibliographie

1. RAVINA JH *et al.* Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*, 1995;346:671-672.
2. TOMISLAV S *et al.* Uterine artery embolization as nonsurgical treatment of uterine myomas. *ISRN Obstet Gynecol*, 2011;2011:489281.
3. RONGIÈRES C. Epidemiology of uterine fibroma: risk factors and frequency. Impact on public health. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1999; 28:701-706.
4. BÉRCZI V *et al.* Safety and Effectiveness of UFE in Fibroids Larger than 10 cm. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015;38:1152-1156.
5. KATSUMORI T *et al.* Is a large fibroid a high-risk factor for uterine artery embolization? *AJR Am J Roentgenol*, 2003;181:1309-1314.
6. PROLLIUS A *et al.* Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: the effect of the large uterus on outcome. *BJOG*, 2004;111:239-242.
7. FIROUZIAN K *et al.* M. Uterine artery emboliza-

tion in 101 cases of uterine fibroids: do size, location, and number of fibroids affect therapeutic success and complications? *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008;31:521-526.

8. LE DREF O *et al.* Uterine fibroids. Embolization: state-of-the-art. *Gynecol Obstet Fertil*, 2004;32:1057-1063.
9. MARA M *et al.* Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons. *Int J Womens Health*, 2014;6:623-629.
10. WU O *et al.* Uterine artery embolisation or hysterectomy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: a cost-utility analysis of the HOPEFUL study. *BJOG*, 2007;114:1352-1362.
11. ÜSTÜNSÖZ B *et al.* Is uterine artery embolization prior to myomectomy for giant fibroids helpful? *Diagn Interv Radiol*, 2007;13:210-212.
12. DJELMIS J *et al.* Giant uterine leiomyoma devascularized by embolization prior to surgical removal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001;99:278-280.
13. Goodwin SC *et al.* Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol*, 2008;111:22-33.
14. KIM MD *et al.* Uterine artery embolization of large fibroids: comparative study of procedure with and without pretreatment gonadotropin-releasing hormone agonists. *AJR Am J Roentgenol*, 2012;199:441-446.
15. YU KJ *et al.* Spontaneous expulsion of a uterine submucosal leiomyoma after administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001;96:223-225.
16. NASSER F *et al.* Uterine fibroid embolization in women with giant fibroids. *Rev Bras Gynecol Obstet*, 2010;32:530-535.
17. GODFREY CD *et al.* Uterine necrosis after uterine artery embolization for leiomyoma. *Obstet Gynecol*, 2001;98(5 Pt 2):950-952.
18. AUNGST M *et al.* Necrotic leiomyoma and gram-negative sepsis eight weeks after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol*, 2004;104(5 Pt 2):1161-1164.
19. LAVERGE F *et al.* Spontaneous expulsion of three large fibroids after uterine artery embolization. *Fertil Steril*, 2003;80:450-452.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Prophylaxie avant césarienne par cathéters intra-artériels à ballonnet en cas de suspicion de placenta *accreta* : un essai randomisé contrôlé.

SALIM R, CHULSKI A, ROMANO S *et al.* Precesarean prophylactic balloon catheters for suspected placenta accrete. *Obstet Gynecol*, 2015; 26:1022-1028.

Les anomalies d'adhérence placentaire de type placenta *accreta* représentent une complication sévère de la grossesse pouvant s'associer à des hémorragies du *post-partum* engageant le pronostic vital. En effet, la morbidité et la mortalité maternelles rapportées, en cas de placenta *accreta*, approchent les 60 % et 7 %, respectivement. Les antécédents de césarienne ou de geste endo-utérin représentent le principal facteur de risque de placenta *accreta*. Ainsi, cette complication devient de plus en plus fréquente, essentiellement du fait de l'augmentation du taux de césariennes durant les 50 dernières années.

Le diagnostic prénatal des anomalies d'insertion placentaire est associé à une amélioration du pronostic maternel. La radiologie interventionnelle fait aujourd'hui partie de l'équipe multidisciplinaire nécessaire à la prise en charge des placentas *accreta*. En effet, plusieurs équipes proposent la mise en place préopératoire de ballonnets au niveau de l'artère iliaque interne ou d'autres artères vascularisant l'utérus afin de diminuer le saignement peropératoire. L'essentiel de la littérature évaluant les bénéfices d'une telle stratégie repose sur des cas rapportés et des séries rétrospectives dont les résultats restent assez discordants. En outre, des effets secondaires de ce type de procédure ont été rapportés dans 15 % des cas.

L'objectif de cet essai randomisé est d'évaluer le retentissement maternel en termes de volume sanguin transfusé et de pertes sanguines en cas de suspicion de placenta *accreta*, avec ou sans mise en place prophylactique de ballonnets endovasculaires.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'un essai randomisé unicentrique réalisé à l'hôpital universitaire d'Afula (Israël), où les patientes étaient adressées pour échographie de référence en cas de facteurs de risque de placenta *accreta*. Les patientes étaient éligibles en cas de forte suspicion sur des critères échographiques uniformes. Les critères d'exclusion étaient les troubles de l'hémostase connus et les césariennes en urgence avant inclusion. La césarienne était prévue vers 37 semaines d'aménorrhée après corticothérapie anténatale. Une hystérectomie per-césarienne était proposée aux patientes participantes.

Le traitement conservateur était envisagé pour les patientes ayant un désir de grossesse ultérieure si l'hémodynamique peropératoire le permettait.

Les cathéters étaient mis en place dans la branche antérieure de l'artère iliaque interne, sous anesthésie locale, le matin même de la césarienne. Les ballonnets étaient gonflés en peropératoire après clampage du cordon ombilical. L'ablation des cathéters se faisait habituellement 12 heures après la césarienne en salle de radiologie interventionnelle. Une embolisation sélective était pratiquée à ce moment en cas de traitement conservateur ou d'extravasation.

En dehors de la mise en place des cathéters, la prise en charge des patientes dans les bras contrôle et intervention était identique. Les patientes bénéficiaient d'une cystoscopie avec mise en place de sondes urétérales en préopératoire. La laparotomie était pratiquée par une incision de Pfannenstiel et l'hystérotomie était transversale fundique.

Le placenta *accreta* était confirmé par les constatations peropératoires, par examen anatomopathologique et/ou par examen échographique en cas de traitement conservateur. Le critère de jugement principal était le nombre de culots globulaires (CG) transfusés. Les critères secondaires incluaient les pertes sanguines estimées et calculées (par la formule de Mercuriali et Nadler), le temps opératoire, les complications chirurgicales et radio-interventionnelles, la durée du séjour et le devenir néonatal. Le nombre de sujets nécessaire pour observer une diminution de 3 CG transfusés dans le groupe intervention, avec une puissance de 90 %, était estimé à 12 patientes dans chaque bras en cas de placenta *accreta* confirmé.

Résultats

Entre janvier 2009 et mars 2015, 29 patientes étaient éligibles à une randomisation et 27 y avaient consenti (13 dans le bras intervention et 14 dans le bras contrôle). Les caractéristiques démographiques et obstétricales étaient similaires dans les deux groupes. Le diagnostic de placenta *accreta* était confirmé dans 12 cas (92,3 %) dans le groupe intervention et dans 12 (85,7 %) dans le groupe contrôle ($p = 0,99$). Une césarienne subtotale a été pratiquée pour 6 patientes (46,2 %) dans le groupe intervention et pour 7 (50 %) dans le groupe contrôle ($p = 0,84$).

Le nombre moyen de CG transfusés était de 5,2 ($\pm 6,2$) dans le groupe intervention contre 4,1 ($\pm 3,8$) dans le groupe contrôle ($p = 0,9$). Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes en termes de saignement estimé ou calculé, de

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

complications per- ou postopératoires. Les pertes sanguines calculées étaient environ 3 fois plus importantes que celles estimées en peropératoire (**tableau I**). Des complications mineures potentiellement en rapport avec la mise en place des cathéters étaient retrouvées dans 15 % des cas. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes lors d'une analyse secondaire n'incluant que les cas de placenta *accreta* avéré. De même, aucune différence

significative n'a été retrouvée en analysant les sous-groupes "traitement conservateur" et "hystérectomie".

Discussion

Les résultats de cette étude sont limités par son effectif réduit et le fait que le diagnostic de placenta *accreta* n'ait pas été

Critère	Groupe intervention	Groupe contrôle	P	RR (IC 95 %)
CG transfusé	5,2 ± 6,2 (3,0; 0,0-23,0)	4,1 ± 3,8 (2,5; 0,0-11,0)	0,90	
PFC transfusé	2,8 ± 5,4 (0,0; 0,0-19,0)	1,7 ± 2,7 (0,0; 0,0-8,0)	0,84	
CG et PFC transfusés	8,0 ± 11,6 (3,0; 0,0-42,0)	5,9 ± 6,3 (2,5; 0,0-19,0)	0,88	
CP transfusé	0,5 ± 1,7 (0,0; 0,0-6,0)	0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0-0,0)	0,33	
Cryoprécipité transfusé	0,8 ± 2,8 (0,0; 0,0-10,0)	0,7 ± 2,7 (0,0; 0,0-10,0)	0,99	
Toute transfusion	11 (84,6)	12 (85,7)	0,99	0,96 (0,33-2,75)
Transfusion > 5 CG	4 (30,8)	4 (28,6)	0,99	1,05 (0,47-2,38)
Pertes sanguines estimées (mL)	1,600 ± 994 (1,500; 800-4,500)	1,614 ± 727 (1,500; 600-3,500)	0,56	
Pertes sanguines calculées (mL)	1,732 ± 1,768 (1,245; 432-6,622)	1,648 ± 1,202 (1,108; 283-4,006)	0,72	
Pertes sanguines estimées > 2,5 mL	7 (53,9)	9 (64,3)	0,58	0,81 (0,37-1,76)
Baisse d'hémoglobine (g/dL)	2,2 ± 1,4 (1,9; 0,1-4,9)	3,6 ± 1,9 (3,7; 0,7-7,2)	0,07	
Baisse d'hématocrite %	6,7 ± 3,6 (6,5; 2,0-14,6)	10,1 ± 5,9 (10,7; 1,3-20,3)	0,11	
Baisse des plaquettes (1000/μL)	53 ± 47 (39,0-140)	78 ± 70 (51;0-193)	0,40	
Plaquettes < 150 G en postopératoire	4 (30,8)	6 (42,9)	0,69	0,76 (0,31-1,82)
INR > 1,2	6 (46,2)	3 (21,4)	0,24	1,83 (0,68-4,96)
Hystérectomie	6 (46,2)	7 (50,0)	0,84	0,92 (0,42-2,03)
Aucune complication chirurgicale	11 (84,6)	11 (78,6)		
Lésion vésicale	2 (15,4)	2 (14,3)		
Lésion urétérale	0 (0,0)	0 (0,0)		
Lésion intestinale séreuse	0 (0,0)	1 (7,1)		
Plaie intestinale	0 (0,0)	0 (0,0)		
Pas de placenta <i>in situ</i>	1 (7,7)	2 (14,3)		
Moins d'un cotylédon <i>in situ</i>	3 (23,1)	3 (21,4)		
Plus d'un cotylédon <i>in situ</i>	3 (23,1)	2 (14,3)		
Temps opératoire (min)	84,8 ± 41,9 (74; 35-168)	84,4 ± 37,9 (79,5; 32-144)	0,94	

TABLEAU I : Résultats peropératoires.

Une nouvelle contraception orale adaptée à la vie d'une femme



seasonique®

lévonorgestrel/éthynylestradiol, 150 µg/30 µg

éthynylestradiol, 10 µg

Comprimé pelliculé

cycle prolongé avec

4 épisodes menstruels
programmés par an⁽¹⁾

Contraception orale

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation. (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP).

L'influence de Seasonique® sur la survenue de ces événements thromboemboliques veineux comparativement aux autres CHC contenant du lévonorgestrel est inconnue⁽¹⁾.

Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre visiteur médical, en appelant le service d'information médicale au 0800 51 34 11, en écrivant à infomed.teva@tevafrance.com, sur le site www.teva-france.fr, ou sur le site www.ansm.sante.fr.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Pour une information complète, se reporter au RCP de Seasonique® disponible sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Seasonique® en vigueur

janvier

février

mars

avril

mai

juin

juillet

août

septembre

octobre

novembre

décembre

janvier

SEAS-2015-06-081 - 15/07/64977368/PM/003

Teva Santé

100-110 Esplanade du Général de Gaulle
92931 Paris La Défense Cedex

RCS : 401 972 476

santé de la femme

TEVA
laboratoires