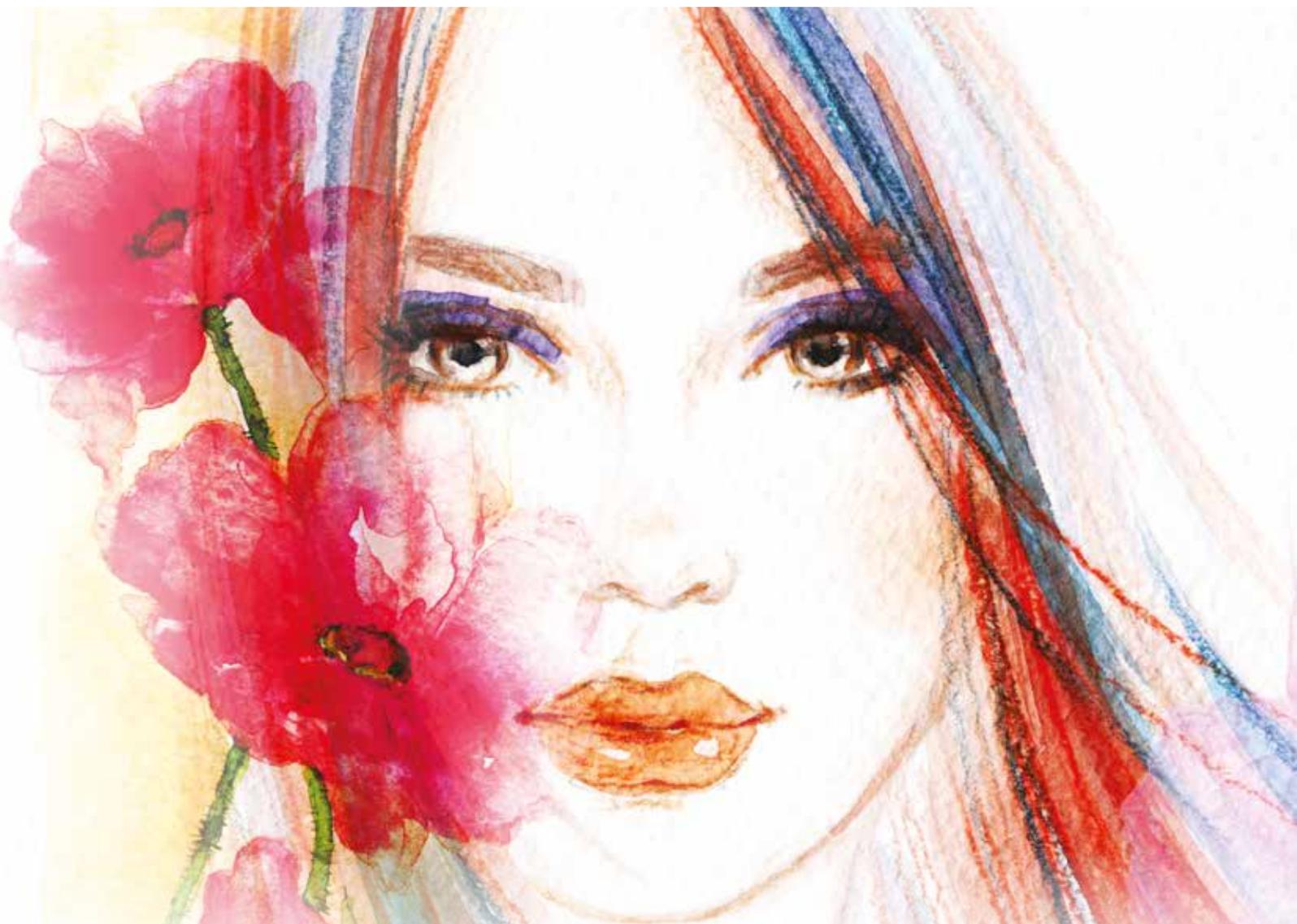


réalités

■ Bimestriel
Juin 2017

n° 187

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE



Distilbène: deuxième et troisième générations

Césarienne et VIH

La maladie de Verneuil en gynécologie

DIU chez la nullipare

Comment interpréter un spermogramme ?

réalités

EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

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, J. Laurain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTISTE

D. Plaisance

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 : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 2^e trimestre 2017

Sommaire

Juin 2017

n° 187



GYNÉCOLOGIE

- 3 Distillène: deuxième et troisième générations**
S. Epelboin, E. Devouche,
M. Tournaire

OBSTÉTRIQUE

- 16 Césarienne et VIH**
C. Borie-Moutafoff

DERMATOLOGIE

- 21 La maladie de Verneuil en gynécologie**
C. Girard

CONTRACEPTION

- 28 DIU chez la nullipare**
M. Lambert

FERTILITÉ

- 34 Comment interpréter un spermogramme ?**
J. Pfeffer, J.-P. Taar, I. Heilikman, F. Farjon

Un bulletin d'abonnement
est en page 15.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com

Gynécologie

Distilbène : deuxième et troisième générations

RÉSUMÉ : Le Distilbène, ou DES, fut prescrit à plusieurs millions de femmes enceintes (génération 1) dans le monde dès la fin des années 1940 et pendant 30 ans, dont environ 200 000 femmes en France, jusqu'à son interdiction en 1977.

Les conséquences de l'exposition *in utero* au DES ont été dominées, outre la crainte de survenue rare et dramatique d'adénocarcinome à cellules claires (ACC), par les drames de l'infertilité et des accidents obstétricaux pour les femmes exposées de la génération 2, eux-mêmes générateurs d'une fréquence de pathologies du développement psychomoteur liées à la prématurité dans la génération 3. Les études récentes sont en faveur d'un risque accru de développer un cancer du sein chez les femmes exposées *in utero* au DES, conduisant à appliquer les recommandations de dépistage identiques à celles des femmes de familles comptant un cas de cancer du sein parmi leurs membres proches.

Les résultats des études concordent et confirment une transmission transgénérationnelle à la 3^e génération de malformations congénitales du tractus génital masculin. Avec prudence en raison des biais possibles associés aux études rétrospectives et/ou par questionnaires, les données suggèrent une augmentation des anomalies œsophagiennes, fentes labiale ou palatine, troubles musculo-squelettiques et cardiaques.

Un point encourageant est l'absence d'augmentation significative, pour les filles de la 3^e génération, de malformations ou de cancers génitaux qui ont touché la génération exposée, mais il est encore difficile de conclure définitivement.



S. EPELBOIN¹, E. DEVOUCHE², M. TOURNAIRE³

¹Service de Gynécologie-Obstétrique, Assistance Médicale à la Procréation, Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, site Bichat-Claude Bernard, PARIS.

²Unité de recherches 4057, Université Paris-Descartes, PARIS.

³APHP Université Paris-Descartes, PARIS.

L'histoire de l'exposition au diéthylstilbestrol, communément appelé DES, est celle d'un espoir gigantesque proposé aux femmes en réponse au malheur qu'ont de tout temps représenté les fausses couches, avant d'être celle d'une tout aussi gigantesque erreur médicale, de l'inertie des pouvoirs publics face à l'alerte des premières complications décrites et de la prise de conscience tardive des effets indésirables par le corps médical.

DES est la dénomination commune internationale du diéthylstilbestrol, découvert en 1938 par le chimiste anglais Charles Dodds, développé pour ses propriétés d'imitation de l'action des estrogènes naturels, commercialisé sous les noms de spécialités Distilbène et Stilboestrol-Borne [1]. Il fut prescrit chez les femmes enceintes aux États-Unis, puis dans divers pays, dont la France

entre 1948 et 1977, notamment pour les menaces d'avortements spontanés et les hémorragies gravidiques, mais bien souvent aussi de façon préventive dans de multiples situations sans indication avérée. Le DES est alors considéré comme une "pilule miracle" (fig. 1).

Le travail de Dieckmann, mené à Chicago, paru en 1953, étude randomisée en double aveugle remarquable pour l'époque, comparait le suivi de 840 femmes enceintes traitées par DES et 806 traitées par placebo, en concluant à une absence de différence significative entre les deux groupes concernant les avortements spontanés, la prééclampsie, la prématurité, la post-maturité ou la mortalité périnatale [2]. L'histoire aurait pu s'arrêter là. Néanmoins, ces conclusions n'ont pas influé sur les habitudes thérapeutiques. En France, les prescriptions débutées en 1948 progressent pour

Gynécologie



Fig. 1 : Exemple de publicité vantant les multiples propriétés du DES (*Am J Obstet Gynecol*, 1957, disponible sur Google images).

atteindre un pic en 1971. C'est aussi l'année où furent décrits par Herbst les premiers cas d'adénocarcinome à cellules claires (ACC) du vagin et du col chez de toutes jeunes filles et leur lien avec la prise maternelle de DES [3]. La *Food and Drug Administration* (FDA) interdit aux États-Unis l'usage obstétrical du DES, un registre des ACC est mis en place en 1971. La **figure 2** rend compte du décalage des prescriptions entre États-Unis et France dans un contexte de vogue de l'hormonologie croissante, de pression de l'industrie pharmaceutique et d'absence d'autorités sanitaires régulant le médicament. Alors que le pic des prescriptions américaines se situe entre 1948 et 1958, le pic français a lieu entre 1962 et 1972, avec arrêt en 1977 [3].

La France est en outre un des pays où l'interdiction du DES a été la plus tardive (6 ans après les États-Unis). Il faudra attendre 1976 pour que l'indication du Distilbène dans les avortements spontanés et à répétition soit supprimée, et 1977 pour que le dictionnaire Vidal, devenu la référence française officielle en matière d'information sur les médicaments, mentionne qu'il était contre-indiqué chez la femme enceinte.

Les complications obstétricales de la génération exposée ont été décrites dans la littérature médicale à partir de 1977.

Jamais breveté, le DES fut commercialisé par différentes entreprises sous plus de 200 noms, avec différentes formules de fabrication, et fut donc peu coûteux à produire. Il a été prescrit à plusieurs millions de femmes enceintes, exposant ainsi leur enfant durant la vie intra-utérine, sans que leur nombre exact ne soit connu. Dans de nombreux pays, la première action du gouvernement et du monde médical fut "de ne pas alarmer le public" et de rejeter l'exposition au DES comme un phénomène qui "ne s'était pas produit ici". En France, le composé a été prescrit à environ 200 000 femmes, le nombre d'enfants exposés étant le plus important après les États-Unis (vraisemblablement plus de 4 millions de grossesses traitées) et les Pays-Bas (220 000 femmes traitées) [3]. Les personnes de la génération exposée ont, en France, en 2017, un âge compris entre 40 et 67 ans.

Des travaux récents indiquent que les conséquences de l'exposition *in utero* au DES restent d'actualité, tant pour la génération traitée (1) que pour la génération exposée (2) et issue de celle-ci (3), confirmant l'hypothèse d'effets trans-

générationnels. Actuellement, seule une partie du corps médical garde en mémoire les conséquences de l'exposition *in utero* au DES, avec la conviction que c'est chapitre clos, comme les générations médicales précédentes furent majoritairement dans le déni. La synthèse des travaux passés et actuels sur les générations 2 et 3 a pour but de relancer connaissance et intérêt concernant les modalités de dépistage et de prise en charge des complications des générations concernées, et de donner matière à une réflexion plus générale, tant sur les effets possiblement transgénérationnels des médicaments prescrits aux femmes enceintes que sur l'éternelle dichotomie entre conviction intime et évaluation en médecine.

La deuxième génération

Certains des effets délétères du DES sur la santé de l'enfant exposé *in utero* (génération 2) sont précisément caractérisés, notamment pour ce qui concerne le risque d'adénocarcinome à cellules claires cervico-vaginal chez les filles, les anomalies de forme et de taille de l'utérus à l'origine des troubles de la fertilité et des accidents obstétricaux des filles exposées, qui se sont évidemment raréfiés ces dernières années, les dernières

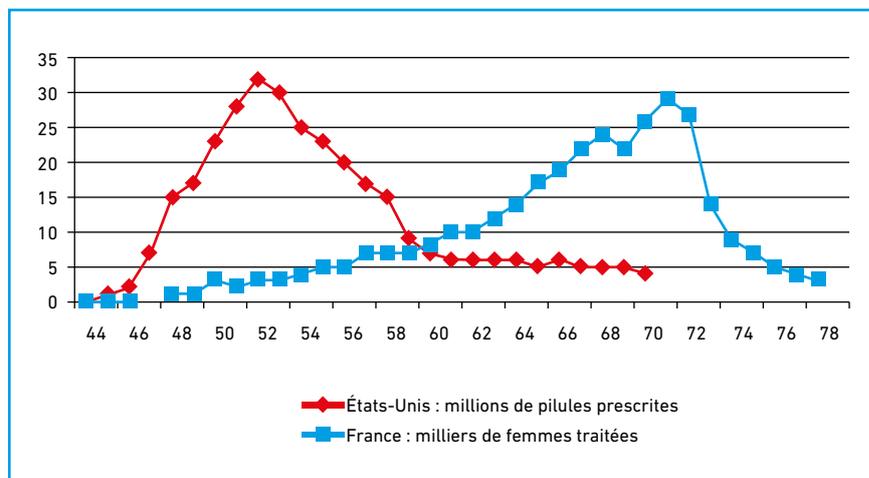


Fig. 2 : Années de prescription obstétricale du diéthylstilbestrol aux États-Unis (en millions de pilules prescrites) et en France (en milliers de femmes traitées) [10]

exposées dépassant la quarantaine en 2017. Plus récemment ont été démontrés des effets de l'exposition sur la santé des femmes, notamment l'augmentation de la survenue de cancers du sein. Les conséquences chez les garçons exposés sont moins documentées.

1. Les filles de la génération 2

>>> ACC du col de l'utérus et du vagin

À partir de 1971, date de la publication de Herbst *et al.* [4] mettant en cause le DES dans la survenue des ACC, la recherche expérimentale a cherché à interpréter la survenue des ACC (et des malformations). Certains travaux démontrent, chez la souris et le singe, la survenue d'anomalies de la différenciation cervico-vaginale, adénose et anomalies de structure du tractus génital comparables à celles observées chez la femme, et ont mis l'accent sur la survenue de cancers cervico-vaginaux et utérins chez la souris et le rat [5].

Chez les femmes exposées, le risque habituellement annoncé est de 1/1 000. Cependant, avec l'avancée de l'âge, ce risque est revu à la hausse. En 2007, aux États-Unis, il était de 1/625. En France, l'institut Gustave Roussy de Villejuif a traité 36 ACC associés à l'exposition au DES entre 1999 et 2010. Avec le nombre de 80 000 filles exposées, on peut estimer le nombre d'ACC à 100 à 130 dans notre pays. Le pic de survenue des ACC se situe à 14-27 ans, avec un âge moyen de 24 ans pour les filles DES. Leur survenue est rare dans la trentaine mais augmente après 40 ans [6]. La vigilance reste donc de mise devant cet accroissement tardif, et ce d'autant plus que, dans le cas des ACC non associés à l'exposition au DES, la répartition est bipolaire avec un groupe de femmes jeunes de 17 à 37 ans (moyenne 26 ans) et un groupe plus âgé de 44 à 88 ans (moyenne 71 ans).

Parmi les autres lésions du col à signaler, l'adénose (ou ectopie cervico-vaginale de la muqueuse cylindrique), observée

chez environ 30 à 60 % des femmes, est de guérison généralement spontanée. La lésion d'adénose est néanmoins susceptible de saigner ou de s'infecter. Le risque de néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade > 2 (CIN2+) est multiplié par 2,28 (IC 95 % : 1,59-3,27) [7]. Pour l'ensemble de ces risques, la réalisation annuelle d'un frottis de dépistage est recommandée sur le long terme. Par ailleurs, des anomalies structurales du col et du vagin peuvent être observées chez 20 à 60 % des femmes exposées, la plus fréquente étant l'hypoplasie du col utérin (diminution du relief du col, aspect en cimier de casque).

>>> Les conséquences sur la reproduction féminine

Bien que les effets de l'exposition au DES *in utero* appartiennent quasiment au passé et ne concernent plus que quelques femmes de la quarantaine ayant un projet tardif, les troubles de la fertilité et les issues de grossesse défavorables ont tant marqué une génération entière qu'il est important de les rappeler. Les anomalies anatomiques de l'utérus, premières à être décrites par Kaufman en 1977 [8], se sont manifestées dans les échecs de reproduction comme dans les accidents obstétricaux. Le risque d'atteinte de l'appareil génital était essentiellement fonction de la précocité du traitement plus que de sa durée ou des doses prescrites, la période à risque majeur en cas d'exposition *in utero* au DES étant située entre la 6^e et la 17^e semaine d'aménorrhée (SA).

On distingue les anomalies de taille et de forme, par ordre de fréquence une forme en "T" de l'utérus (horizontalisation des cornes), l'hypoplasie utérine et le rétrécissement sus-isthmique, déterminant une partie de cavité "utile" réduite, des aspects dilatés des cornes, d'irrégularité des bords, des aspects pseudo-bicornes, voire des malformations plus complexes.

Les anomalies fonctionnelles (résistances vasculaires élevées, anomalies de

la croissance endométriale nécessaire à une bonne implantation embryonnaire) ont participé aux problèmes de fertilité. L'adénose cervicale avait pour conséquences des anomalies quantitatives ou qualitatives de la glaire cervicale pré-ovulatoire, créant une vraie infertilité cervicale.

Plusieurs études ont également évoqué divers troubles de l'ovulation, une fréquence accrue d'insuffisance de réserve ovarienne précoce, d'endométriose [9, 10].

Sur le plan obstétrical, en 1981, Herbst détaille les accidents de la grossesse dans une population de femmes exposées au DES *in utero* et suivies à Boston [11]. L'information des professionnels, puis du public français, surviendra (avec retardement) grâce à la publication en 1982 de Cabau [12].

L'ensemble des études indique que les femmes exposées *in utero* avaient un risque multiplié par 2 à 5 d'infertilité et de nombreuses complications obstétricales, dominées par les fausses couches tardives et la prématurité. Hoover, en 2011, a colligé les données de trois cohortes initiées dans les années 1970 [7]:

- La cohorte DESAD (*National Cooperative Diethylstilbestrol Adenosis*), qui fait partie de la cohorte américaine du *National Cancer Institute* (NCI) constituée en 1975 (5 centres totalisant 4 015 personnes exposées au DES et 1 034 femmes non exposées).
- La cohorte dite de Dieckmann constituée en 1975 (363 femmes DES et 326 non-DES).
- Celle de la *Women's Health Study* (WHS), constituée en 1980 (5 centres totalisant 275 femmes DES, 567 non-DES). L'analyse a porté sur 12 événements de santé, les risques cumulatifs à 45 ans pour les 8 accidents de la reproduction chez 4 653 femmes exposées et 1 927 non-exposées étant les suivants :
 - infertilité, 33,3 % vs 15,5 % (OR [*Odds ratio*]: 2,37; IC 95 % : 2,05-2,75);
 - fausse couche précoce, 50,3 % vs 38,6 % (OR: 1,64; IC 95 % : 1,42-1,88);

I Gynécologie

– prématurité, 53,3 % vs 17,8 % (OR: 4,68; IC 95 % : 3,74-5,86);
 – fausse couche tardive, 16,4 % vs 1,7 % (OR: 3,77; IC 95 % : 2,56-5,54);
 – grossesse extra-utérine, 14,6 % vs 2,9 % (OR: 3,72; IC 95 % : 2,58-5,38);
 – prééclampsie, 26,4 % vs 13,7 % (OR: 1,42; IC 95 % : 1,07-1,89);
 – mort *in utero*, 8,9 % vs 2,6 % (OR: 2,45; IC 95 % : 1,33-4,54) (**tableau I**) [7].

Les complications de la vie reproductive des femmes exposées au DES pendant leur vie intra-utérine ont été d'autant plus cruellement vécues qu'elles sont souvent survenues dans un contexte familial d'échecs de gestation de leur propre mère ayant motivé la prescription. Le risque d'infécondité involontaire durant au moins 1 an est donc multiplié par plus de 2 chez les femmes exposées, d'où une probabilité accrue des traitements de l'infertilité, notamment le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP).

L'insémination intra-utérine était la thérapeutique de choix des infertilités cervicales et la fécondation *in vitro* (FIV) l'indication dans les situations plus complexes. Néanmoins, ses résultats étaient moindres en termes de grossesse chez les femmes non exposées, essen-

tiellement en raison de difficultés accrues d'implantation embryonnaire, et surtout en termes de naissance puisque le parcours de FIV n'évitait évidemment pas les accidents obstétricaux liés à l'hypoplasie utérine et cervicale [13]. La vigilance pour éviter à tout prix une grossesse multiple, facteur de risque supplémentaire de prématurité dans ce contexte, devait être constante, le choix d'un ou deux embryons à transférer étant cependant toujours délicat entre ce risque et celui de l'échec. Dans ce contexte ont été discutées des plasties d'agrandissement de l'utérus, avec néanmoins la crainte d'une fragilisation utérine (hémorragies de la délivrance, rupture utérine). Un rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) statuait en mai 2003 qu'aucune indication systématique de première intention n'était justifiée, et que toute indication autre devait être mesurée en connaissance de cause de l'absence d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de cette pratique.

Quelques rares cas de projet d'enfant après adénocarcinome à cellules claires et traitement conservateur ont été accessibles avec succès en AMP.

Les mesures de prévention de la prématurité ont associé repos et arrêt de travail

précoce, ainsi que le cerclage préventif du col vers 15 SA [14].

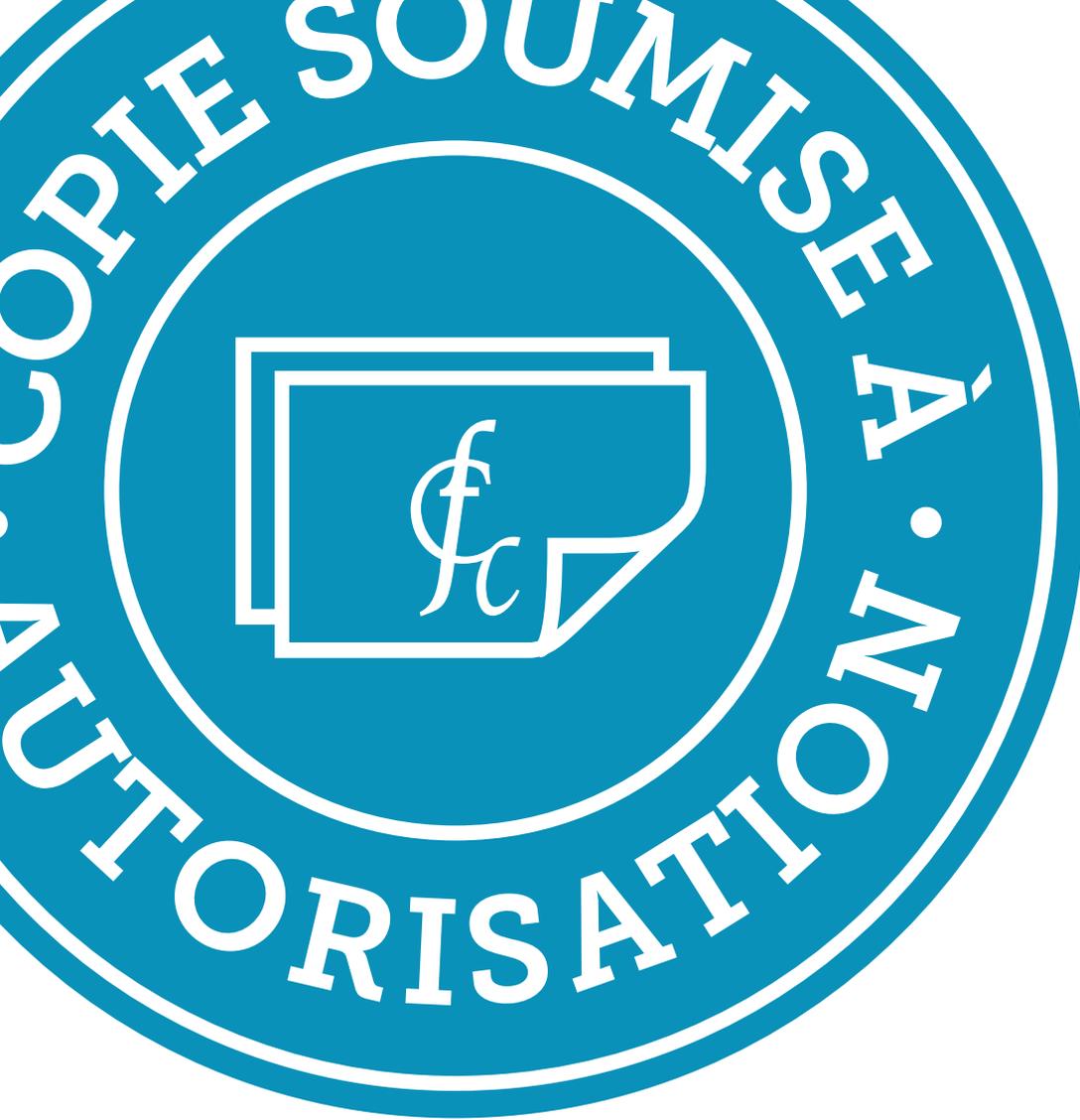
>>> Le cancer du sein

Le débat sur le risque cancérogène du DES pour la 2^e génération a été relancé récemment avec la mise en évidence de la toxicité du bisphénol A, molécule voisine, perturbateur endocrinien tout comme le DES. L'inquiétude est celle des risques de cancers hormono-dépendants, principalement du sein. L'hypothèse est que l'exposition intensive aux estrogènes en période anténatale peut favoriser la génération de cellules souches spécifiques du tissu mammaire, facteur déterminant du risque de cancer du sein [9]. Deux études ont montré des résultats discordants. Celle de la cohorte du NCI menée aux États-Unis par Palmer *et al.* en 2006, portant sur deux groupes comparables de 3 812 femmes exposées et 1 637 témoins de 1978 à 2003, incrimine l'exposition au DES *in utero* comme facteur de risque augmentant l'incidence du cancer du sein après 40 ans [15]. Chez les femmes exposées de moins de 40 ans, le risque est égal à celui de la population générale : entre 40 et 50 ans, le risque relatif est de 1,91 (IC 95 % : 1,09-3,33) et voisin de 3 après 50 ans, à pondérer vu l'effectif réduit de cette tranche d'âge ; aucune corrélation n'existe entre le risque et l'introduction plus ou moins précoce du DES, retrouvée entre la dose et le risque, avec mise en évidence d'un effet dose-dépendant avec un RR (risque relatif) évalué à 1,63 (IC 95 % : 0,87-3,08) pour les doses faibles contre 2,17 (IC 95 % : 1,18-3,08) pour les doses fortes [15].

L'étude de Verloop *et al.*, comparant aux Pays-Bas les filles exposées au DES avec la population hollandaise, n'a trouvé quant à elle aucune augmentation du cancer du sein [16]. Une hypothèse pour ces résultats discordants, outre les différences méthodologiques et l'âge des cohortes, pourrait résider en des différences de doses de DES

	Exposées N = 4 015	Non exposées N = 1 034	OR (IC 95 %)
Infertilité (%)	33	15,5	2,37 (2,05-2,75)
Fausse couche précoce (%)	50,3	38,6	1,64 (1,42-1,88)
Fausse couche tardive (%)	16,4	1,7	3,77 (2,56-5,54)
Prématurité (%)	53,3	17,8	4,68 (3,74-5,86)
Grossesse extra-utérine (%)	14,6	2,9	3,72 (2,58-5,38)
Prééclampsie (%)	26,4	13,7	1,42 (1,07-1,89)
Mort <i>in utero</i> (%)	8,9	2,6	2,45 (1,33-4,54)
Ménopause précoce (%)	5,1	1,7	2,35 (1,67-3,31)

Tableau I : Complications de la reproduction chez les femmes exposées ou non au DES (d'après Hoover, 2011). OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.



Les **articles** de cette revue sont protégés par le droit d'auteur

Avant d'en faire des copies dans le cadre de votre activité professionnelle, assurez-vous qu'un contrat d'autorisation a été signé avec le CFC



Centre Français
d'exploitation
du droit de Copie

www.cfcopies.com

01 44 07 47 70

Gynécologie

prescrites aux Pays-Bas et aux États-Unis. En ce qui concerne la France, une étude suggère que les doses étaient généralement plus faibles en France qu'aux États-Unis [17].

En France, une cohorte de 3 436 femmes exposées au DES *in utero* et une cohorte comparable de 3 256 femmes non exposées ont été recrutées rétrospectivement à partir de réponses de volontaires nées entre 1950 et 1977 à des questionnaires proposés en 2013 [18]. Une augmentation significative des cancers du sein a été observée chez les femmes exposées, avec un risque relatif de 2,10 (IC 95 % : 1,60-2,76) par comparaison avec des femmes non exposées (**fig. 3**). Le **tableau II** détaille le risque en fonction des classes d'âge. Lorsque les femmes exposées étaient comparées

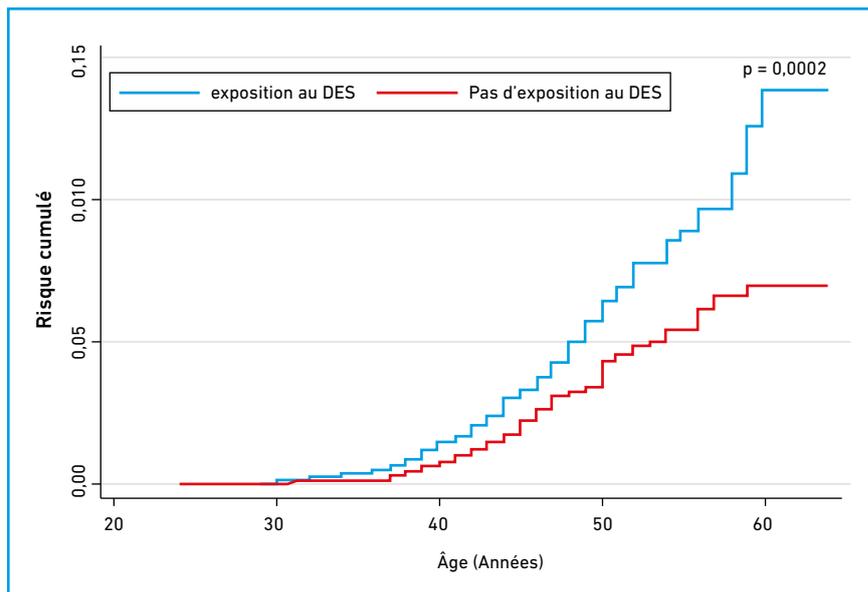


Fig. 3 : Risque cumulé de cancer du sein selon l'exposition *in utero* ou non au DES (d'après [18]).

	Exposées	Non exposées	RR	Ajustement à l'âge	Analyse multivariée ^a		
	N	N		IC 95 %	p	OR	IC 95 %
Cancers du sein	136	90	1	(1,44-2,48)	< 0,0001	2,1	(1,6-2,76)
Âge < 40 ans	39/133 663	19/126 057	1	(1,09-3,3)	0,0261	2	(1,23-3,75)
Âge 40-49 ans	74/20 216	46/19 316	1,6	(1,11-2,33)	0,0125	1	(1,19-2,52)
Âge ≥ 50 ans	23/4 186	25/7 706	1,6	(0,9-2,84)	0,1053	1	(1,05-3,37)
Âge ≥ 40 ans	97/24 402	71/26 923	1	(1,18-2,2)	0,0028	1	(1,31-2,47)
Autres	59	51	1	(0,9-1,94)	0,1530	1	(0,92-2,01)
Col	7	3	3	(0,88-15,22)	0,0927	3	(0,98-17,42)
Colorectal	6	4	1	(0,55-7,82)		2	(0,56-8,26)
Endomètre	1	1	NA			NA	
Leucémie	4	2	2	(0,51-19,45)	0,2650	2	(0,51-21,31)
Mélanome	15	12	1	(0,68-3,29)	0,3348	1	(0,71-3,53)
Ovaire	8	5	1	(0,65-6,56)	0,2416	1	(0,63-6,57)
Thyroïde	20	19	1	(0,59-2,1)	0,7399	1	(0,53-1,98)
Autres sites	11	10	0	(0,36-2,42)	0,8681	1	(0,36-2,73)

Tableau II : Risque de cancers selon l'exposition *in utero* au DES ou non (d'après [18]). ^À Ajusté sur l'âge, l'âge aux premières règles, la gestité, la parité, l'âge à la première naissance et la catégorie professionnelle. DES: diéthylstilbestrol; OR: Odds ratio; NA: non applicable.

POINTS FORTS

Génération 2 (exposée)

- Femmes et hommes nés en France entre 1950 et 1977 d'une mère à laquelle fut prescrit du Distilbène pendant la grossesse.
- Peu d'informations sur les hommes en dehors d'une augmentation des anomalies génitales.
- Chez les femmes, tous risques d'accidents de la reproduction multipliés par un facteur 2 à 5 (dont infertilité, fausses couches précoces et tardives, prématurité).
- Risque d'ACC (adénocarcinome à cellules claires) rare et dramatique justifiant une surveillance par frottis cervicaux-vaginaux annuels.
- Risque de cancer du sein multiplié par plus de 2, impliquant une surveillance mammaire identique à la situation de risque lié à la survenue de cancer du sein dans la parentèle proche.
- Pas de risque d'autres cancers démontré, mais le suivi des personnes exposées doit rester vigilant.

à la population générale en France, le taux d'incidence standardisé était de 2,33, (IC 95 % : 1,93-2,72). Dans le contexte de l'actuelle augmentation du cancer du sein dans la population générale, ces résultats constituent un vrai problème de santé publique. Le risque de développer un cancer du sein chez les femmes exposées *in utero* au DES est proche de celui de la population des femmes faisant partie de familles comptant un cas de cancer du sein parmi leurs membres. On peut donc, par extrapolation, appliquer ici les recommandations de dépistage propres à ce groupe.

>>> Les autres cancers

Pour les cancers autres que l'ACC et le cancer du sein, aucun excès de risque n'est retrouvé dans l'étude du NCI [15] ni dans l'étude hollandaise en dehors d'un risque accru de mélanomes avant 40 ans [16]. Dans l'étude française, adénocarcinomes à cellules claires du col ou du vagin exceptés, on retrouve une augmentation globale mais non significative

des autres cancers (**tableau II**), le maintien d'une attention soutenue restant de rigueur [18].

2. Les garçons de la génération 2

L'expérimentation animale a très tôt identifié des anomalies de l'appareil reproducteur chez les murins mâles exposés [19]. Chez l'humain, si autant de garçons que de filles ont été exposés, les conséquences les concernant sont moins connues, essentiellement par ignorance de l'événement exposition, difficile à retrouver et probablement sous-évalué compte tenu de la plus rare communication entre fils et mère à propos de sa vie génésique. Néanmoins, une augmentation du risque de survenue d'anomalies congénitales des organes reproducteurs masculins est fortement suspectée [20]. Plusieurs auteurs font état d'une augmentation de la survenue des hypospadias (le risque relatif retenu est de 1,7, c'est-à-dire 70 % plus élevé que la population générale), de même que de cryptorchidie et de kystes épидidymaires [21].

Plus difficile à retenir est l'évaluation d'un éventuel retentissement sur la fertilité dans le contexte mondial de la baisse de la fertilité masculine, sans lien établi avec l'impact du DES. Tout au plus peut-on évoquer le fait d'une naissance avant 1977 et retrouver la notion d'une difficulté lors de la mise en route de cette grossesse.

Encore plus délicate est l'appréciation du lien entre cancer du testicule et exposition au DES *in utero*, en raison notamment de l'augmentation récente, pour des raisons environnementales (perturbateurs endocriniens), de la fréquence du cancer du testicule. Une étude parue en 2001 évoquerait un risque multiplié par 3 pour ce qui est plus spécifiquement du cancer testiculaire [22].

■ La troisième génération

Les effets du DES sur la descendance (génération 3) des sujets exposés *in utero*, c'est-à-dire deux générations après celle de la femme traitée par Distilbène, peuvent être de trois ordres : il peut s'agir de conséquences des troubles de la fertilité maternelle, de celles des pathologies de la grossesse (génération 2) ou d'effets propres induits par le DES à distance sur les générations suivantes [23].

1. Le contexte d'infertilité maternelle

Présent dans 1 cas sur 2 chez les femmes exposées avec une probabilité accrue de recours à l'AMP (assistance médicale à la procréation), il a pu en lui-même générer une légère augmentation des complications néonatales. De nombreuses études de cohorte indiquent que les enfants issus de l'AMP, y compris d'une grossesse unique, présentent des taux de prématurité et d'hypotrophie significativement plus élevés que ceux de populations témoins d'enfants conçus naturellement. Parmi les facteurs pris en compte figurent l'âge maternel plus avancé, l'effet propre des médicaments inducteurs de l'ovu-

I Gynécologie

lation, les techniques d'AMP. Pour les femmes exposées au DES, l'hypothèse de l'influence de l'infertilité maternelle (génération 2) se combine à celle de l'infertilité ou des troubles de la reproduction de la génération 1.

2. Les complications de la prématurité : paralysie cérébrale

La plupart des pathologies affectant les nouveau-nés sont en fait liées à la prématurité, dont le taux est significativement augmenté dans l'ensemble des études, notamment la prématurité sévère (28-32 SA), de même que le retard de croissance intra-utérin lié à un défaut de perfusion placentaire, complications potentiellement génératrices de séquelles, avec un taux de morbidité et de mortalité périnatales accru [7].

Il est établi que les troubles du développement psychomoteur, correspondant au terme anglo-saxon de "*cerebral palsy*", sont liés à la naissance prématurée [24]. L'enquête rétrospective menée en France en 2013 auprès de volontaires né(e)s entre 1950 et 1977 et leurs enfants, initiée par l'association Réseau DES avec l'appui de la Mutualité Française, retrouve une incidence de la paralysie cérébrale dans le groupe d'enfants nés de parents exposés de 187/10 000 après naissance prématurée et de 18/10 000 dans le groupe à terme, variant selon l'âge gestationnel à la naissance, de 822 avant 28 SA, 431 entre 28 et 31 SA, 67 entre 32 et 36 SA et 13 à terme pour 10 000 naissances [25]. En bref, cette étude, en accord avec la littérature [24], suggère la survenue d'une augmentation significative des troubles du développement psychomoteur associée à une plus grande incidence de naissances avant terme dans la cohorte exposée.

3. Effets transgénérationnels du DES : malformations congénitales

Des expérimentations chez la souris suggèrent la participation de modifications épigénétiques concernant la

génération 2 (exposée) par altération de l'expression de gènes due à l'imprégnation hormonale excessive à des moments clés du développement embryonnaire, et leur transmission à la descendance (génération 3) de ces souris exposées [26]. L'expérimentation animale a montré une augmentation de tumeurs bénignes ou malignes, particulièrement utérines et ovariennes, dans la 3^e génération. La transposition des données animales à l'homme est restée jusqu'à peu une hypothèse réfutable car non démontrée. Le questionnement sur les conséquences chez les garçons et filles nés de femmes exposées est de deux ordres : augmentation de malformations et/ou de cancers.

Les travaux les plus fournis et les plus ouverts sur l'avenir concernent la population américaine exposée au DES, puisqu'en 1992 le NCI a institué le "*DES Follow-Up Study*" qui constitue une cohorte cas-témoins des effets du DES sur la santé des sujets traités et exposés [27]. Cette étude suggère une augmentation globale du taux de malformations chez les garçons et filles de mères exposées, mais sans démonstration de significativité ou avec intervention de biais,

POINTS FORTS

Génération 3

(issue de la génération exposée : "petits-enfants du Distilbène")

- Surcroît de complications liées aux naissances prématurées plus fréquentes chez leurs mères exposées, génératrices de troubles du développement psychomoteur.
- Augmentation des malformations dominées par les anomalies de l'appareil génital des garçons (hypospadias, cryptorchidie), l'atrésie de l'œsophage, les fentes palatines, les malformations cardiaques. Leur caractère transgénérationnel soulève l'hypothèse épigénétique.
- Pas d'anomalies génitales chez les filles à la différence de leurs mères exposées.
- Pas d'augmentation significative des cancers comme l'auraient laissé craindre les études animales.

notamment concernant la tendance à l'augmentation de malformations cardiaques chez les filles. L'enquête rétrospective française a permis de constituer une cohorte conséquente d'enfants de la génération 3 [25]. Les résultats de l'étude sont les suivants :

- les mères exposées au DES ont signalé 275/4 409 enfants atteints de malformations congénitales (6,2 %), dont 101/2 228 filles (4,5 %) et 174/2 181 garçons (7,9 %);
- chez les mères non exposées, 163/6 203 enfants étaient affectés (2,6 %), dont 68/3 052 filles (2,2 %) et 95/3 149 garçons (3,0 %);
- le risque relatif pour les enfants exposés par rapport aux enfants non exposés était de 2,29 (IC 95 % : 1,80-2,79) (**tableau I**);
- les 6 malformations congénitales statistiquement significatives ont été, par ordre décroissant de risque : les atrésies de l'œsophage et autres malformations digestives, les anomalies de l'appareil génital masculin (hypospadias et cryptorchidies notamment), les fentes labiale et palatine, les anomalies musculo-squelettiques, les cardiopathies congénitales;
- aucune autre association significative n'a été observée, en particulier pour les organes féminins.

Comparé à la population générale du registre européen des malformations Eurocat [28], le risque relatif pour l'ensemble des malformations chez les enfants exposés et non exposés était respectivement de 2,39 (IC 95 % : 2,11-2,68) et 1,01 (IC 95 % : 0,86-1,17). Nous évoquerons les plus significatives.

>>> Anomalies de l'appareil génital masculin

Malformation congénitale de la verge (anomalie de fermeture de l'urètre) concernant 1 à 3 garçons sur 1000, l'hypospadias peut se manifester sous plusieurs formes, de bénignes à très sévères. Depuis une cinquantaine d'années, ce type de malformation semble en constante augmentation. D'origine plurifactorielle, elle peut s'expliquer par des anomalies génétiques, des défauts de récepteur aux androgènes ou d'enzymes impliqués dans le métabolisme de la testostérone, ainsi que des variations des taux d'hormones sexuelles entre 8 et 14 SA chez la mère du sujet atteint [29]. Par ailleurs, toute exposition à des facteurs toxiques et/ou des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse tels que les pesticides, certains adjuvants de plastiques, cosmétiques, shampoings, teintures pour cheveux ou autres produits chimiques, sont susceptibles de favoriser la survenue d'anomalies de l'appareil génital masculin ainsi que des anomalies de la spermatogénèse.

Dès 2001, une étude portant sur la cohorte hollandaise Omega alertait pour la première fois sur le risque accru d'hypospadias dans la génération 3 avec un ratio de 19,5 ‰ garçons atteints nés de 205 femmes exposées *in utero* versus 0,9 ‰ nés de 87 290 femmes non exposées (OR : 21,3 ; IC 95 % : 6,5-70,1) [30]. Cette première publication a été suivie par trois autres études, aux résultats similaires. La méta-analyse de ces quatre publications est en faveur d'un effet délétère de l'exposition au DES sur la survenue d'hypospadias chez le petit-fils (OR : 5,4 ; IC 95 % : 1,8-16,1) [23].

Les travaux sur la cohorte américaine du NCI, comme l'étude française, retrouvent tant une augmentation du taux d'hypospadias que de cryptorchidie [25, 27]. Les mécanismes évoqués sont, chez les fils des hommes exposés, des anomalies de méthylation de l'ADN en faveur de la théorie épigénétique et, chez les fils des femmes exposées, l'hypothèse de la dysfonction placentaire interférant avec le développement génital du fœtus mâle et une possible implication de gènes impliqués dans la différenciation sexuelle.

>>> Anomalies de l'appareil génital féminin

L'attention est particulièrement centrée sur la recherche de ces malformations, d'une part car les familles et leur médecin expriment une préoccupation générale pour les filles susceptibles de reproduire des anomalies génitales de leur mère exposée *in utero*, et d'autre part du fait des données animales. Dans l'étude américaine [27], aucune des mères de 3 808 filles n'a rapporté d'anomalie de l'appareil génital.

Dans l'étude française, les femmes exposées au DES ont signalé 2 anomalies génitales parmi 2 268 filles : un syndrome de Rokitsansky et un utérus bicorne sans lien évident avec l'exposition au DES *in utero* de leur mère [25]. Ces études fournissent un message rassurant pour les filles de femmes exposées *in utero*. Cependant, cette évaluation doit être poursuivie. En 2013, date des questionnaires, la moitié de cette troisième génération de filles de 43 ans ou moins avait moins de 18 ans.

>>> Atrésie de l'œsophage et fistule trachéo-œsophagienne

Une étude néerlandaise a constaté, pour la première fois, une association significative entre l'exposition de la mère au DES et l'atrésie œsophagienne [31]. Dans l'étude de suivi du NCI, cette pathologie a été observée dans 3 cas dans la cohorte exposée mais pas chez les non-exposés, cependant la différence n'était pas

statistiquement significative ($p = 0,20$) [27]. Dans l'étude française, nous avons trouvé 16 cas dans la cohorte exposée et 1 dans la non-exposée, ainsi qu'une augmentation significative vis-à-vis de la population générale [25]. Ces résultats sont en faveur d'un effet transgénérationnel du DES hors tractus génital, dans le sens de l'hypothèse d'effets mutagènes sur les cellules germinales de la mère au moment de l'exposition au DES.

>>> Malformations cardiovasculaires

Une augmentation des anomalies cardiovasculaires a été signalée pour la première fois dans la cohorte NCI [27], avec un risque relatif de 1,84 (IC 95 % : 0,91-3,72). Toutefois, les investigateurs, prudents, n'éliminaient pas le biais d'une sous-déclaration par les mères non exposées. Dans l'enquête française, 33 malformations ont été trouvées chez 4 483 sujets dans le groupe exposé et 21 chez 6 329 dans le groupe non exposé (7,3 vs 1,3 pour 1 000) [25]. Le risque était également augmenté de façon significative comparé à la population générale. Sur les 11 malformations analysées, la principale augmentation concernait la tétralogie de Fallot (6 enfants, 3 garçons et 3 filles vs 1 fille dans le groupe exposé, vs non exposé), différence uniquement significative avec la population générale [25, 28]. Ces résultats suggèrent une augmentation des malformations cardiovasculaires en cas d'exposition, sans minimiser l'éventuel biais de sélection dû à la méthode rétrospective et au recrutement volontaire.

4. Effets transgénérationnels du DES : les cancers

L'inquiétude était née des cancers génitaux décrits dans les expérimentations chez la souris (incidence élevée, chez les descendants d'animaux exposés *in utero* au DES, des cancers de l'utérus et de l'ovaire chez les femelles et du tractus génital chez les mâles). Les études humaines sont heureusement, à ce jour, rassurantes. Il n'y a pas d'augmentation

Gynécologie

globale des cancers chez les enfants de mères exposées. Notamment, il n'y a aucune augmentation des cancers du testicule chez les garçons (à la différence de ce qui a été décrit dans la génération 2). Aucune fille n'a présenté d'adénocarcinome du col ou du vagin. L'étude de suivi du NCI a seulement relevé une incidence des cancers ovariens (3 cas) plus élevée qu'attendu, fait ou non du hasard, et qui demande confirmation sur un plus long terme [27].

L'enquête française entre exposés et non-exposés n'a pas révélé non plus de différence pour tous les cancers, mais les conclusions de cette étude sont limitées par le jeune âge de la population (≤ 43 ans) alors que l'incidence de la plupart des cancers augmente avec l'âge [25].

Conclusion

Les conséquences de l'exposition *in utero* au Distilbène ont été dominées pendant près de 40 ans par les drames de l'infertilité et des accidents obstétricaux pour les femmes de la génération 2, eux-mêmes générateurs d'une fréquence de pathologies du développement psychomoteur liées à la prématurité dans la génération 3. Les études récentes sont en faveur d'un risque accru de développer un cancer du sein chez les femmes exposées *in utero* au DES, conduisant à appliquer les recommandations de dépistage identiques à celles des femmes de familles comptant un cas de cancer du sein parmi leurs membres proches. Pour les cancers autres que l'ACC et le cancer du sein, aucun excès de risque n'est démontré, mais le maintien d'une attention soutenue reste de rigueur.

Les résultats des études concordent et confirment une transmission transgénérationnelle à la 3^e génération de malformations congénitales du tractus génital masculin. Avec une prudence liée aux biais possibles associés aux études rétrospectives et/ou par questionnaires, les données suggèrent une augmentation

des anomalies œsophagiennes, fentes labiale ou palatine, des troubles musculo-squelettiques et cardiaques. Un point encourageant est l'absence d'augmentation significative, pour les filles de la 3^e génération, de malformations ou de cancers génitaux qui ont touché la génération exposée, mais il est encore difficile de conclure définitivement. La possibilité d'altérations épigénétiques transmissibles d'une génération à l'autre dans l'espèce humaine ouvre la réflexion sur les implications profondes de l'impact de l'exposition *in utero* à des substances chimiques, incluant les perturbateurs endocriniens.

L'expérience du Distilbène est exemplaire et d'une actualité qui doit inciter les acteurs de la santé publique à rester vigilants sur les générations issues de la génération exposée, et plus généralement sur la prescription de thérapeutiques périconceptionnelles telles que les traitements hormonaux délivrés en début de grossesse, notamment dans le cadre des procréations assistées, dont l'effet escompté doit toujours être mis en balance avec la possible nocivité à distance et faire l'objet d'évaluations.

BIBLIOGRAPHIE

- SMITH OW. Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1948; 56: 821-834.
- DIECKMANN WJ, DAVIS ME, RYNKIEWICZ LM *et al.* Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol*, 1953;66:1062-1081.
- TOURNAIRE M, EPELBOIN S, DEVOUCHE E. Histoire du diéthylstilbestrol. [Diethylstilbestrol story]. *Thérapie*, 2014;69:101-114.
- HERBST AL, ULFELDER H, POSKANZER DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New Engl J Med*, 1971;284: 878-881.
- TURUSOV VS, TRUKHANOVA LS, PARFENOV YU *et al.* Occurrence of tumours in the descendants of CBA male mice prenatally treated with diethylstilbestrol. *Int J Cancer*, 1992;50:131-135.
- TROISI R, HATCH EE, PALMER JR *et al.* Prenatal diethylstilbestrol exposure and high-grade squamous cell neoplasia of the lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;215:322.e1-8.
- HOOVER RN, HYER M, PFEIFFER RM *et al.* Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med*, 2011;365:1304-1314
- KAUFMAN R, BINDER G, GRAY P *et al.* Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol*, 1977;128:51-59.
- HATCH EE, TROISI E, WISE LA *et al.* Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Epidemiol*, 2006;164:682-688.
- EPELBOIN S. Retentissement sur la fertilité féminine de l'exposition au DES in utero in DES (Distilbène-Stilbestrol), trois générations : réalités-perspectives. *Vigot*, 2010;47-80.
- HERBST AL, HUBBY MM, AZIZI F. Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol-exposed daughters. *Am J Obstet Gynecol*, 1981;141:1019-1028.
- CABAU A. Malformations utérines chez les filles exposées au Distilbène® pendant leur vie embryonnaire, conséquences sur la fécondité. *Contracept Fertil Sex*, 1982;10477-10487
- KERJEAN A, POIROT C, EPELBOIN S *et al.* Effect of in utero diethylstilbestrol exposure on human oocyte quality and fertilization in a programme of in vitro fertilization. *Hum Reprod*, 1999;14:1578-1581
- TOURNAIRE M, LEPERCQ J, EPELBOIN S. The daughters of diethylstilbestrol. Lessons from an error. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1997, 75:25-27.
- PALMER JR, WISE LA, HATCH EE *et al.* Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006;15:1509-1514.
- VERLOOP J, VAN JEEUVEN FE, HELMERHORST TJM *et al.* Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control*, 2010; 21:999-1007.
- TOURNAIRE M, DEVOUCHE E, EPELBOIN S *et al.* Diethylstilbestrol exposure: evaluation of the doses received in France. *Eur J Epidemiol*, 2012;27:315-316.
- TOURNAIRE M, DEVOUCHE E, ESPÍE M *et al.* Cancer Risk in Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero. *Thérapie*, 2015;70:433-441.
- MCLACHLAN JA, NEWBOLD RR, BULLOCK B. Reproductive tract lesions in male mice

I Obstétrique

Césarienne et VIH

RÉSUMÉ : Les patientes infectées par le VIH ont deux fois plus de césariennes que la population générale. Il est fondamental de respecter les recommandations afin de prévenir le risque de transmission du virus de la mère à l'enfant, ce qui est l'enjeu majeur des grossesses menées chez ces patientes. Il est aussi très important d'évaluer les bénéfices attendus d'une césarienne et de les mettre en balance avec les risques potentiels, surtout si la patiente a déjà un utérus cicatriciel et si elle a le projet d'avoir d'autres grossesses.



C. BORIE-MOUTAFOFF
Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Y a-t-il vraiment encore un sujet concernant la césarienne chez les patientes enceintes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)? C'est la question que l'on peut se poser compte tenu de l'évolution de l'épidémiologie de l'infection et du taux de transmission de la mère à l'enfant (TME) du virus inférieur à 1 %. Bien entendu, la réponse est oui. En effet, même si en France la plupart des patientes séropositives pour le VIH sont bien suivies et ont une charge virale indétectable au moment de l'accouchement – ce qui autorise une prise en charge “prudente” mais proche de celle des patientes séronégatives –, il y a toujours des patientes enceintes mal contrôlées sur le plan immuno-virologique, que ce soit pour des raisons d'observance, de tolérance ou parce que leur virus est devenu multirésistant.

Il y a également des patientes chez lesquelles la grossesse reste une circonstance de découverte de l'infection, et il existe des patientes chez lesquelles survient une authentique primo-infection. Chez ces patientes à charge virale non indétectable, une réflexion quant à la prise en charge doit avoir lieu et la place de la césarienne doit impérativement être discutée.

Par ailleurs, de nombreuses patientes ont eu une césarienne programmée systématique afin de diminuer le risque de TME

lors d'une grossesse antérieure; elles ont donc un utérus uni- voire multicatriciel, ce qui va entrer en ligne de compte lors de la décision du mode d'accouchement.

Pour ces raisons, à la fois immuno-virologiques et obstétricales, le taux de césariennes chez les patientes infectées par le VIH est plus de deux fois supérieur à celui de la population générale et reste un enjeu de santé publique.

Épidémiologie de l'infection par le VIH chez la femme enceinte

L'infection par le VIH au cours de la grossesse est une situation fréquente. Les progrès de prise en charge des patientes infectées par le VIH et l'amélioration de leur pronostic ont engendré de profonds changements dans la pratique des médecins, mais aussi dans les mentalités et dans les projets des patients. Le nombre de grossesses a augmenté et on peut estimer le nombre de naissances de mères séropositives pour le VIH en France à 1 500 par an, ce qui correspond à 2 naissances pour 1 000. Ces données épidémiologiques sont issues de l'Enquête périnatale française (EPF), étude prospective multicentrique de la transmission du VIH1 et/ou VIH2 et de sa prévention (ANRS CO01/EPF) [1].

L'EPF existe depuis 1986 et recrute environ 75 % des accouchements chez les patientes infectées par le VIH, ce qui en fait un outil unique au monde et très représentatif de la situation française.

La prévention de la TME est l'enjeu principal d'une grossesse menée chez une patiente infectée par le VIH. Il existe de nombreux facteurs de risque de TME; parmi eux, la charge virale (CV) à l'accouchement est celui qui est le plus fortement corrélé au risque de TME.

Même si ces mécanismes ne sont que partiellement connus, la TME est essentiellement périnatale et peut avoir lieu par voie transplacentaire, surtout par microtransfusions lors du travail et de l'accouchement. Elle peut également avoir lieu par voie ascendante ou lors du passage du fœtus dans la filière génitale maternelle. La TME a lieu en fin de grossesse dans 1/3 des cas et au moment de l'accouchement dans 2/3 des cas [2]. La TME orale lors de l'allaitement maternel est par ailleurs bien documentée [3].

Plusieurs grands "tournants" ont engendré des modifications majeures dans la prise en charge de ces patientes, ce qui a permis de diminuer de façon drastique le risque de TME (**fig. 1**):

- le premier tournant a eu lieu en 1994, grâce à la démonstration qu'un traitement par zidovudine-AZT réduisait de 2/3 le risque de TME [4]. Cette donnée a ensuite été confirmée par de grandes études américaines et européennes [5, 6];
- le deuxième tournant a eu lieu en 1995-1996 avec la réalisation de césariennes prophylactiques systématiques chez les patientes séropositives pour le VIH, ce qui a entraîné une diminution significative de la TME lors de l'accouchement [7, 8];
- enfin, le troisième tournant a eu lieu en 1996 avec l'avènement des puissantes associations d'antirétroviraux (ARV) encore appelées multithérapies HAART (**HAART pour *Highly active antiretroviral therapy***). Plusieurs études ont montré la supériorité des multithérapies par

rapport aux monothérapies en termes de prévention de la TME. Le taux de TME est ainsi passé de 20-25 % au début des années 1990 à moins de 1 % actuellement [6, 9, 10].

L'évolution du mode d'accouchement des patientes est représentée dans la **figure 2**. On voit bien que les publications parues à la fin des années 1990 [7, 8] ont conduit à la réalisation de césariennes (programmées pour la plupart, mais aussi en cours de travail) chez plus de 70 % des patientes infectées par le VIH au début des années 2000. Depuis, cette pratique a été largement

remise en question, puisqu'il a été montré que, lorsque la CV est indétectable (< 50 copies/mL) chez une patiente sous multithérapie ARV, la césarienne programmée ne confère pas de bénéfice en termes de prévention de la TME [11, 12]. Elle n'est donc plus systématique.

Dans le même temps, la prescription des multithérapies ARV a permis d'obtenir un contrôle immuno-virologique satisfaisant chez la plupart des patientes: en 2011, 80 % avaient une CV < 50 copies/mL au moment de l'accouchement et 97 % avaient une CV < 400 copies/mL.

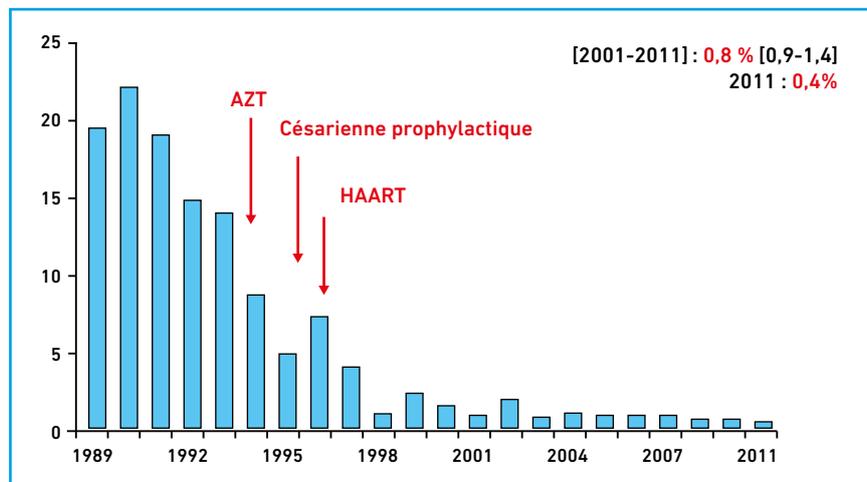


Fig. 1 : Évolution du taux de transmission mère-enfant (TME) chez les patientes infectées par le VIH en France. Source: EPF (ANRS C001-C011) Inserm U822.

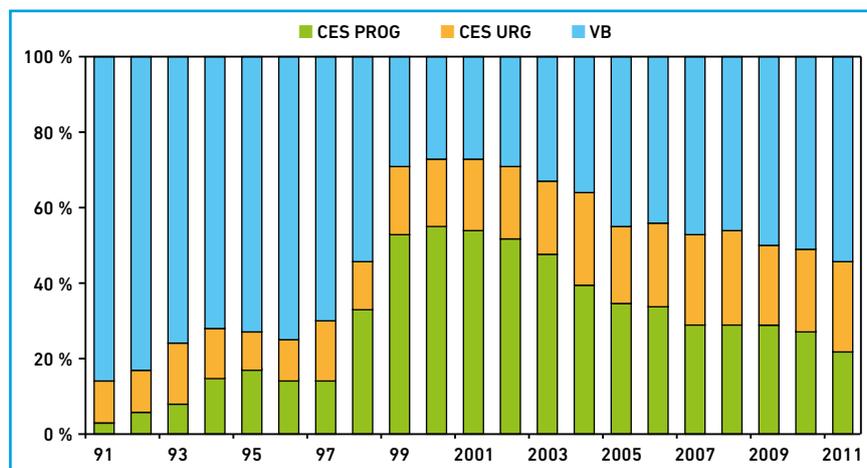


Fig. 2 : Évolution du mode d'accouchement chez les patientes infectées par le VIH en France. Source: EPF (ANRS C001-C011) Inserm U1018. VB: voie basse.

■ Obstétrique

On aurait donc pu constater une diminution nette du taux de césarienne. Or, même si le taux de césarienne diminue depuis 2003-2004, il reste largement supérieur à celui de la population générale. Plusieurs raisons permettent d'expliquer ce taux encore élevé : nombre de patientes ont désormais un utérus univoire multicatriciel, ce qui va souvent conduire à la réalisation d'une nouvelle césarienne lors de la grossesse suivante. De plus, même chez les patientes à CV indétectable – ce qui pourrait autoriser une prise en charge "prudente" proche de celle des patientes séronégatives – le taux de césarienne reste élevé. En effet, la césarienne conserve les mêmes indications obstétricales que chez les femmes séronégatives mais reste aussi largement pratiquée en cas de rupture prématurée des membranes, grossesse prolongée ou autre circonstance indiquant la naissance chez une patiente à conditions locales défavorables. Les experts ont évoqué la possibilité de maturation cervicale par prostaglandines chez les patientes infectées par le VIH uniquement chez celles ayant une CV indétectable depuis plusieurs semaines.

■ Recommandations pour la prise en charge des patientes infectées par le VIH

Depuis 1990, les recommandations sont rédigées par un groupe d'experts scientifiques et paraissent dans un rapport disponible sur le site <http://www.sante.gouv.fr>. Le dernier rapport d'experts, rédigé sous la direction du Pr Morlat, est paru en 2013 et a fait l'objet d'une actualisation en 2015 [13].

Concernant le choix du mode d'accouchement, un chapitre y est consacré. Il est important de comprendre que le choix du mode d'accouchement fait partie d'une prise en charge globale et doit tenir compte de multiples facteurs maternels, obstétricaux et fœtaux. Le rôle protecteur de la césarienne programmée systématique avait été établi avant l'ère des multithérapies ARV. En revanche,

le risque de TME chez les patientes à charge virale contrôlée n'est pas lié au mode d'accouchement.

Les experts recommandent donc :

- en cas de CV > 400 copies/mL : une césarienne programmée à 38-39 SA (semaines d'aménorrhée) ;
- en cas de CV < 50 copies/mL : une tentative de voie basse (en l'absence de contre-indication obstétricale) ;
- lorsque la CV est comprise entre 50 et 400 copies/mL : une discussion au cas par cas est nécessaire. Le choix du mode d'accouchement dépendra de la tendance évolutive de la CV, de l'évaluation de l'observance, des conditions obstétricales et de l'avis de la patiente après information.

Aucun bénéfice de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après la rupture des membranes. Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après rupture des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble justifiée seulement si l'accouchement ne paraît pas proche.

Les manœuvres invasives telles que la mesure du pH ou des lactates au scalp sont contre-indiquées.

Concernant la perfusion d'AZT pendant l'accouchement, le groupe d'experts recommande sa prescription lorsque la CV est > 400 copies/mL, mais pas lorsque celle-ci est < 50 copies/mL, sauf en cas de complications obstétricales (chorioamniotite, hémorragie *ante-partum*, accouchement prématuré). Entre 50 et 400 copies/mL, la discussion se fera au cas par cas.

Différentes situations obstétricales particulières posent question :

>>> La prématurité : certaines études ont montré un risque de TME augmenté en cas de prématurité [14, 15]. Les données semblent indiquer que ce surrisque pourrait être attribué à un délai court

entre la mise sous traitement ARV et l'accouchement, ce qui a encouragé les experts à recommander de débiter le traitement le plus tôt possible (avant la conception ou dès le 1^{er} trimestre, sauf situations particulières). La prématurité en elle-même n'est pas une indication de césarienne programmée, en revanche la perfusion d'AZT est à l'heure actuelle recommandée lors de l'accouchement.

>>> La rupture prématurée des membranes : contrairement aux études faites avant l'ère des multithérapies ARV, les données de cohortes récentes ne montrent pas d'augmentation du risque de TME en fonction de la durée de rupture, chez les femmes traitées. La prise en charge de la patiente dépend avant tout de l'âge gestationnel, mais aussi des conditions locales et du contrôle immuno-virologique. À partir de 34 SA, les experts recommandent d'organiser la naissance. Avant 34 SA, plus le terme est précoce, plus il est légitime de retarder la naissance afin d'éviter une grande prématurité. La rupture des membranes en elle-même n'est pas une indication de césarienne programmée.

>>> Le déclenchement/la maturation cervicale : l'infection par le VIH n'est pas une contre-indication à l'induction du travail lorsque la CV maternelle est faible ou indétectable. La question se pose en cas d'indication au déclenchement quand les conditions locales sont défavorables. On ne connaît pas le risque éventuel d'un déclenchement difficile comportant des phases prolongées de maturation, de contractions et d'ouverture prolongée de l'œuf. Par conséquent, les experts recommandent que la maturation-déclenchement soit réservée aux situations où la CV est < 50 copies/mL depuis plusieurs semaines.

■ Discussion

Depuis la découverte du VIH, d'énormes progrès ont été faits dans la prise en charge des patientes infectées, ce qui a permis de

POINTS FORTS

- Les patientes infectées par le VIH ont deux fois plus de césariennes que la population générale.
- La prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (TME) est l'enjeu principal d'une grossesse menée chez une patiente infectée par le VIH.
- La césarienne prophylactique systématique était recommandée à la fin des années 1990. Depuis, il a été montré que, lorsque la CV est indétectable chez une patiente sous multithérapie ARV, la césarienne programmée ne confère pas de bénéfice en termes de prévention de la TME.
- En cas de CV > 400 copies/mL, une césarienne programmée à 38-39 SA est recommandée.
- Il est important d'évaluer les bénéfices attendus d'une césarienne et de les mettre en balance avec les risques potentiels (surtout si la patiente a déjà un utérus cicatriciel et si elle a le projet d'avoir d'autres grossesses).

réduire de façon drastique le risque de TME. La césarienne programmée systématique a fait partie des mesures qui ont permis de diminuer le risque de TME et a donc rendu possibles les grossesses. Plus récemment, il a été montré que lorsque la CV est indétectable chez une patiente sous multithérapie ARV, la césarienne programmée ne confère pas de bénéfice en termes de prévention de la TME. Or, comme la proportion de patientes bien contrôlées sur le plan virologique a augmenté grâce aux traitements ARV, le taux de césarienne a tendance à diminuer ces dernières années. Cependant, il reste plus de deux fois supérieur à celui de la population générale pour les raisons que nous avons évoquées plus haut.

Il faut tout de même garder à l'esprit que, compte tenu du taux très faible de TME, démontrer qu'une pratique a un impact sur le taux de TME est quasi impossible : en effet, le nombre de sujets nécessaires à inclure serait trop important pour montrer une différence statistiquement significative. Ainsi, on ne peut pas être sûr que les pratiques très prudentes mises

en œuvre chez les femmes infectées ces dernières années n'aient pas engendré un surrisque de TME, même si des données récentes semblent rassurantes. Mandelbrot *et al.* ont montré que, chez les patientes à CV indétectable ayant débuté un traitement ARV efficace avant la grossesse, aucun cas de TME n'avait été documenté entre 2000 et 2011 chez plus de 8 000 femmes incluses dans l'EPF [16].

Il faut donc rester très prudent dans la prise en charge de nos patientes car un cas de TME est très difficile à vivre à la fois pour l'enfant infecté et pour sa mère ayant transmis le virus, mais aussi pour l'équipe qui a été amenée à prendre en charge la grossesse. Pour autant, il est aussi très important de garder en tête les risques imputables à la césarienne. En effet, elle présente une morbidité maternelle et fœtale supérieure à celle d'un accouchement par voie basse, ce risque augmentant avec le nombre de césariennes réalisées. Kennare répertorie les risques relatifs d'une patiente ayant un utérus cicatriciel lors de la grossesse suivante, par

rapport à une patiente ayant un utérus sain : placenta *prævia* : 1,8 [1,4-2,3]; présentation non céphalique : 2,0 [1,8-2,2]; travail prolongé : 5,8 [3,8-9,0]; rupture utérine : 84 [14,6-∞]; accouchement < 37 SA : 1,2 [1,1-1,4]; accouchement < 32 SA : 1,3 [1,1-1,7]; MFTU (mort fœtale *in utero*) inexécutée : 2,6 [1,4-3,9] [17].

Le risque d'avoir une nouvelle césarienne est d'environ 2/3, ce qui confère une augmentation de la mortalité maternelle (aOR : 3,3 [1,9-5,8]) [18] et une augmentation de la morbidité maternelle (aOR : 3,1 [3,0-3,3]) [19].

Chez les patientes ayant un utérus multicatriciel, il existe des risques de placenta *accreta* augmentant avec le nombre de césariennes préalables, ce qui accroît la morbi-mortalité maternelle et le risque d'hystérectomies difficiles [20].

Par ailleurs, il est souvent retrouvé un risque augmenté de complications du *post-partum* en cas de césarienne, particulièrement quand la césarienne est réalisée en urgence [21]. Il s'agit surtout de complications infectieuses à type d'abcès de paroi, ce qui doit peser dans la discussion du mode d'accouchement.

■ Conclusion

Il est fondamental d'évaluer les bénéfices attendus d'une césarienne en termes de prévention du risque de TME et de les mettre en balance avec les risques potentiels d'une césarienne, surtout si la patiente a déjà un utérus cicatriciel et si elle a le projet d'avoir d'autres grossesses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Enquête Périnatale Française : étude prospective multicentrique de la transmission du VIH1 et/ou VIH2 et de sa prévention (ANRS CO 01/EPF).
2. ROUZIUX C, COSTAGLIOLA D, BURGARD M *et al.* Estimated timing of mother-to-

I Obstétrique

- child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am J Epidemiol*, 1995;142:1330-1337.
3. ROUSSEAU CM, NDUATI RW, RICHARDSON BA *et al.* Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis*, 2003;187:741-747.
 4. CONNOR EM, SPERLING RS, GELBER R *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, 1994;331:1173-1180.
 5. COOPER ER, CHARURAT M, MOFENSON L *et al.* Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002;29:484-494.
 6. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. European collaborative study. *Aids*, 2001;15:761-770.
 7. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med*, 1999;340:977-987.
 8. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. *Lancet*, 1999;353:1035-1039.
 9. MANDELBROT L, LANDREAU-MASCARO A, REKACEWICZ C *et al.* Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama*, 2001;285:2083-2093.
 10. TOWNSEND CL, CORTINA-BORJA M, PECKHAM CS *et al.* Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *Aids*, 2008;22:973-981.
 11. WARSZAWSKI J, TUBIANA R, LE CHENADEC J *et al.*; ANRS French Perinatal Cohort. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *Aids*, 2008;22:289-299.
 12. TOWNSEND CL, CORTINA-BORJA M, PECKHAM CS *et al.* Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *Aids*, 2008;22:973-981.
 13. Morlat. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts. Paris, 2013; actualisation 2015. <http://www.sante.gouv.fr>
 14. TOWNSEND CL, CORTINA-BORJA M, PECKHAM CS *et al.* Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *Aids*, 2007;21:1019-1026.
 15. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003;32:380-387.
 16. MANDELBROT L, TUBIANA R, LE CHENADEC J *et al.*; ANRS-EPF Study Group. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis*, 2015;61:1715-1725.
 17. KENNARE R, TUCKER G, HEARD A *et al.* Risks of adverse outcomes in the next birth after a first cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, 2007;109(2 Pt 1):270-276.
 18. DENEUX-THARAUX C, CARMONA E, BOUVIER-COLLE MH, Bréart G Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 1):541-8.
 19. LIU S, LISTON RM, JOSEPH KS *et al.*; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ*, 2007;176:455-460.
 20. SILVER RM, LANDON MB, ROUSE DJ *et al.*; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*, 2006;107:1226-1232.
 21. MARCOLLET A, GOFFINET F, FIRTIION G *et al.* Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2002;186:784-789.

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

■ Dermatologie

La maladie de Verneuil en gynécologie

RÉSUMÉ : La maladie de Verneuil est une dermatose inflammatoire chronique fréquente et invalidante, dont le diagnostic reste souvent retardé de plusieurs années en raison d'une méconnaissance de la plupart des spécialistes.

Plusieurs phénotypes cliniques ont été individualisés, mais la survenue de lésions caractéristiques telles que des nodules inflammatoires, des abcès, des fistules et des cicatrices hypertrophiques d'évolution récidivante, surtout au niveau des zones axillaires et périnéales, doit permettre de poser le diagnostic facilement.

Des progrès ont été réalisés dans la compréhension physiopathologique de la maladie et dans la reconnaissance de comorbidités associées, tandis que de nouvelles pistes thérapeutiques voient le jour, entraînant un regain d'intérêt pour la pathologie.



C. GIRARD
Service de Dermatologie,
CHU de MONTPELLIER.

La maladie de Verneuil, encore appelée hidrosadénite ou hidradénite suppurée (HS), est une dermatose chronique et invalidante, caractérisée par des lésions douloureuses et inflammatoires profondément situées dans les zones corporelles porteuses de glandes apocrines (régions axillaires, inguinales et ano-génitales le plus souvent). Les premières descriptions cliniques remontent au XIX^e siècle et ont été faites par le chirurgien Alfred Velpeau en 1839, puis par Aristide Verneuil en 1854. L'HS a ensuite été historiquement considérée comme une maladie orpheline, ignorée de la plupart des spécialistes. Pourtant, sa prévalence est relativement élevée, estimée entre 1 et 4 % de la population représentant environ 500 000 patients en France.

Les lésions caractéristiques permettent de poser facilement le diagnostic, mais les retards diagnostiques restent importants : 4 à 6 ans en moyenne entre

les premières manifestations cliniques et le diagnostic, celui-ci étant posé directement par le patient dans 1/3 des cas. La maladie de Verneuil atteint avec prédilection les femmes en période d'activité génitale et se localise volontiers dans les zones périnéales, plaçant le gynécologue en première ligne dans leur prise en charge.

■ Population touchée

L'HS débute typiquement après la puberté, le plus souvent entre la 2^e et la 3^e décennie, et a tendance à s'améliorer après la ménopause. La prévalence de la maladie chez les patients âgés de 55 ans et plus est significativement plus faible que chez les plus jeunes (0,5 % versus 1,4 %) [1]. Le sex-ratio est de 3 à 4 femmes pour 1 homme. Certaines topographies semblent associées au sexe comme les atteintes périanales, plus fréquentes chez l'homme que chez la femme [2].

I Dermatologie

■ Facteurs de risque

Les deux principaux facteurs associés à la survenue, à l'aggravation et à la persistance des manifestations cliniques de la maladie de Verneuil sont le tabagisme et la surcharge pondérale [1]. Le tabagisme actif est significativement plus fréquent (plus de 70 % des patients) chez les patients HS que chez les témoins dans de nombreuses études ainsi que le confirme une large étude française réalisée chez 302 patients HS en 2008. En analyse multivariée, ce lien entre la prévalence de l'HS et le tabagisme actif demeure très fortement significatif (OR : 12,55 ; IC 95 % : 8,58-18,38). Bien qu'aucune relation entre la durée et l'intensité du tabagisme et la sévérité de la maladie n'ait été démontrée ni qu'aucune étude n'ait prouvé l'effet du sevrage tabagique sur celle-ci, il est clairement admis que ce dernier est un enjeu primordial du projet thérapeutique.

La surcharge pondérale et l'obésité sont également clairement associées à l'HS, la sévérité de la maladie augmentant avec la majoration de l'indice de masse corporelle (IMC) [3]. Les 3/4 des patients sont en surcharge pondérale (OR : 2,08 ; IC 95 % : 1,4-3,08), 30 à 50 % d'entre eux sont obèses (OR 4,42 ; IC 95 % : 2,82-6,93). L'obésité pourrait aggraver la maladie par le frottement qu'elle induit au niveau des plis atteints.

L'utilisation d'antitranspirants, de talc, de déodorants ou l'épilation au rasoir ne sont pas considérés comme des facteurs pathogéniques [4], tandis que le port de vêtements serrés aggrave l'inconfort et est parfois considéré comme un facteur déclenchant.

■ Physiopathologie

La pathogenèse de la maladie de Verneuil est complexe et fait intervenir des facteurs génétiques, environnementaux (tabac, obésité), hormonaux, locaux (bactéries, macération, trauma-

tismes...), une altération des peptides antimicrobiens et une dérégulation de l'immunité cutanée.

L'existence d'une prédisposition génétique est confortée par l'existence d'un antécédent familial de maladie de Verneuil chez 1/3 des patients, avec un mode de transmission évoquant une transmission autosomique dominante [5].

Récemment, des mutations du gène codant pour le complexe de la γ -sécrétase au sein de familles chinoises atteintes d'HS ont été mises en évidence [6], mais ces mutations ne sont retrouvées que dans une minorité de cas familiaux européens d'HS [7]. La γ -sécrétase est une endoprotéase ayant le pouvoir de cliver de nombreuses protéines transmembranaires, y compris les récepteurs des NOTCH (voie de signalisation impliquée dans la kératinisation folliculaire, l'hyperplasie épidermique et la formation de kystes). Les altérations de cette voie de signalisation entraîneraient une hyperprolifération kératinocytaire, responsable à son tour d'une occlusion des follicules pileux terminaux et des glandes apocrines. La rétention de kératine finit par entraîner une rupture du canal folliculaire et le relargage de cornéocytes, sébum et bactéries dans les tissus environnants, un afflux de polynucléaires neutrophiles et le développement d'une réaction inflammatoire par le biais de médiateurs et de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL17, IL23, TNF α ...) [8].

■ Infections

L'HS a longtemps été considérée, à tort, comme une maladie primitivement infectieuse. L'absence de complication infectieuse sérieuse (telle que des cellulites) ainsi que l'absence d'adénopathie pathologique [9] vont à l'encontre d'un rôle majeur direct des infections bactériennes. Aujourd'hui, il est admis que les nombreuses bactéries (streptocoques, staphylocoques, *Escherichia*

coli...) retrouvées au niveau des lésions cutanées correspondent davantage à une colonisation secondaire, responsable de la pérennisation de l'inflammation et des poussées de la maladie [10]. Il est en pratique inutile d'adapter les traitements antibiotiques aux prélèvements bactériologiques locaux.

■ Facteurs hormonaux

La présence de poussées prémenstruelles, le sex-ratio féminin, le déclenchement fréquent de la maladie après la puberté ainsi que son amélioration pendant la grossesse et après la ménopause plaident en faveur de facteurs hormonaux, en particulier d'un syndrome hyperandrogénique [11]. Cependant, les signes de virilisation inhabituels au cours de l'HS, l'absence d'hyperséborrhée, l'effet limité des traitements anti-androgéniques et les taux le plus souvent normaux d'androgènes circulants plaident contre cette hypothèse [11].

■ Manifestations cliniques

1. Présentation clinique

Le diagnostic est clinique et parfois difficile, notamment dans les formes débutantes ou peu évoluées. La présentation est celle de nodules douloureux, d'évolution fistulisante ou non, durant en moyenne 7 à 10 jours et siégeant volontiers dans les plis. Souvent initialement pris pour des abcès ou des furoncles, ce sont la localisation (topographie typique au niveau des zones riches en glandes apocrines : aisselles, aines, régions sous- et intermamillaires, périnéale, périanale et fesses), la récurrence et le terrain (adulte jeune, tabagisme actif, surpoids) qui doivent faire suspecter le diagnostic (**fig. 1 à 4**).

Les lésions élémentaires sont des nodules inflammatoires initialement isolés, parfois profonds et à peine visibles mais très douloureux, limitant



Fig. 1 : Abscès axillaires, fistules et cicatrices hypertrophiques.



Fig. 2 : Nodules et abcès pubiens.



Fig. 3 : Atteinte fessière avec abcès récurrents multiples, fistules interconnectées sans intervalle de peau saine (Hurley III).



Fig. 4 : Nodules et cicatrices aux plis inguinaux et à la racine interne des cuisses.

volontiers la mobilisation. Près de 50 % des patients présentent des prodromes – comme des sensations de brûlure, de picotement, de prurit, de chaleur ou d’hypersudation – 12 à 48 heures avant l’apparition du nodule. La durée moyenne d’une lésion douloureuse varie de 7 à 15 jours, finissant soit par se fistuliser à la peau, soit par se résorber, une nouvelle inflammation à distance étant toujours possible.

On observe également des lésions secondaires comme des sinus de drainage faisant communiquer plusieurs lésions avec des écoulements purulents intermittents, parfois sanguinolents et malodorants (bactéries anaérobies). Ces sinus sont vraisemblablement la conséquence de remaniements inflammatoires itératifs ; ils nécessitent souvent une exérèse chirurgicale complète. Des cicatrices hypertrophiques ou déprimées sont fréquentes, pouvant aboutir à des brides limitant la mobilité [3]. La présence de comédons simples ou multipores est fréquente, ainsi que des lésions de folliculite, notamment des fesses, ou la survenue de kystes pilonidaux. Plus rarement, peuvent être mis en évidence : des bourgeons charnus, des cicatrices chéloïdes, une acné nodulo-kystique sévère ou *conglobata*, une cellulite disséquante du scalp.

Les régions axillaires (79 % des cas), génitales – notamment le scrotum – (77 % des cas), périanales (51 % des cas) et les fesses (40 % des cas) sont les topographies les plus fréquentes pour les hommes. À l’opposé, pour les femmes, les lésions prédominent au niveau des régions génitales (93 % des cas), axillaires (63 % des cas), des fesses (23 % des cas) et des régions sous- et inter-mammaires (22 % des cas).

Canoui-Poitrine *et al.* ont décrit trois profils cliniques différents sur une série de 618 patients, suggérant l’existence de phénotypes distincts :

– le premier et le plus fréquent (48 % des cas), appelé axillaire-mammaire, se

I Dermatologie

caractérise par une atteinte axillaire et mammaire prédominante et des cicatrices fibreuses en pont, ainsi que des nodules fistulisés et profonds ;

– le type folliculaire (26 % des cas) survient plus volontiers chez les hommes tabagiques : il se caractérise par des kystes épidermiques, des kystes pilonidaux et une acné satellite sévère. La maladie de Verneuil est dans ce phénotype plus sévère, de survenue plus précoce et d'une durée d'évolution plus longue ;

– enfin, le phénotype glutéal (26 % des cas), caractérisé par des papules folliculaires et des lésions de folliculite de la région périnéale et fessière, surviendrait chez des patients tabagiques ayant un IMC et des scores de sévérité plus faibles malgré une durée d'évolution de la maladie plus longue [12].

2. Sévérité de la maladie de Verneuil

Différents scores existent pour évaluer la sévérité de l'HS. Le score de Hurley est largement utilisé en pratique courante. Il comporte trois stades prenant en compte les lésions actives, la présence de communication fistuleuse ou non entre les lésions et l'étendue de l'atteinte (**tableau I**). Ce score, très utilisé en routine car rapide pour estimer la sévérité globale et très reproductible, est néanmoins limité par son caractère statique et reste peu précis pour permettre une évaluation thérapeutique. Le HSS (*Hidradenitis suppurativa score*), ou score de Sartorius modifié, est un score proposé puis modifié par Sartorius en 2009, qui semble bien corrélé à l'intensité de la douleur, de la suppuration, au retentissement sur la qualité de vie et au score de Hurley. Ce score plus dynamique est fréquemment utilisé dans les essais cliniques pour évaluer l'évolu-

tion de la maladie, mais il reste peu utilisé en pratique courante en raison de sa complexité [13].

Plus récemment, deux nouveaux scores ont été utilisés dans le cadre d'essais thérapeutiques :

– le HS-PGA (*Hidradenitis suppurativa-physician's global assessment*) évalue de manière semi-quantitative le nombre d'abcès et de fistules drainantes ainsi que le nombre de nodules inflammatoires et non inflammatoires permettant de classer la sévérité de la maladie de Verneuil en cinq stades (de nul à très sévère) ;

– le score HiSCR (*Hidradenitis suppurativa clinical response*) est défini par une réduction d'au moins 50 % du nombre total de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires), sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistules drainantes par rapport à J0, niveau de référence [14].

3. Qualité de vie

La qualité de vie est profondément affectée par l'HS, y compris dans les formes modérées. Dans l'étude de Vazquez réalisée chez 268 sujets diagnostiqués au Minnesota entre 1968 et 2008, 43 % des patients étaient dépressifs (21 % si on utilisait les échelles classiques de dépression [BDI-SF, MDI]) [15]. L'altération de la qualité de vie est liée aux lésions elles-mêmes, qui génèrent douleur, inconfort, suppuration et sont sources de mauvaises odeurs. Elle est d'autant plus importante que les zones ano-génitales sont atteintes, que la maladie est de survenue précoce et très active. La maladie entraîne également un retentissement important sur la vie sexuelle des patients du fait de la topographie

génitale des lésions, en particulier chez les femmes [16].

4. Complications

Les infections aiguës, telles que les cellulites ou les infections systémiques, sont inhabituelles. L'obstruction lymphatique et le lymphœdème ainsi que l'éléphantiasis scrotal peuvent compliquer l'évolution à long terme [17].

La transformation des lésions suppuratives chroniques en carcinomes épidermoïdes s'observe après des évolutions prolongées (10 à 20 ans), surtout chez l'homme, dans les localisations fessières et périnéales [18]. Le début est insidieux et c'est l'aggravation récente des douleurs et des écoulements, la présence de nodules sous-cutanés durs et infiltrés et/ou l'apparition d'un bourgeonnement extensif et ulcéré qui doivent alerter le clinicien et conduire à une biopsie. Ces carcinomes épidermoïdes sont de mauvais pronostic (mortalité de 50 % à 2 ans) [19].

Des complications plus rares aujourd'hui peuvent être décrites chez des patients non traités, comme la formation d'une fistule dans l'urètre, la vessie, le rectum ou le péritoine, ou les conséquences d'une inflammation chronique telles l'anémie, l'hypoprotéinémie ou l'amylose.

Prise en charge thérapeutique : management médico-chirurgical

La prise en charge de la maladie et des comorbidités associées reste difficile et devra faire appel à une équipe pluridisciplinaire, combinant une approche médicale et/ou chirurgicale, simultanément ou successivement. Le traitement dépendra du stade de la maladie (stade de Hurley), de la fréquence des poussées inflammatoires et de l'objectif thérapeutique pour le patient. Bien que des *guidelines* thérapeutiques européennes aient été publiées [20], peu de traitements ont été évalués au cours d'études randomi-

Stade Hurley I	Abcès unique ou multiples, sans extension sous-cutanée, sans fistule, sans cicatrice hypertrophique.
Stade Hurley II	Abcès récurrents séparés par des intervalles de peau saine et formation de fistules et cicatrices hypertrophiques.
Stade Hurley III	Abcès récurrents multiples et multiples fistules interconnectées et sans intervalle de peau saine sur toute l'étendue de la zone atteinte.

Tableau I : Score de Hurley.

sées de qualité et la plupart des recommandations existantes reposent sur de faibles niveaux de preuve.

Traitement des poussées aiguës inflammatoires

Chez les patients qui souffrent de poussées de nodules douloureux entrecoupées de périodes de rémission prolongées, un traitement antibiotique systémique en cure courte, pris très précocement au début de la poussée inflammatoire, peut raccourcir la durée de l'épisode aigu et éviter son évolution vers le stade d'abcès. L'association amoxicilline + acide clavulanique 3 g en dose de charge immédiate suivie de 3 g/jour en 3 prises/jour pendant quelques jours semble le plus efficace. Les corticoïdes intralésionnels (triamcinolone, 5-10 mg) peuvent également entraîner la régression rapide (12 à 24 heures) du nodule inflammatoire [21]. Les corticostéroïdes systémiques à forte dose, seuls ou en association avec les antibiotiques, peuvent être proposés pour réduire l'inflammation et la douleur [22]. En cas d'abcès, c'est-à-dire de lésion fluctuante et collectée, l'incision chirurgicale en urgence peut être nécessaire. Le méchage, souvent très douloureux, n'est pas obligatoire en l'absence de cavité très profonde [23].

Traitement des formes inflammatoires subintrantes et chroniques

1. Antibiothérapie

Dans un essai clinique randomisé *versus* placebo mené sur 27 patients, la clindamycine topique 0,1 % 2 fois par jour a permis de réduire significativement le nombre d'abcès et de nodules inflammatoires à 1 mois par rapport au placebo, mais pas à 2 et 3 mois [24]. Un autre essai randomisé *versus* placebo mené sur 43 patients a montré que la clindamycine topique n'était pas infé-

rieure à la tétracycline systémique 500 mg 2 fois par jour [25]. Ce traitement peut être proposé dans les formes légères de la maladie.

Dans les formes plus avancées, aucun essai randomisé utilisant les antibiotiques n'est disponible. L'association clindamycine orale 300 mg 2 fois par jour et rifampicine 300 mg 2 fois par jour peut être proposée sur 10 semaines [26]. D'autres schémas d'antibiothérapie ont été proposés, associant souvent plusieurs antibiotiques sur des durées prolongées. L'association rifampicine, moxifloxacine et métronidazole pendant plusieurs mois a montré une rémission chez 16/28 patients atteints d'HS récalcitrante. [27]. Les mêmes auteurs ont rapporté l'efficacité d'un traitement d'ertapénem pendant 6 semaines suivi d'un traitement de consolidation antibiotique pendant 6 mois chez des patients atteints d'HS sévère. Sous ce traitement, les symptômes inflammatoires étaient réduits après 6 mois de traitement, mais avec de nombreux patients nécessitant des traitements antibiotiques supplémentaires intraveineux en raison d'une faible adhérence au traitement d'entretien [28].

2. Dapsone

Elle a été utilisée avec de bons résultats chez 9 patients sur 24 dans une étude ouverte prospective [29].

3. Rétinoïdes

Contrairement à l'acné, l'isotrétinoïne est inefficace dans l'HS [30], tandis que quelques petites séries ont rapporté l'efficacité de l'étrétinate ou de l'acitrétine [31].

4. Antiandrogènes

L'acétate de cyprotérone à 2 mg/jour combiné avec des estrogènes a été comparé à une pilule contraceptive standard, sans différence significative [32]. Le finastéride a été utilisé chez une dizaine de femmes avec de bons résultats [33].

5. Médicaments anti-TNF α

Plusieurs cas cliniques et courtes séries ont rapporté initialement une efficacité spectaculaire de l'infliximab, de l'éta-nercept et de l'adalimumab chez des patients sévèrement atteints. Le ratio réel bénéfique/risque des anti-TNF reste à déterminer dans la maladie en raison de résultats contradictoires ultérieurs et d'un effet purement suspensif. Ainsi, une étude ouverte prospective menée sur 15 patients traités par étanercept 50 mg/semaine a montré uniquement 3 répondeurs [34]. Un essai randomisé *versus* placebo avec l'infliximab sur 38 patients n'a pas démontré de différence significative pour le critère principal, mais davantage de patients ont atteint une diminution de 50 % du score HHSI initial dans le groupe infliximab avec une amélioration significative des scores de qualité de vie, de l'échelle visuelle analogique et des marqueurs de l'inflammation [35].

Une étude de phase II (n = 152) et plusieurs études de phase III randomisées *versus* placebo, utilisant l'adalimumab à la dose de 40 mg/semaine, ont montré une amélioration significative en faveur de l'adalimumab avec obtention du critère d'évaluation principal, amélioration du ressenti du patient et des scores de douleur [36]. Cette molécule est la seule à avoir obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) en France dans la maladie de Verneuil, mais elle n'a pas obtenu le remboursement dans cette indication.

6. Autres médicaments biologiques

Les anti-IL1 ont été essayés dans de petites séries avec des résultats variables. Ils pourraient cependant avoir une efficacité intéressante [37].

7. Traitement chirurgical

Celui-ci doit être réalisé par un chirurgien expérimenté, après repérage attentif de l'ensemble des sinus et fistules sous-cutanés, à l'aide éventuellement d'une échographie cutanée ou d'une IRM.

I Dermatologie

POINTS FORTS

- La maladie de Verneuil, ou hidradénite suppurée (HS), est une dermatose chronique et invalidante, caractérisée par des lésions douloureuses et inflammatoires, profondément situées dans les zones corporelles porteuses de glandes apocrines (régions axillaires, inguinales et ano-génitales le plus souvent).
- L'HS débute typiquement après la puberté, le plus souvent entre la 2^e et la 3^e décennie, et a tendance à s'amender après la ménopause.
- La pathogenèse de la maladie de Verneuil est complexe et fait intervenir des facteurs génétiques, environnementaux (tabac, obésité), hormonaux, locaux (bactéries, macération, traumatismes...), une altération des peptides antimicrobiens et une dérégulation de l'immunité cutanée.
- La prise en charge de la maladie et des comorbidités associées reste difficile et devra faire appel à une équipe pluridisciplinaire.

8. Excision locale limitée avec fermeture directe

Cette procédure est particulièrement utile chez les patients Hurley I, ayant des lésions limitées ou récidivantes au même endroit, sous anesthésie locale ; elle entraîne un haut degré de satisfaction chez ces patients malgré des récurrences fréquentes [38]. Extériorisation et *deroofting* sont des alternatives intéressantes pour les sinus de drainage [39].

9. Exérèse chirurgicale large avec cicatrisation dirigée secondaire ou greffe cutanée

C'est la meilleure alternative thérapeutique pour les stades III de Hurley, pratiquée par une équipe entraînée. L'exérèse doit être suffisamment large et profonde pour enlever l'ensemble des lésions suppuratives, des sinus de drainage (repérés par le bleu de méthylène) et si possible l'ensemble des glandes apocrines. La cicatrisation dirigée est le plus souvent proposée, suivie d'une couverture secondaire éventuelle par greffe ou lambeau. Une dérivation colique provisoire peut

être nécessaire en cas de topographie périanales [40]. Des récurrences peuvent survenir en périphérie des zones opérées en cas d'exérèse trop limitée ou de lésions infracliniques (moins de 30 % des cas). Le traitement chirurgical large est également la seule alternative envisageable en cas de carcinome épidermoïde sous-jacent.

10. Lasers et autres traitements physiques

Le laser CO₂ est utilisé avec succès dans les formes modérées à sévères de la maladie tandis que les lasers dépilatoires, en particulier le Nd:YAG, peuvent être proposés dans les stades Hurley I et II de la maladie [41]. La photothérapie dynamique donne en revanche des résultats décevants. Enfin, quelques cas de patients traités par toxine botulique ont été rapportés [42].

■ Conclusion

La maladie de Verneuil reste considérée, à tort, comme une maladie orpheline alors que sa prévalence est élevée, avec un délai diagnostique important de

plusieurs années. C'est une pathologie à la frontière de plusieurs spécialités (dermatologie, chirurgie, gynécologie, proctologie), dont la prise en charge demeure difficile et qui devra au mieux impliquer une équipe pluridisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. REVUZ JE, CANOUI-POITRINE F, WOLKENSTEIN P *et al.* Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*, 2008;59:596-601.
2. ANDERSON MJ, DOCKERTY MB. Perianal hidradenitis suppurativa; a clinical and pathologic study. *Dis Colon Rectum*, 1958;1:23-31.
3. CANOUI-POITRINE F, REVUZ JE, WOLKENSTEIN P *et al.* Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*, 2009;61:51-57.
4. MORGAN WP, LEICESTER G. The role of depilation and deodorants in hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*, 1982;118:101-102.
5. VON DER WERTH JM, WILLIAMS HC, RAEBURN JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol*, 2000;142:947-953.
6. WANG B, YANG W, WEN W *et al.* Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*, 2010;330:1065.
7. INGRAM JR, WOOD M, JOHN B *et al.* Absence of pathogenic γ -secretase mutations in a South Wales cohort of familial and sporadic hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol*, 2013;168:874-876.
8. DANBY FW, JEMEC GB, MARSCH WC *et al.* Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol*, 2013;168:1034-1039.
9. WORTSMAN X, REVUZ J, JEMEC GB. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2009;219:22-24.
10. BECHARA FG, SAND M, SKRYGAN M *et al.* Acne inversa: evaluating antimicrobial peptides and proteins. *Ann Dermatol*, 2012;24:393-397.
11. BARTH JH, KEALEY T. Androgen metabolism by isolated human axillary apocrine glands in hidradenitis sup-

- purativa. *Br J Dermatol*, 1991;125:304-308.
12. CANOUI-POITRINE F, LE THUAUT A, REVUZ JE *et al.* Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1506-1511.
 13. SARTORIUS K, EMTSTAM L, JEMEC GB *et al.* Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*, 2009;161:831-839.
 14. KIMBALL AB, JEMEC GB, YANG M *et al.* Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*, 2014;171:1434-1442.
 15. VAZQUEZ BG, ALIKHAN A, WEAVER AL *et al.* Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*, 2013;133:97-103.
 16. JANSE IC, DECKERS IE, VAN DER MATEN AD *et al.* Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: a multicentre cross-sectional study. *Br J Dermatol*, 2017;176:1042-1047.
 17. ALHARBI B, SHLASH A, BEDAIWI K *et al.* Scroto-perineal hidradenitis suppurativa complicated by giant scrotal elephantiasis. *Urol Ann*, 2015;7:265-267.
 18. ZHANG LQ, TAN C. Squamous cell carcinoma arising in chronic hidradenitis suppurativa: a lethal complication to be avoided. *Acta Oncol*, 2017;56:497-498.
 19. MAKRIS GM, POULAKAKI N, PAPANOTA AM *et al.* Vulvar, Perianal and Perineal Cancer After Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Dermatol Surg*, 2017;43:107-115.
 20. ZOUBOULIS CC, DESAI N, EMTSTAM L *et al.* European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/ acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:619-644.
 21. RIIS PT, BOER J, PRENS EP *et al.* Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:1151-1155.
 22. FEARFIELD LA, STAUGHTON RC. Severe vulval apocrine acne successfully treated with prednisolone and isotretinoin. *Clin Exp Dermatol*, 1999;24:189-192.
 23. O'MALLEY GF, DOMINICI P, GIRALDO P *et al.* Routine packing of simple cutaneous abscesses is painful and probably unnecessary. *Acad Emerg Med*, 2009;16:470-473.
 24. CLEMMENSEN OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*, 1983;22:325-328.
 25. JEMEC GB, WENDELBOE P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 1998;39:971-974.
 26. BETTOLI V, ZAULI S, BORGHI A *et al.* Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:125-126.
 27. JOIN-LAMBERT O, COIGNARD H, JAIS JP *et al.* Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2011;222:49-58.
 28. JOIN-LAMBERT O, COIGNARD-BIEHLER H, JAIS JP *et al.* Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother*, 2016;71:513-520.
 29. YAZDANYAR S, BOER J, INGVARSSON G *et al.* Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology*, 2011;222:342-346.
 30. SORIA A, CANOUI-POITRINE F, WOLKENSTEIN P *et al.* Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology*. 2009;218:134-135.
 31. MATUSIAK L, BIENIEK A, SZEPIETOWSKI JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*, 2014;171:170-174.
 32. MORTIMER PS, DAWBER RP, GALES MA *et al.* A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 1986;115:263-268.
 33. JOSEPH MA, JAYASEELAN E, GANAPATHI B *et al.* Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatol Treat*, 2005;16:75-78.
 34. ADAMS DR, YANKURA JA, FOGELBERG AC *et al.* Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol*, 2010;146:501-504.
 35. GRANT A, GONZALEZ T, MONTGOMERY MO *et al.* Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:205-217.
 36. KIMBALL AB, OKUN MM, WILLIAMS DA *et al.* Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*, 2016;375:422-434.
 37. TZANETAKOU V, KANNI T, GIATRAKOU S *et al.* Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2016;152:52-59.
 38. JEMEC GB. Effect of localized surgical excisions in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 1988;18(5 Pt 1):1103-1107.
 39. LIN CH, CHANG KP, HUANG SH. Deroofing: An Effective Method for Treating Chronic Diffuse Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Surg*, 2016;42:273-275.
 40. BALIK E, EREN T, BULUT T *et al.* Surgical approach to extensive hidradenitis suppurativa in the perineal/perianal and gluteal regions. *World J Surg*, 2009;33:481-487.
 41. HAMZAVI IH, GRIFFITH JL, RIYAZ F *et al.* Laser and light-based treatment options for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73(5 Suppl 1):S78-81.
 42. Khoo ABS, Burova EP. Hidradenitis suppurativa treated with Clostridium botulinum toxin A. *Clin Exp Dermatol*, 2014;39:749-750.

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

Contraception

DIU chez la nullipare

RÉSUMÉ : Même si les patientes jeunes et les praticiens émettent encore parfois certaines craintes à poser un DIU, celui-ci est un moyen de contraception de longue durée d'action à privilégier chez nos patientes nullipares. En effet, il présente des taux de continuation et de satisfaction bien meilleurs que les contraceptions orales avec une efficacité indépendante de l'observance.

Les risques de complications ne sont pas augmentés chez la nullipare si nous respectons les contre-indications et dépistons les infections sexuellement transmissibles en cas de facteur(s) de risque.



M. LAMBERT

Service de Gynécologie, Centre Aliénor d'Aquitaine, Centre Hospitalier Universitaire de BORDEAUX.

L'utilisation du dispositif intra-utérin (DIU) chez la nullipare est victime de nombreuses idées reçues. En effet, selon l'étude française FECOND menée en 2010, 57 % des femmes considéraient que le DIU n'était pas un moyen de contraception recommandé chez les nullipares, ainsi que 68 % des gynécologues et 85 % des médecins généralistes, évoquant principalement un risque d'infection et d'infertilité [1]. Cela expliquait que le DIU concernait seulement 3 % des nullipares et restait un moyen de contraception de la patiente de plus de 30 ans, âge moyen de la première naissance en France. Cependant, "choisir sa contraception" est le slogan des dernières campagnes contraceptives et un nombre croissant de patientes nullipares souhaitent un DIU.

Les avantages évoqués pour ce type de contraception sont une facilité d'observance, un coût réduit, une efficacité indépendante de l'observance et une utilisation possible en cas de contre-indication ou de crainte de la contraception estroprogestative. De plus, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) mises à jour en 2016, le DIU au cuivre est à proposer en première intention quelle que soit la parité en l'absence de contre-indication [2].

Les contre-indications à la pose d'un DIU sont les mêmes chez une patiente

nullipare et ayant déjà accouché. Il nous suffira d'utiliser un DIU de taille adaptée à la nullipare (modèle *short*) et de délivrer une information claire à la patiente sur les effets indésirables et les risques potentiels. Cet article présente les différents freins professionnels et sociétaux au choix du DIU.

Le risque de maladie inflammatoire pelvienne

Ce risque est évalué à 1,6 pour 1 000 femmes par an et prédomine dans les 20 jours après l'insertion (9,7 contre 1,4/1 000 femmes ensuite) [3]. Le risque d'infection génitale haute (IGH) puis de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) reste très faible chez les patientes porteuses d'un DIU et serait majoré en cas d'infection à *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* lors de la pose (0-5 % versus 0-2 %) [4]. Le risque infectieux n'est pas augmenté chez les patientes nullipares. Il s'agit de l'exposition aux infections sexuellement transmissibles (IST) et non du DIU lui-même qui est responsable d'IGH ou de MIP après le premier mois d'utilisation. Il est donc nécessaire de dépister les IST avant la pose d'un DIU avec un prélèvement vaginal ou de l'endocol à la recherche de *Chlamydia trachomatis*. Selon l'étude de Grentzer *et al.*, si nous retenons comme facteurs de risque l'âge inférieur ou égal

à 25 ans, la notion de partenaires sexuels multiples, l'utilisation non systématique des préservatifs et/ou l'antécédent personnel d'IST, la sensibilité de retrouver une IST sur le prélèvement bactériologique est de 99,3 %.

Par ailleurs, nous pouvons noter que le Collège américain des gynécologues et obstétriciens ne recommande pas d'attendre le résultat du prélèvement vaginal lors de la pose si la patiente est asymptomatique ni d'instaurer d'antibioprophylaxie particulière, les études ne montrant pas plus de cas d'IGH dans ces situations. Le plus souvent, en cas de prélèvement positif, la patiente était traitée rapidement sans retrait du DIU. Pour la HAS et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée le jour de la pose du DIU devant l'absence de diminution du nombre d'IGH (risque faible) et d'efficacité des thérapeutiques testées. Le DIU ne sera pas posé si le prélèvement bactériologique est positif et la patiente symptomatique. Dans ce cas, un contrôle après traitement sera effectué avant d'envisager la pose du DIU.

■ Le risque d'infertilité tubaire

L'utilisation antérieure d'un DIU chez les patientes nullipares n'augmente pas le risque de pathologie tubaire [5]. En revanche, la présence d'une sérologie *Chlamydia trachomatis* positive est pourvoyeuse d'infertilité tubaire avec un risque multiplié par 2 [6]. Cela confirme que le risque d'infection et d'infertilité est lié au comportement sexuel des patientes et non au DIU.

■ Le risque de grossesse extra-utérine

Le taux de grossesse sous DIU est faible (< 1 %/an), y compris le taux de grossesse extra-utérine (GEU). En effet, le risque de GEU sous DIU est inférieur d'un facteur 10 à celui des femmes sans

contraception. Bien entendu, en cas de grossesse, il faudra en premier lieu éliminer une GEU (5-10 %). Ce risque est indépendant de la parité. Selon la HAS et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'antécédent de GEU n'est pas une contre-indication à la pose d'un DIU [2].

■ Les difficultés à l'insertion

La majorité des études n'observent pas d'augmentation du risque d'échec de pose chez les nullipares (4,2 % versus 3,3 % chez les patientes ayant déjà accouché, $p = 0,45$ pour l'équipe de Teal *et al.*) [7]. En ce qui concerne le DIU au lévonorogestrel de 13,5 mg, une étude récente a rapporté une insertion réussie dans 99,7 % des cas et facile dans 94,4 % des cas [8].

Les douleurs lors de la pose sont plus intenses chez la nullipare mais restent acceptables pour la majorité des patientes. Un point important sera de les en informer lors de la discussion du choix de la méthode contraceptive et de prescrire un antispasmodique avant la pose (recommandation de la HAS [2]). Une revue de la littérature de 2016 ne montrait pas d'amélioration de l'insertion avec le misoprostol, les anti-inflammatoires, l'anesthésie locale à la lidocaïne ou encore le monoxyde d'azote inhalé [9]. Les praticiens se doivent donc d'être formés à la pose du DIU chez les nullipares afin de limiter les échecs et les douleurs.

■ Le risque de perforation

Il est rare (< 2/1 000 insertions) et n'est pas augmenté chez la patiente nullipare [7].

■ Le risque d'expulsion

Il n'est pas augmenté chez les nullipares (3,2 % versus 2,7 % chez les multipares, $p = 0,65$ pour Teal *et al.* [7] et 8,4 %

chez les nullipares versus 11,4 % chez les multipares, $p < 0,001$ pour Madden *et al.* [10]).

La pose d'un DIU est possible au cours d'une interruption volontaire de grossesse (IVG) par méthode chirurgicale selon la HAS, même si le risque d'expulsion augmente d'un facteur 2,5 environ [10]. Cela permet néanmoins une diminution du coût et du risque de grossesse non désirée, d'IVG répétées par rapport aux autres moyens de contraception [11].

L'utilisation de la coupe menstruelle, de plus en plus pratiquée chez nos jeunes patientes, est possible avec un DIU. Il nous faudra cependant en avoir discuté et rester vigilants en coupant les fils très courts. De même, il nous faudra apprendre aux patientes à retirer correctement leur coupe avec un mouvement de bascule afin de limiter l'effet ventouse et le risque d'expulsion ou de déplacement du DIU.

■ La tolérance du DIU chez la nullipare

La revue de la littérature d'Usinger *et al.* a montré un taux de continuation à 12 mois du DIU chez les patientes de moins de 25 ans bien meilleur que celui des autres moyens de contraception ($p = 0,004$), en particulier par rapport à la contraception orale estroprogestative ($p < 0,001$) (**fig. 1**) [12].

En ce qui concerne le DIU au cuivre, une étude française récente a observé un taux de continuation à 1 an de 90 % chez la nullipare avec un taux de satisfaction de 93 %. Certes, les patientes ont signalé une augmentation de l'abondance des règles (84 %) et des dysménorrhées (80 %), mais elles ne s'en disaient que peu ou pas gênées dans respectivement 74 % et 58 % des cas [13]. Cela démontre l'importance de l'information de la patiente quant aux symptômes liés au DIU au cuivre.

Contraception

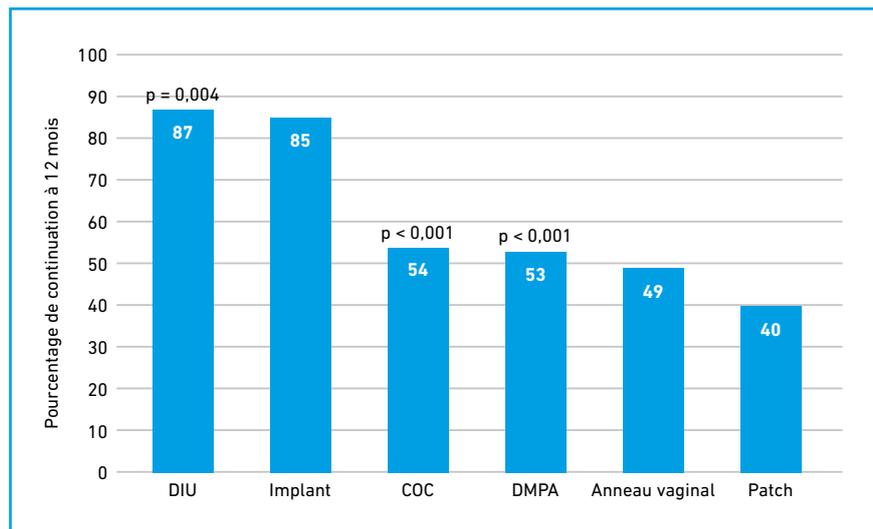


Fig. 1 : Continuation à 12 mois des différents moyens de contraception chez des patientes ≤ 25 ans d'après des études menées entre 2004 et 2015 [12]. DIU : dispositif intra-utérin ; COC : contraception orale combinée ; DMPA : dépôt d'acétate de médorogestérone.

Une autre étude n'a pas retrouvé de différence sur le taux de continuation à 6 mois en fonction de la parité (90,4 % chez les nullipares *versus* 88 % chez les multipares) [14].

La satisfaction des adolescentes utilisant un DIU au lévonorgestrel 13,5 mg est, elle aussi, excellente (83,4 %) avec peu de retraits prématurés (16,8 % à 12 mois)

et sans augmentation des complications [8]. Par rapport au DIU au cuivre, il est observé moins de complications et de retraits précoces avec le DIU au lévonorgestrel devant des dysménorrhées moindres quel que soit l'âge et moins de grossesses [15]. Ce type de DIU reste toujours indiqué en deuxième intention en France. Le retrait à 12 mois est significativement plus fréquent avec l'implant

progestatif (26,8 % *versus* 19,6 % avec le DIU au lévonorgestrel 13,5 mg) en raison d'un pourcentage plus important de ménométrorragies sous implant (11,3 % *versus* 3,2 %) [16].

Conclusion

Le DIU est à privilégier chez les patientes jeunes et nullipares qui souhaitent utiliser ce moyen de contraception de longue durée d'action. Le taux de continuation et la tolérance sont élevés, avec une efficacité excellente. Les IST devront être dépistées chez les femmes présentant des facteurs de risque. Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'augmentation des risques (en particulier d'infection et d'infertilité) chez les nullipares.

Le praticien devra choisir un DIU de taille adaptée à la nullipare et être formé à sa pose. Le principal élément du succès de ce moyen de contraception sera l'information de la patiente (à propos de l'insertion et des éventuels effets secondaires) et son éducation thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- MOREAU C, BOHET A, HASSOUN D *et al.* IUD use in France: women's and physician's perspectives. *Contraception*, 2014;89:9-16.
- HAS : Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. Mars 2013, Mise à jour septembre 2016.
- FARLEY TM, ROSENBERG MJ, ROWE PJ *et al.* Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet*, 1992;339:785-788.
- MOHLLAJEE AP, CURTIS KM, PETERSON HB. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review. *Contraception*, 2006;73:145-153.
- STODDARD AM, XU H, MADDEN T *et al.* Fertility after intrauterine device removal: a pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2015;20:223-230.
- HUBACHER D, LARA-RICALDE R, TAYLOR DJ *et al.* Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among

POINTS FORTS

- Le choix de la patiente est à respecter en l'absence de contre-indication et le DIU au cuivre peut être proposé en première intention quelle que soit la parité selon la HAS 2016.
- Un dépistage des IST avant la pose devra être réalisé en présence de facteur(s) de risque.
- La taille du DIU sera adaptée à la nullipare et la prescription d'antalgiques systématique avant la pose.
- La littérature ne retrouve pas d'augmentation des complications chez la patiente nullipare.
- L'information de la patiente et son éducation thérapeutique seront indispensables en lui exposant le déroulement de la pose et les signes cliniques devant l'amener à consulter ensuite.

- nulligravid women. *N Engl J Med*, 2001;345:561-567.
7. TEAL SB, ROMER SE, GOLDTHWAITE LM *et al*. Insertion characteristics of intrauterine devices in adolescents and young women: success, ancillary measures, and complications. *Am J Obstet Gynecol*, 2015;213:515.e1-e5.
 8. GEMZELL-DANIELSSON K, BUHLING KJ, DERMOUT SM *et al*. A Phase III, single-arm study of LNG-IUS 8, a low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system (total content 13.5mg) in postmenarcheal adolescents. *Contraception*, 2016;93:507-512.
 9. ZAPATA LB, JATLAOUI TC, MARCHBANKS PA *et al*. Medications to ease intrauterine device insertion: a systematic review. *Contraception*, 2016;94:739-759.
 10. MADDEN T, McNICOLAS C, ZHAO Q *et al*. Association of age and parity with intrauterine device expulsion. *Obstet Gynecol*, 2014;124:718-726.
 11. GOODMAN S, HENDLISH SK, REEVES MF *et al*. Impact of immediate postabortal insertion of intrauterine contraception on repeat abortion. *Contraception*, 2008;78:143-148.
 12. USINGER KM, GOLA SB, WEIS M *et al*. Intrauterine contraception continuation in adolescents and young women: a systematic review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016;29:659-667.
 13. GUICHETEAU C, BOYER L, SOMÉ DA *et al*. Tolerance of copper intrauterine device in nulliparous patients: a single-center prospective study. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015;43:144-150.
 14. GARBERS S, HAINES-STEPHAN J, LIPTON Y *et al*. Continuation of copper-containing intrauterine devices at 6 months. *Contraception*, 2013;87:101-106.
 15. BERENSON AB, TAN A, HIRTH JM *et al*. Complications and continuation of intrauterine device use among commercially insured teenagers. *Obstet Gynecol*, 2013;121:951-958.
 16. APTER D, BRIGGS P, TUPPURAINEN M *et al*. A 12-month multicenter, randomized study comparing the levonorgestrel intrauterine system with the etonogestrel subdermal implant. *Fertil Steril*, 2016;106:151-157.e5.

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

I Fertilité

Comment interpréter un spermogramme ?

RÉSUMÉ : La consultation pour infertilité est actuellement de plus en plus fréquente (plus d'un couple sur 10). L'infertilité masculine est impliquée dans plus de 50 % des infertilités du couple. Le bilan et la prescription du spermogramme dès la première consultation s'avèrent indispensables dans la démarche étiologique et thérapeutique (cause curable ou orientation vers l'assistance médicale à la procréation).

Le praticien, avec l'aide du biologiste médical, doit pouvoir orienter rapidement un couple vers des unités spécialisées en assistance médicale à la procréation.

Les techniques de fécondation *in vitro* (ICSI, IMSI, cryopréservation) ont révolutionné les thérapeutiques proposées aux hommes infertiles.



J. PFEFFER^{1, 3}, J.-P. TAAR^{1, 3},

I. HEILIKMAN^{1, 3}, F. FARJON²

¹ Laboratoire ZTP, BAGNOLET.

² Laboratoire ZTP, CRÉTEIL.

³ Centre de Fertilité de l'Est Parisien (CFEP) Floréal-Dhuys, BAGNOLET.

L'infécondité involontaire (l'infertilité) et sa prise en charge sont au cœur de la pratique quotidienne des gynécologues (environ 15 % des consultations). De plus en plus tôt dans une vie de couple et/ou de plus en plus tard dans la vie d'une femme, les patients inquiets ou concernés consultent pour ces raisons. On peut parler de l'infertilité primaire d'un couple (sans cause ou raison documentée ou apparente) lorsqu'après 1 an de rapports réguliers sans contraception, aucune grossesse ne survient [1]. Certaines situations (âge de la femme > 35 ans [2], syndrome des ovaires polykystiques [SOPK], endométriose, insuffisance ovarienne, âge de l'homme > 60 ans) peuvent justifier un bilan d'infertilité plus rapide (6 mois) avec une certaine légitimité [3] (fig. 1). Les causes d'infertilité sont multiples et peuvent concerner la femme (30 % des cas), l'homme (30 % des cas), les deux (20 % environ des cas) ou sont idiopathiques pour le reste [4].

L'homme est partiellement responsable d'une infertilité dans 50 % des cas. L'évaluation initiale de la fertilité masculine consiste à réaliser un interrogatoire précis, un examen physique et un spermogramme. Ce dernier est l'examen fondamental qui permet d'évaluer la fertilité masculine, il doit être systématique et facilement prescrit.

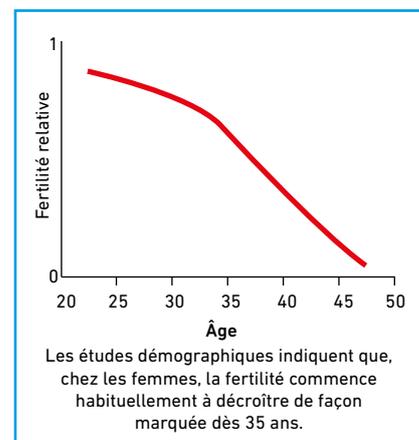


Fig. 1 : La fertilité de la femme (d'après [2]).

■ La première consultation

L'interrogatoire du partenaire de sexe masculin représente le temps principal de la consultation, d'autant plus si le praticien n'est pas un urologue-andrologue. Il convient de rechercher :

- les antécédents familiaux et personnels du couple ;
- ses habitudes sexuelles (délai de désir d'enfant, fréquence des rapports sexuels, dysfonctions, lubrifiants) ;
- les facteurs de risque d'infertilité masculine congénitaux ou acquis : un ancien traumatisme testiculaire, une chirurgie pelvienne/testiculaire (cryptorchidie, hernie inguinale), une infection urogénitale (orchépididymites dans un contexte d'infection sexuellement transmissible [IST], orchite ourlienne), une malformation congénitale (hypo/épispadias) ;
- l'existence d'un contexte particulier familial d'infertilité (arbre généalogique).

Sur le plan médical, on s'attachera à rechercher la notion de pathologies chroniques (diabète entraînant l'impuissance et/ou l'éjaculation rétrograde), affections respiratoires (agénésie des canaux déférents retrouvés dans la mucoviscidose), de traitements en cours (radiothérapie, chimiothérapie, autres médicaments avec impact sur la spermatogenèse).

De nouveaux facteurs commencent à être reconnus comme ayant une influence sur les difficultés à procréer. Il s'agit de facteurs toxiques agissant dès la vie intra-utérine de la mère (polluants qui se comporteraient comme des perturbateurs endocriniens) et de facteurs environnementaux (tabac, alcool, cannabis, poids, alimentation, profession exposée [chaleur], sport intense, stress) [5] (**tableau I**).

1. L'examen clinique

L'examen physique est nécessaire avant toute décision thérapeutique

Questions à l'homme	
Habitudes sexuelles du couple	Fréquence des rapports, lubrifiants, préservatifs, autres
Poids	Le surpoids ou l'amaigrissement influe sur la fertilité (IMC)
Fertilité antérieure	Avez-vous déjà eu des enfants avec la partenaire actuelle ou une autre ? Des fausses couches ou des avortements se sont-ils produits ?
Pathologies infectieuses	Oreillons (avec orchite ourlienne), prostatite, IST (infection sexuellement transmissible : chlamydia, gonococcies...), urétrite
Antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne	Orchidectomie, orchidopexie, cure de hernie inguinale ou d'hydrocèle
Pathologies testiculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Varicocèle, cryptorchidie (ectopie testiculaire), testicules ascenseurs, torsion testiculaire, traumatisme • Malformation congénitale (hypospadias, épispadias)
Pathologies sexuelles	Troubles de l'érection, de l'éjaculation, hypospadias...
Prise de médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Certains médicaments influent sur la production de spermatozoïdes, sur la libido et sur l'éjaculation (finastéride pour le traitement de l'alopecie) • Traitements en cours (radiothérapie, chimiothérapie)
Pathologies générales	Diabète, maladie endocrinienne, affections respiratoires, mucoviscidose, cancer...
Habitudes de vie	<ul style="list-style-type: none"> • Tabac, alcool, toxiques (pesticides), drogues (cannabis), consommation de café • Activité et rythme professionnel (travail de nuit), professions en contact avec une source de chaleur (cuisinier, boulanger), position assise prolongée (chauffeur de camion, chauffeur de bus) • Sports à risque de traumatismes testiculaires : rugby, hockey, équitation, football, vélo VTT, alpinisme... • Musculation (androgènes)
Traumatismes	Accident sur la voie publique (moto), hématome testiculaire post-traumatique (vélo, foot...), traumatisme de la colonne vertébrale...
Antécédents familiaux	Problème de fertilité familiale, maladie génétique...

Tableau I : Interrogatoire du partenaire de sexe masculin.

(assistance médicale à la procréation [AMP] ou médicaments). Il doit être facilement déclenché devant des anomalies décelées à l'interrogatoire et/ou au spermogramme.

Le clinicien inspecte le pénis, palpe les testicules, mesure leur taille et évalue la symétrie et le volume testiculaire, la présence bilatérale des canaux déférents, l'absence de kyste/induration, de dou-

Fertilité

leur ou de varicocèle. Un toucher rectal est recommandé. Il recherche des signes d'hypoandrisme par l'évaluation des caractères sexuels secondaires (distribution de la pilosité, répartition gynoïde ou androïde des graisses, gynécomastie).

2. Le bilan biologique

L'examen de référence et de première intention dans ce contexte, que l'homme ait fait preuve de fécondance ou non, reste le spermogramme-spermocytogramme. Cet examen de biologie médicale n'est que peu automatisé et doit se faire dans des laboratoires spécialisés. Les seuils de normalité des différents paramètres spermaticques sont encadrés aujourd'hui par la 5^e édition du manuel de l'OMS (plusieurs changements importants par rapport à l'édition précédente) [6] (**tableau II**).

Le bilan est standardisé (nomenclature des actes de biologie médicale). Il rassemble la détermination du volume de l'éjaculat, du pH, de la concentration spermatique et des cellules rondes, de la mobilité totale et progressive, de la vitalité et du pourcentage de formes typiques (spermocytogramme). Rappelons que les paramètres spermaticques sont variables pour un même individu d'un prélèvement à l'autre (variations physiologiques ou artefacts techniques de recueil) (**fig. 2**).

>>> Si l'examen est normal, un seul spermogramme est suffisant.

>>> En présence d'une anomalie retrouvée (volume, concentration et/ou mobilité), il est fortement conseillé de répéter l'examen à distance du premier (au minimum 1 mois, idéalement 3 mois plus tard) dans des conditions pré-analytiques optimisées (2 à 8 jours d'abstinence et prélèvement au laboratoire), à préciser sur la prescription.

L'évaluation minimale complète de chaque homme infertile doit inclure l'histoire médicale et reproductive.

Paramètres	WHO-OMS 4 ^e édition (1999)	WHO-OMS 5 ^e édition (2010)
Volume (mL)	2	1,5
Concentration (M/mL)	20	15
Numération (M/éjaculat)	40	39
Mobilité totale (%) (ancienne a+b+c)		40
Mobilité progressive (%) (ancienne a+b)	50	32
Vitalité (%)	50	58
Morphologie (formes typiques en %)/Classification OMS	15	4

Tableau II : Modifications des paramètres spermaticques (OMS, 2010). M : millions.

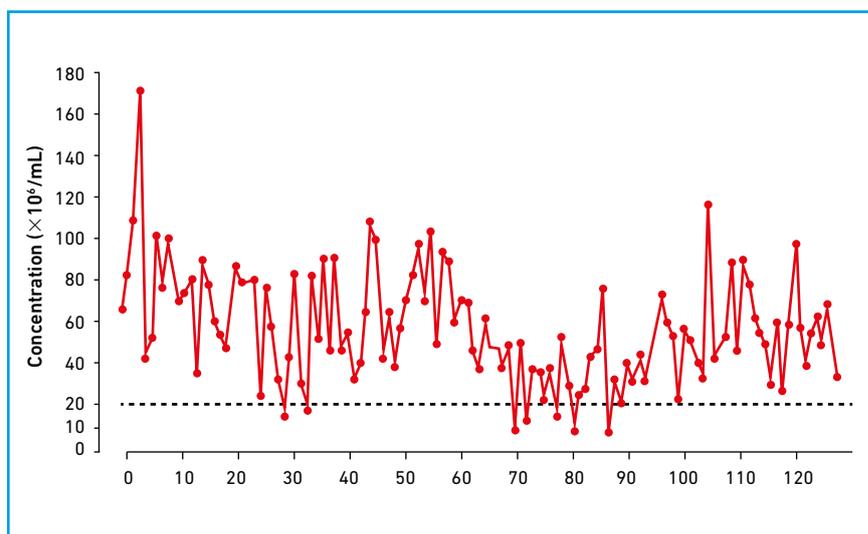


Fig. 2 : Concentrations bihebdomadaires des spermatozoïdes chez un même sujet pendant une période de 120 semaines. Pendant cette période, le sujet n'a reçu aucun traitement et aucun épisode fébrile n'a été noté. La ligne pointillée indique la concentration de $20 \times 10^6/\text{mL}$, généralement considérée comme la limite inférieure de normalité (d'après Paulsen, données non publiées).

Le recueil au laboratoire n'est jamais une chose facile pour l'homme : stress, impossibilité/blocage physique ou psychique, convictions religieuses ou culturelles allant à l'encontre de la masturbation... C'est pour cela que certains examens de seconde intention peuvent être demandés en même temps que le premier spermogramme et réalisés sur ce premier recueil :

- une spermoculture avec recherche de *Chlamydiae* en cas d'antécédents d'infections génito-urinaires du couple ;

- un test de migration survie (TMS) permettant d'évaluer le nombre de spermatozoïdes mobiles utilisables après sélection par centrifugation. À titre d'exemple, le guide des bonnes pratiques en AMP [7] recommande une sélection d'au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles progressifs pour la pratique d'inséminations intra-utérines ;
- un MAR-test (recherche directe d'anticorps anti-spermatozoïdes dans le liquide séminal) pouvant être à l'origine d'une infertilité, devant des

notions de chirurgie ou de traumatisme testiculaires.

Interprétation du bilan spermio­logique

L'interprétation des résultats est, en France, une obligation du biologiste médical (article L. 6211-2) (**tableau III**).

Il est préférable de raisonner sur la numération totale des spermatozoïdes disponibles dans l'éjaculat plutôt que sur la concentration (la numération prend en considération la totalité du volume éjaculé).

Dans le cas d'anomalies contrôlées à deux reprises au spermogramme de type oligo-asthéo-térazoospermie (OATS, ou baisse de la numération, de la mobilité et de la morphologie) ou d'azoospermie (absence totale de spermatozoïdes observée avant et après centrifugation sur lame), l'examen clinique et radiologique est indispensable ainsi qu'un bilan complémentaire pour en connaître l'étiologie (**tableau IV**).

Les examens complémentaires comprennent au moins un bilan hormonal : testostéronémie totale et biodisponible, FSH (hormone folliculo-stimulante), LH (hormone lutéinisante), inhibine B ainsi qu'un bilan échographique testiculaire et du carrefour urogénital et prostatique.

Dans le cas des OATS sévères ou d'azoospermies, un bilan génétique (consentement du patient) doit être proposé : caryotype, recherche de microdélétions du chromosome Y (AZF a, b et c) et recherche de mutations Δ CFTR (mucoviscidose) en cas d'agénésie bilatérale des canaux déférents. Une sérologie *Chlamydia trachomatis* à la recherche de séquelles infectieuses et une biochimie séminale peuvent également être utiles pour documenter une azoospermie ou une OATS sévère.

Paramètres	WHO 2010	Terminologie spermatique (pathologie)	Conseil du biologiste (laboratoire ZTP)
Volume de l'éjaculat	≥ à 1,5 mL	Hypospermie < 1,5 mL Aspermie = 0 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle du prélèvement (recueil incomplet) • Rechercher une éjaculation rétrograde • Abstinence non respectée
pH	≥ 7,2	< 7,2 (pH acide)	<ul style="list-style-type: none"> • Défaut de fonctionnement des vésicules séminales (bilan échographique)
Numération totale des spermatozoïdes dans l'éjaculat	≥ 39 millions dans la totalité de l'éjaculat	Oligozoospermie entre 10 et 38 millions Oligozoospermie sévère < 10 millions	<ul style="list-style-type: none"> • Consultation d'andrologie • Bilan hormonal (FSH-LH) • Bilan échographique • Bilan génétique
Absence de spermatozoïdes visibles dans l'éjaculat Très rares spermatozoïdes	0 < 100 000	Azoospermie (déterminer l'origine sécrétoire ou excrétoire) Cryptozoospermie ("spermatozoïdes cachés dans des cryptes")	<ul style="list-style-type: none"> • Consultation d'andrologie • Bilan hormonal (FSH-LH) • Bilan échographique • Bilan génétique • Biochimie séminale
Vitalité	≥ 58 %	Nécrozoospermie < 58 %	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan infectieux (spermoculture-ECBU)
Mobilité totale (progressive ET non progressive)	≥ 40 % (ou mobilité progressive > 32 %)	Asthénozoospermie < 40 % de légère à extrême = akinéto­permie (regarder si les spermatozoïdes sont vivants)	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle du prélèvement (savon) • Consultation d'andrologie • Bilan infectieux (spermoculture-ECBU) • Test de migration survie • Bilan immunologique (si agglutinat) = MAR-test
Leucocytes (polynucléaire neutrophiles)	< 1 million/mL	Leucospermie si ≥ 1 million/mL	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan infectieux (spermoculture-ECBU)
Morphologie (formes typiques – OMS)	≥ 4 %	Térazoospermie < 4 %	<ul style="list-style-type: none"> • Consultation d'andrologie • Bilan apoptose (fragmentation) • Typage des anomalies (recherche d'une anomalie monomorphe)

Tableau III : Prestations de conseil du laboratoire ZTP.

Prise en charge

À l'issue du bilan du couple, il est fréquent de dépister un facteur masculin d'infertilité (40 % des cas) (**tableau V**). Ce bilan permet soit de diagnostiquer une pathologie dont le traitement étiologique peut restaurer une meilleure fertilité (par exemple, cure de varicocèle,

arrêt des toxiques...), soit d'orienter d'emblée le couple dans un processus d'assistance médicale à la procréation.

En cas de contexte infectieux (spermoculture positive), un traitement antibiotique associé à un traitement anti-inflammatoire (si présence de cellules rondes au spermogramme) est pres-

Fertilité

crit à l'homme seul ou parfois au couple (*Chlamydiae*, mycoplasmes).

Devant des kystes épидидymaires, une induration, des douleurs à l'éjaculation, des varicocèles ou des anomalies échographiques, un avis urologique doit être facilement demandé. Enfin, toute anomalie spermatique sévère, quelle que soit sa cause, doit orienter le couple vers des unités spécialisées de médecine de la reproduction et d'assistance médicale à la procréation [8].

Il faut penser à préserver la fertilité de l'homme (autoconservation).

Le délai d'infertilité, l'âge de la femme et la sévérité de l'anomalie spermatique vont décider de la technique

POINTS FORTS

- L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit l'infertilité d'un couple comme "l'incapacité à concevoir ou à obtenir une grossesse au-delà d'un délai de 12 mois de rapports réguliers non protégés". Le délai peut être raccourci en cas de facteur de risque d'infertilité (âge de la femme, par exemple).
- L'infertilité toucherait 10 à 15 % des couples.
- L'infertilité masculine (seule ou associée) est à l'origine de plus de 50 % des causes d'infertilité du couple.
- Un bilan est indispensable dans la démarche diagnostique et thérapeutique dès la première consultation.
- Le spermogramme est l'examen fondamental ; il s'avère être un très bon examen de base permettant d'évaluer simplement la fertilité masculine.

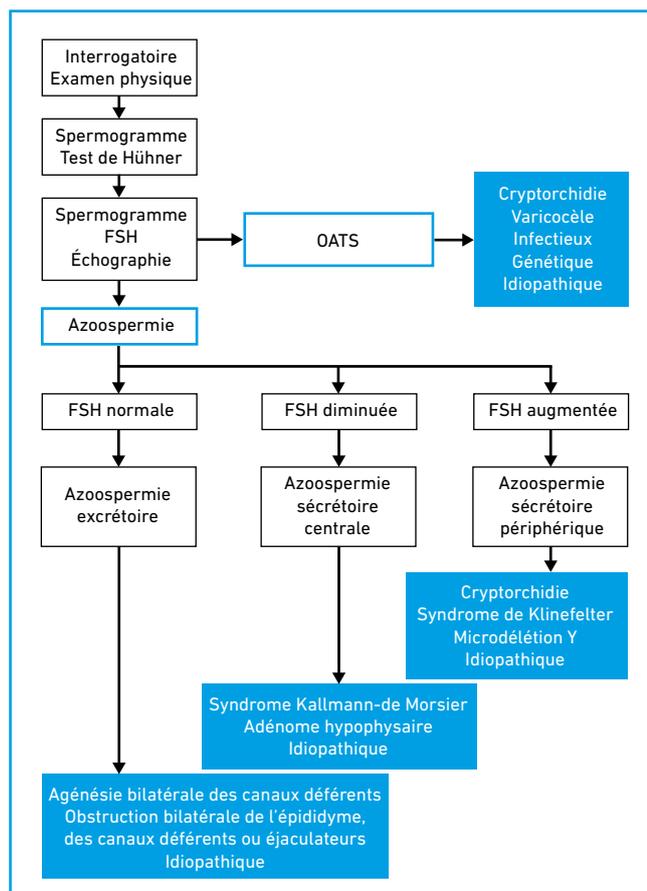


Tableau IV : Arbre décisionnel de l'infertilité masculine. Recommandations de l'Association française d'urologie (AFU).

Diagnostic	Nombre	Pourcentage
Varicocèle	603	42,2 %
Idiopathique	324	22,7 %
Obstruction	205	14,3 %
Normal/Cause féminine	119	7,9 %
Cryptorchidie	49	3,4 %
Causes immunologiques	37	2,6 %
Dysfonction éjaculatoire	18	1,3 %
Défaillance testiculaire	18	1,3 %
Iatrogénique (médicaments)	16	1,1 %
Endocrinopathies	16	1,3 %
Autres	31	2,1 %

Tableau V : Distribution des étiologies rencontrées à la consultation d'infertilité masculine dans une clinique américaine. D'après Sigman M. Infertility in the male. Lipshultz LI, Howards SS, editors. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1997.

proposée au couple si une AMP est envisagée (insémination intra-utérine, fécondation *in vitro* conventionnelle, micro-injection intracytoplasmique (ICSI et IMSI).

■ Conclusion

Un rappel sur l'exploration masculine a été fait, néanmoins l'infertilité est avant tout une histoire de couple. Le versant masculin est tout aussi important que le versant féminin en vue d'adapter au mieux la prise en charge et le traitement pour *in fine* obtenir une grossesse. Enfin, il est bon de noter qu'au stade de diagnostic et avant l'orientation adaptée, les résultats ne préjugent pas de la survenue d'une grossesse qui peut malgré

tout se produire avec des paramètres spermatiques altérés.

BIBLIOGRAPHIE

1. World health Organisation. WHO manual for the standardized investigation and diagnostic of the infertile couple. Cambridge University Press, 2000.
2. SLAMA R *et al.* La fertilité des couples en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (BEH), 2012, n°7-8-9:87-91.
3. Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge du couple infertile - *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* (Vol. 39/suppl. 2 au n°8) sous la référence *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2010;39:S1-S342.
4. HUYGHE E, IZARD V, RIGOT JM. Évaluation de l'homme infertile: recommandations AFU 2007. *Prog Urol*, 2008;18:95-101.
5. ALVAREZ S, DEVOUCHE E. Première enquête nationale française sur les modes de vie et les facteurs toxiques chez les couples infertiles. *Gynecol Obstet Fertil*, 2012;40:765-771.
6. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition, 2010.
7. Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (JO du 11 septembre 2010)
8. <https://www.agence-biomedecine.fr/Autorisation-des-centres>

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



D.I.U.
AU CUIVRE

NOUVEAUX
DIU*

UT 380®

ccd *MT* 380®

Gynelle® 375

Contraception de 1^{re} intention⁽¹⁾

Durée d'action de 5 ans⁽²⁾

Réversible⁽¹⁾

Quelle que soit la parité^(2, 3)

* Dispositif intra Utérin.

(1) HAS, Document de synthèse - Méthodes contraceptives - Focus sur les méthodes les plus efficaces, mars 2013 mise à jour janvier 2015, page 27. (2) Mentions légales complètes DIU. (3) MISE EN GARDE : Chez les nullipares, il convient de mettre en balance les avantages attendus et les éventuels risques thérapeutiques. Pour les jeunes femmes, le principal risque est lié aux Infections Sexuellement Transmissibles, notamment en cas de partenaires multiples. Certaines femmes, en particulier les nullipares, sont plus disposées aux syncopes, à la bradycardie et autres épisodes neurovasculaires durant ou immédiatement après la pose ou le retrait du DIU. Des douleurs abdominales peuvent se manifester après la pose. Elles doivent disparaître rapidement. Le taux d'expulsion très faible est en partie lié à la technique de pose. Des cas d'expulsion peuvent survenir spécialement au moment des règles et surtout au cours des 3 premiers cycles. En cas de suspicion de perforation, retirer immédiatement le DIU. Les risques d'expulsion chez les nullipares et les risques d'infections sexuellement transmissibles dus au comportement sexuel des classes d'âge plus jeunes, avec notamment des risques de salpingites, peuvent être responsables de stérilité tubaire. Les DIU sont destinés à toute femme en âge de procréer, non enceinte, désirant minimiser le risque de grossesse et dont l'examen gynécologique est normal. Le choix du DIU sera déterminé par le médecin en fonction des critères de risques, d'âge, de parité, de taille, de morphologie d'utérus. Pour une information complète, se reporter à la notice du DIU. Remboursement Séc. Soc. sur la base du tarif LPPR.