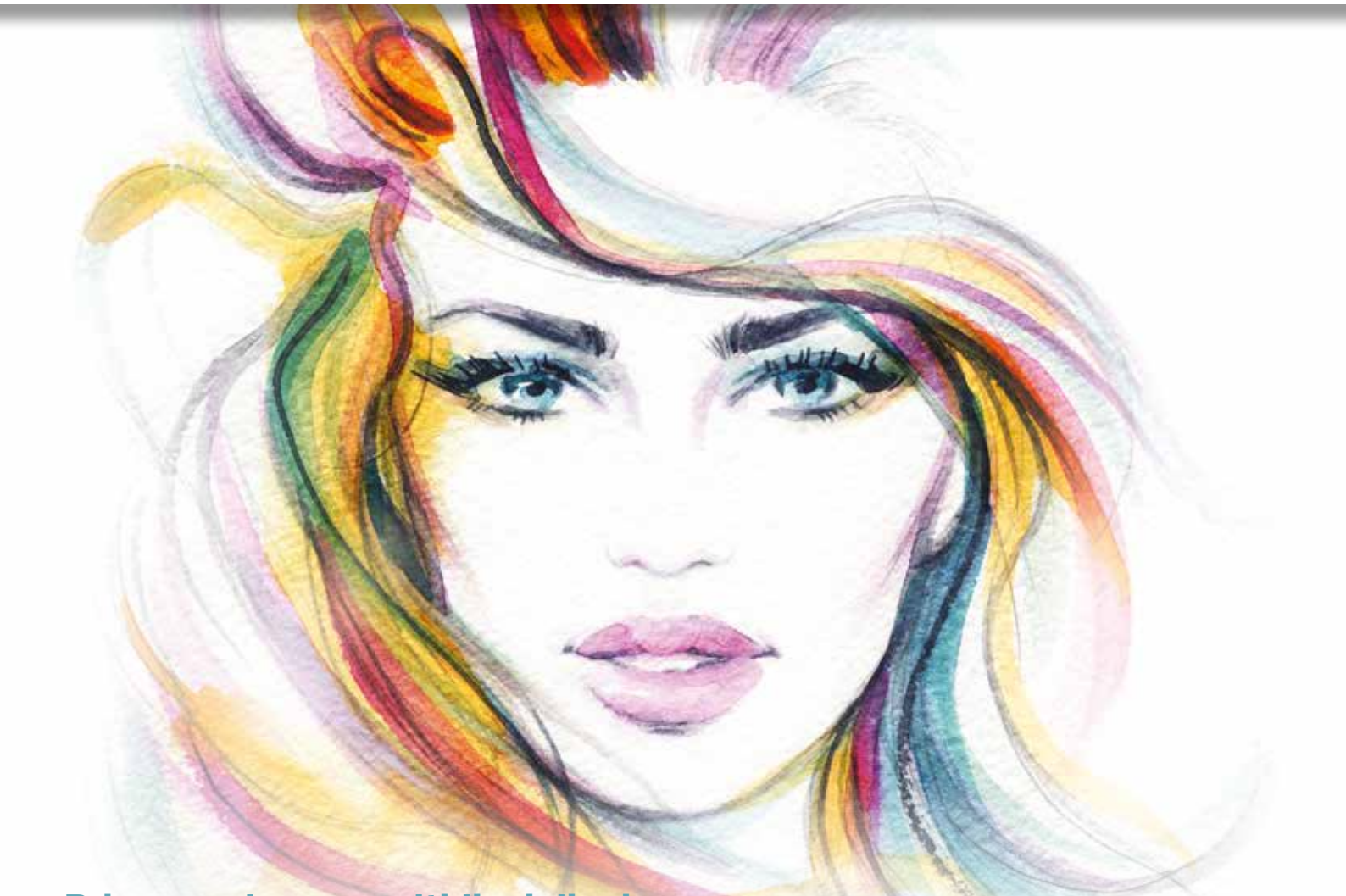
Bimestriel
Mars 2018

réalités en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

n° 191



Prise en charge multidisciplinaire des douleurs pelviennes chroniques

Traitement des troubles vasomoteurs de la ménopause sans estrogènes

Allaitement : les nouvelles recommandations

Marqueurs de la prééclampsie : mise au point

Déficits en 21-hydroxylase et fertilité féminine

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. Reyal, 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. 0147006714, Fax: 0147006999
E-mail: info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 1er trimestre 2018

Sommaire

Mars 2018
n° 191

Ménopause

3 **Traitement des troubles vasomoteurs de la ménopause sans estrogènes**
N. Chabbert-Buffet, A. Pintiaux, E. Daraï

Gynécologie

8 **La prise en charge multidisciplinaire des douleurs pelviennes chroniques**
G. Brichant, L. Tebache, M. Nisolle

Obstétrique

11 **Marqueurs de la prééclampsie : mise au point**
C. Huissoud

Fertilité

16 **Déficits en 21-hydroxylase et fertilité féminine**
G. Robin

Allaitement

22 **Allaitement : les nouvelles recommandations**
C. Cadet

Un bulletin d'abonnement est en page 21.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com

Ménopause

Traitement des troubles vasomoteurs de la ménopause sans estrogènes

RÉSUMÉ : La physiopathologie des bouffées de chaleur est encore incomplètement connue. L'évaluation de la prise en charge est impactée par le manque de critères objectifs d'évaluation et par l'ampleur de l'effet placebo. Le traitement le plus efficace repose sur les estrogènes.
De nombreuses options non médicamenteuses sont disponibles. Les phytoestrogènes n'ont pas d'activité démontrée sur les bouffées de chaleur importantes. Des options pharmacologiques hors AMM bien évaluées peuvent être proposées : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, analogues GABAergiques et clonidine.
Les pistes d'avenir incluent différents modulateurs du réseau de neurones hypothalamiques KNDy exprimant kisspeptine (Kiss1), neurokinine B (NKB) et dynorphine.

N. CHABBERT-BUFFET[1], A. PINTIAUX[2], E. DARAÏ[1]
[1] Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la reproduction, Centre de suivi des femmes à haut risque de cancer du sein, Hôpitaux Universitaires Est Parisien Tenon, Sorbonne-Université, PARIS.
[2] Département d'Obstétrique et Gynécologie, Hôpital Érasme, Université Libre de BRUXELLES (ULB).

Les troubles vasomoteurs incluant bouffées de chaleur et sudations nocturnes affectent 50 à 75 % des patientes pour une durée moyenne de 4 ans et vont persister chez 15 % d'entre elles pendant une vingtaine d'années [1]. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore clairement élucidés. Ils incluent la chute des estrogènes et/ou des stéroïdes sexuels et une rupture de l'équilibre hypothalamique de divers neurotransmetteurs tels que la noradrénaline ou la sérotonine [2]. La réduction de l'amplitude de la "zone de neutralité thermique" serait liée à des modifications du tonus alpha-adrénergique central, alors que le rôle de l'élévation des gonadotrophines semble désormais moins vraisemblable [2].

Les anomalies du tonus opioïde sont également suspectées dans la physiopathologie des bouffées de chaleur et sources de développement thérapeutique [3]. Ces anomalies seraient à l'origine du dérèglement du point d'équilibre thermique, avec une très discrète augmentation de la température centrale et du rythme cardiaque durant la bouffée de chaleur et de la vasodilatation [2].

Enfin, ces dysfonctionnements pourraient entraîner la dérégulation de l'activité des neurones KNDy situés à proximité des neurones à GnRH dans l'hypothalamus et impliqués dans la modulation de leur fonctionnement pulsatile par les estrogènes. Ces neurones expriment la kisspeptine (Kiss1), la neurokinine B et la dynorphine, qui régulent la pulsatilité de la GnRH et de la LH [3, 4]. L'expression de la dynorphine est réprimée par les opioïdes (*via* un récepteur kappa opioïde présent sur les neurones à dynorphine). Chez les femmes ménopausées, l'activité des neurones NKDy est globalement augmentée [3, 4] et contribuerait à l'élévation de la température corporelle [5].

L'évaluation des traitements des bouffées de chaleur [2] est rendue difficile par la compliance à la tenue des carnets de suivi et le biais de mémoire, notamment concernant les bouffées de chaleur nocturnes. Des outils de mesure de la vasodilatation cutanée (capteur de conductance cutanée) ont été développés, initialement contraignants et actuellement miniaturisés et mieux acceptés [6]. Enfin, un effet placebo majeur est observé, atteignant plus de

Ménopause

50 % dans les études basées sur l'auto-évaluation des bouffées de chaleur.

Le traitement le plus efficace des bouffées de chaleur est la substitution estrogénique [7]. En réponse aux alarmes déclenchées par la publication des grands essais randomisés (HERS, WHI), dans la population générale mais surtout dans la sous-population des femmes ayant une contre-indication aux estrogènes (cancer du sein, lupus sévère, AVC, infarctus du myocarde, par exemple), la question des traitements alternatifs des symptômes vasomoteurs s'est donc posée. Différentes options de prises en charge non médicamenteuses, médicamenteuses non hormonales et hormonales non estrogéniques sont discutées. Leurs places relatives sont en cours d'évaluation dans une vaste analyse de la littérature [8].

Préalablement, l'évaluation (clinique essentiellement et paraclinique simple et orientée sur les symptômes associés) permet d'éliminer des causes collatérales (causales ou aggravantes) de sudation ou de thermophobie [9, 10], notamment les variations glycémiques (hypo- ou hyperglycémies), l'hypertension artérielle et l'hyperthyroïdie. Dans ce dernier cadre, une attention particulière doit être portée à l'équilibre thérapeutique des patientes traitées pour une hypothyroïdie. Dans une étude rétrospective menée au Centre de la ménopause de Liège, la pratique systématique d'un bilan thyroïdien chez les femmes traitées par L-thyroxine a montré un surdosage dans 25 % des cas (Pr A. Pintiaux, données non publiées). Plus rarement, des tumeurs neuroendocrines sont à l'origine des sueurs [9, 10].

Prise en charge non médicamenteuse des bouffées de chaleur

Différents éléments hygiéno-diététiques et/ou comportementaux de prise en charge peuvent ensuite être discutés.

Certains aliments induisant des épisodes de sudation peuvent également être identifiés par la patiente et évités : boissons chaudes, piments, moutarde, thé très infusé, alcool (en particulier vins blancs pétillants)… [11].

Pour augmenter le confort de vie, des éléments simples tels que l'évitement des lieux surchauffés, le port de plusieurs vêtements légers superposés que l'on peut enlever plutôt qu'un unique vêtement très chaud peuvent être suggérés [11].

La relaxation et la méditation par la pleine conscience [12, 13] sont évaluées depuis quelques années, de façon contrôlée pour les études récentes [12]. La tolérance des bouffées de chaleur est améliorée sans que le nombre de celles-ci ne soit diminué significativement.

L'acupuncture [14-16] bénéficie également d'études randomisées avec des résultats discordants. Chez des femmes caucasiennes indemnes de cancer et souffrant de bouffées de chaleur modérées, l'acupuncture ne montre pas d'efficacité [14]. Néanmoins, chez des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein, l'analyse de 6 essais montre une efficacité et une rémanence de 3 mois [15].

La réduction pondérale pourrait contribuer à améliorer les bouffées de chaleur. Le surpoids a été considéré comme protecteur des bouffées de chaleur sur l'idée empirique que les taux d'estradiol étaient moins bas chez les femmes en surpoids ou obèses, le site de production d'estradiol par aromatisation des androgènes étant plus développé. Les données montrent en réalité une tendance à des bouffées de chaleur plus sévères, initialement chez les femmes obèses, puis un effet protecteur plus tard dans la ménopause et enfin une corrélation entre IMC et sévérité des bouffées de chaleur a été montrée [17]. Une étude pilote randomisant 40 femmes entre une prise en charge comportementale pour réduire le poids et l'absence de prise en charge spécifique a montré une réduction significative des bouffées de chaleur rapportées par les patientes. Les autres méthodes d'évaluation des bouffées de chaleur n'ont pas été significativement modifiées [17].

Le sevrage tabagique est également exploré pour la prise en charge des bouffées de chaleur [18, 19]. Les femmes en cours de transition ménopausique qui cessent de fumer souffrent moins de bouffées de chaleur que les fumeuses mais, dans ces deux groupes, les bouffées de chaleur sont plus marquées que chez les femmes n'ayant jamais fumé.

La place de la phytothérapie, qui reste contre-indiquée en cas de pathologie estrogénodépendante telle que le cancer du sein [20], a été évaluée dans une méta-analyse de la *Cochrane Database* [21]. Alors que l'efficacité dans ce domaine des préparations estrogéniques a été démontrée, et ce même à très faible dose (estradiol 0,5 mg), un grand flou entourait la réponse effective de la "*herbal medecine*". Des effectifs restreints de patientes, des préparations non reproductibles, des méthodes d'analyse peu rigoureuses ont contribué à ce manque de lumière.

En tout, 25 études randomisées concernant des patientes symptomatiques et d'une durée minimum de 4 semaines, englobant 2 348 patientes, ont été analysées. Ces études sont regroupées selon les phytoestrogènes utilisés : 11 concernent des aliments ou boissons à base de soja, 9 concernent des extraits de soja et 5 des extraits de trèfle rouge (*red clover*). Les effets indésirables observés sont principalement des troubles gastro-intestinaux et des phénomènes de dégoût face aux aliments et boissons à base de soja. En termes de réduction des plaintes vasomotrices, aucune efficacité n'est observée. L'actée à grappes (*black cohosh*) a été évaluée dans 14 essais randomisés chez des femmes atteintes de cancer du sein [22]. Aucun effet d'atténuation des symptômes vasomoteurs n'a été constaté. Plus récemment, une revue systématique

de la littérature évaluant plus largement l'effet de différents phytoestrogènes sur les symptômes du climatère a retrouvé un effet positif des dérivés du soja uniquement, administrés à fortes doses [23].

Prise en charge médicamenteuse non hormonale des bouffées de chaleur

Différents traitements médicamenteux sont utilisables chez les femmes présentant une contre- indication aux traitements hormonaux non soulagées par les mesures hygiéno-diététiques. Certains ont une indication officielle de traitement des bouffées de chaleur, d'autres sont habituellement utilisés dans d'autres indications et comportent dans leur mode d'action une modulation des neurotransmetteurs centraux.

>>> La β-alanine a une indication officielle dans le traitement des symptômes vasomoteurs. Son efficacité est modérée (***tableau I***), proche de celle du placebo. Cette thérapeutique présente comme seul effet indésirable décrit la survenue de paresthésies des extrémités dans 50 % des cas, spontanément résolutives. La β-alanine constitue une option pour les femmes relativement peu gênées, mais son utilisation n'est pas recommandée par la HAS en raison de son absence de supériorité par rapport au placebo. Cependant, l'utilisation de l'effet placebo est parfois très utile.

>>> Le véralipride, longtemps utilisé dans cette indication également, a été retiré en raison des syndromes parkinsoniens irréversibles induits.

>>> La clonidine [1, 2, 20, 24] semble dotée d'une efficacité supérieure au placebo. En France, elle n'est disponible qu'en comprimés sécables à 150 µg alors qu'il existe en Belgique un dosage à 25 µg mieux adapté. La dose minimale efficace peut être faible, autour de 25 µg/j. Les principales contre-indications sont la bradycardie d'origine sino-auriculaire et le syndrome dépressif. Les principaux effets indésirables sont : sécheresse de la bouche, vertiges, somnolence et troubles du sommeil.

>>> Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) [1, 25, 26] montrent une réduction des bouffées de chaleur de 50 % sous fluoxétine 20 mg *versus* 36 % sous placebo. Compte tenu des données limitées confirmant son efficacité, cette molécule n'est plus recommandée dans cette indication [20]. La paroxétine à 12,5 mg permet d'observer une réduction significative de 62 % des phénomènes vasomoteurs *versus* 37,8 % pour le placebo. La venlafaxine, SSRI et inhibiteur de la recapture de la noradrénaline réduit de 61 % les bouffées vasomotrices contre 27 % pour le placebo. La sertraline a été évaluée spécifiquement chez les femmes traitées par tamoxifène pour un cancer du sein et a montré sa supériorité par rapport au placebo [27]. L'association de cette classe thérapeutique avec du zolpidem (hypnotique) améliore le sommeil et la qualité de vie [26]. Les principaux effets indésirables des SSRI sont les sensations de vertige, la sécheresse de la bouche, la constipation. Ils augmentent le risque de passage à l'acte suicidaire.

Chez les patientes sous tamoxifène, l'usage de la paroxétine et de la fluoxétine est déconseillé en raison des interférences pharmacologiques médiées par le cytochrome P450 2D6 [20, 28].

>>> La gabapentine [29] permet d'observer une réduction de 54 % du syndrome vasomoteur *versus* 31 % pour le placebo [29]. Elle est commercialisée en comprimés à 100 mg, 300 mg et 400 mg, doit être prescrite à doses progressives et est généralement efficace aux fortes doses (300 mg x 3/j). Les principales contre-indications, très rares, sont les maladies génétiques du groupe des intolérances au galactose. Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, les vertiges, la somnolence.

>>> La prégabaline [20, 30] est d'utilisation plus récente dans cette indication.

Ces différents traitements non hormonaux ont souvent un effet transitoire, les différentes classes peuvent donc être proposées successivement. Le traitement sera choisi en fonction du terrain sous-jacent et pourra apporter des bénéfices secondaires en dehors de la réduction des bouffées de chaleur (prise en charge du terrain dépressif associé, par exemple). Hormis la β-alanine, toutes les molécules proposées dans ce paragraphe relèvent de la prescription hors AMM dans cette indication en France, dans le respect des règles en vigueur.

Parmi les options thérapeutiques en développement, la modulation du système neuronal KNDy est prometteuse. Elle vise à réduire l'activité de ces neurones soit par utilisation d'agonistes kappa opioïdes [3] qui bloquent la production de la dynorphine, soit par utili-

Traitement	Estrogènes	Traitements non estrogéniques[1] (SSRI* ou analogues GABAergiques** ou clonidine)	Placebo, β-alanine, phytoestrogènes
% de femmes améliorées	70-80	50-60	20-40

[1] hors AMM.

* Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, paroxétine contre-indiquée en association au tamoxifène, sertraline).
** Gabapentine et prégabaline.

Tableau I : Ordre de grandeur d'efficacité des traitements des bouffées de chaleur.

Ménopause

POINTS **FORTS**

- L'effet placebo est très ample dans la prise en charge des bouffées de chaleur.
- La β-alanine et les phytoestrogènes sont comparables au placebo.
- Les estrogènes restent le traitement le plus efficace.
- Les alternatives médicamenteuses hormis la β-alanine sont hors AMM (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, analogues GABAergiques, clonidine).
- La paroxétine et la fluoxétine ne doivent pas être associées au tamoxifène.

sation d'antagonistes du récepteur de la neurokinine 3 [4, 31] qui inhibent l'effet du système sur les neurones à GnRH. Les études sont encore peu nombreuses et d'effectif limité mais suggèrent une diminution de 50 à 75 % de la fréquence des bouffées de chaleur.

Efficacité des traitements hormonaux en dehors des estrogènes

La progestérone et les progestatifs utilisés seuls peuvent également réduire les phénomènes vasomoteurs [32]. S'ils ont été utilisés dans le passé pour traiter le cancer du sein, leur utilisation est actuellement contre-indiquée dans ce contexte [33, 34]. Leur utilisation, au moins pour ce qui concerne l'acétate de chlormadinone, est en revanche possible chez les femmes lupiques ou à haut risque thromboembolique [35].

La tibolone est un stéroïde rapidement métabolisé en trois principaux composés. Deux de ces métabolites (3β-OH-tibolone et 3β-OH-tibolone) ont une activité estrogénique, un 3e métabolite (Delta-4 isomère de la tibolone) et la tibolone ont une activité progestative et modérément androgénique. Si cette molécule est efficace pour le traitement des bouffées de chaleur (pour lequel elle a d'ailleurs une autorisation ministérielle), elle ne peut pas être proposée en cas de cancer du sein car elle augmente le risque de rechute comme l'a montré l'étude LIBERATE [36]. Cette même étude a en revanche démontré, dans la population spécifique des femmes ayant eu un cancer du sein, qu'il n'y avait pas d'augmentation des événements cardiovasculaires. Son innocuité chez les femmes ayant un lupus peu actif pour une utilisation à moyen terme a été montrée [37].

Conclusion

De nombreuses mesures hygiéno-diététiques et prises en charge non médicamenteuses peuvent être proposées pour améliorer le confort de vie des femmes présentant des bouffées de chaleur. L'effet placebo est très important dans ce domaine. Les phytoestrogènes n'ont pas d'efficacité démontrée sur les phénomènes vasomoteurs invalidants. Des solutions pharmacologiques existent pour soulager les patientes qui présentent des bouffées de chaleur et une contre-indication aux estrogènes : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SSRI), analogues GABAergiques et clonidine. Ils sont d'efficacité inférieure aux estrogènes. Leur utilisation n'est actuellement pas validée par le ministère de la Santé dans cette indication particulière. Le niveau de preuve d'efficacité de la fluoxétine est faible par rapport aux autres SSRI. La paroxétine ne peut pas être associée au tamoxifène en raison des interactions pharmacologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nelson HD, Vesco KK, Haney E *et al.* Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2006;295:2057-2071.
2. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013;142:115-120.
3. Oakley AE, Steiner RA, Chavkin C *et al.* kappa Agonists as a novel therapy for menopausal hot flashes. *Menopause*, 2015;22:1328-1334.
4. Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD *et al.* Neurokinin 3 Receptor Antagonism Reveals Roles for Neurokinin B in the Regulation of Gonadotropin Secretion and Hot Flashes in Postmenopausal Women. *Neuroendocrinology*, 2017. doi: 10.1159/000473893. [Epub ahead of print]
5. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA *et al.* Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*, 2013;34:211-227.
6. Freedman RR, Wasson S. Miniature hygrometric hot flash recorder. *Fertil Steril*, 2007;88:494-496.
7. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S *et al.* Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy *versus* placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004:CD002978.
8. Hutton B, Yazdi F, Bordeleau L *et al.* Comparison of physical interventions, behavioral interventions, natural health products, and pharmacologics to manage hot flashes in patients with breast or prostate cancer: protocol for a systematic review incorporating network meta-analyses. *Syst Rev*, 2015;4:114.
9. Lal V, Mamoojee YH, Quinton R. Non-menopausal endocrine and non-endocrine causes of flushing and sweating. *Post Reprod Health*, 2017;23:177-182.
10. Huguet I, Grossman A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Flushing: current concepts. *Eur J Endocrinol*, 2017;177:R219-R29.

11. Kaplan M, Mahon S. Hot flash management: update of the evidence for patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*, 2014;18 Suppl:59-67.
12. Carmody JF, Crawford S, Salmoirago-Blotcher E *et al.* Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. *Menopause*, 2011;18:611-620.
13. Fisher TE, Chervenak JL. Lifestyle alterations for the amelioration of hot flashes. *Maturitas*, 2012;71:217-220.
14. Ee C, Xue C, Chondros P *et al.* Acupuncture for Menopausal Hot Flashes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2016;164:146-154.
15. Frisk JW, Hammar ML, Ingvar M *et al.* How long do the effects of acupuncture on hot flashes persist in cancer patients? *Support Care Cancer*, 2014;22:1409-1415.
16. Weihua L, Qing G. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Clin J Oncol Nurs*, 2015;19:230-231.
17. Thurston RC, Ewing LJ, Low CA *et al.* Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. *Menopause*, 2014;22:59-65.
18. Gallicchio L, Miller SR, Kiefer J *et al.* Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. *Menopause*, 2015;22:1098-1107.
19. Smith RL, Flaws JA, Gallicchio L. Does quitting smoking decrease the risk of midlife hot flashes? A longitudinal analysis. *Maturitas*, 2015;82:123-127.
20. L'Esperance S, Frenette S, Dionne A *et al.* Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer*, 2013;21:1461-1474.
21. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J *et al.* Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007:CD001395.
22. Fritz H, Seely D, McGowan J *et al.* Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*, 2014;13:12-29.
23. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L *et al.* Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas*, 2014;78:263-276.
24. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB *et al.* Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 2011;29:3862-3868.
25. Freedman RR. Treatment of menopausal hot flashes with 5-hydroxytryptophan. *Maturitas*, 2009;65:383-385.
26. Joffe H, Partridge A, Giobbie-Hurder A *et al.* Augmentation of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors with zolpidem improves sleep and quality of life in breast cancer patients with hot flashes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*, 2010;17:908-916.
27. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *The breast journal*, 2006;12:114-122.
28. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA *et al.* Drug Interactions and Pharmacogenomics in the Treatment of Breast Cancer and Depression. *Am J Psychiatry*, 2008;165:1251-1255.
29. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D *et al.* Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: A systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;31:221-235.
30. Nguyen ML. The use of pregabalin in the treatment of hot flashes. *Can Pharm J (Ott)*, 2013;146:193-196.
31. Prague JK, Roberts RE, Comninos AN *et al.* Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017;389:1809-1820.
32. Debourdeau P, Bachelot T, Zammit C *et al.* [Treatment of hot flashes in women with a previous diagnosis of breast cancer]. *Bull Cancer*, 2004;91:339-349.
33. Fabre A, Fournier A, Mesrine S *et al.* Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer*, 2007;96:841-844.
34. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002;288:321-333.
35. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N *et al.* Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*, 2004;70:437-441.
36. Kubista E, Kenemans P, Foidart JM *et al.* Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients--Design and baseline data [`]LIBERATE' trial. *The Breast*, 2007;16(Supplement 2):182-189.
37. Vieira CS, Pereira FV, de Sá MFS *et al.* Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: A pilot study. *Maturitas*, 2009;62:311-316.

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

Petite annonce

Gynéco-obstétricien S2, Nîmes (Gard), cède patientèle avec échographe Samsung WS80A4/2015 pour cause de retraite en décembre 2018. Grosse activité. Accès en clinique très facile : maternité niveau 2A, 1100 acc/an, bloc opératoire équipé en endoscopie : hystéroscopie, cœlioscopie et chirurgie robotique.

Docteur Guy Bensakoun
Tél. : 04 66 67 88 65
E-mail : guy.bensakoun@orange.fr

Gynécologie

La prise en charge multidisciplinaire des douleurs pelviennes chroniques

RÉSUMÉ : La douleur pelvienne chronique (DPC) est définie par la présence d'une douleur située dans le pelvis, sous l'ombilic, depuis plus de 6 mois, suffisamment sévère pour entraîner une incapacité ou nécessiter un traitement médical et/ou chirurgical. Elle concerne entre 2 et 24 % des femmes selon les études et son incidence est comparable à celle de l'asthme ou des lombalgies.
Différents organes peuvent être touchés par de multiples pathologies, parfois en association, ce qui rend la prise en charge complexe.
Les différentes étiologies possibles, la nature chronique de la DPC et l'influence de facteurs biologiques, sociaux et comportementaux encouragent à une prise en charge multidisciplinaire incluant médecins, kinésithérapeutes et psychologiques.

G. BRICHANT[1], L. TEBACHE[2], M. NISOLLE[2]
[1] Centre de procréation médicalement assistée (CPMA), CHU de LIÈGE, BELGIQUE.
[2] Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR de la Citadelle, LIÈGE, BELGIQUE.

La douleur se définit comme une souffrance ou un inconfort physique causés par une lésion ou une maladie. Il s'agit d'une réponse physiologique au sein du système nociceptif ayant une fonction protectrice. Néanmoins, la douleur devient subjective car elle est influencée par les expériences de chacun. La nociception se réfère à l'activité dans les neurones primaires et à leurs projections centrales, le plus souvent (mais pas toujours) en réponse à un stimulus nociceptif. La douleur, dont nous sommes nécessairement conscients, se réfère à une sensation qui nous pousse à protéger la partie du corps qui est agressée. Elle sera toujours ressentie quelque part.

La nociception, quant à elle, se réfère à l'activité électrique dans les neurones primaires et leurs projections, en réponse – mais pas toujours – à un stimulus nociceptif. La nociception peut se produire dans un neurone d'une grenouille tandis que la douleur ne pourra survenir que dans un être vivant [1].

Cependant, il est important de noter qu'une même intensité de stimulation douloureuse ne va pas entraîner la même douleur chez tous les patients. En effet, en plus de la stimulation nociceptive, tout un ensemble de facteurs biologiques, sociaux et psychologiques vont influencer le comportement de l'individu en réponse au stimulus. L'histoire du patient, ses antécédents de maladie chronique, l'appui familial sont autant de facteurs influençant la perception douloureuse d'un stimulus nociceptif. Ainsi, la dépression, l'isolement social peuvent générer des scores de douleur plus élevés et entraîner une surconsommation d'antalgiques tandis que le soutien familial, les affects positifs, notamment le rire, auront l'effet contraire [2].

La douleur est considérée comme aiguë lorsqu'elle dure depuis moins de 6 mois et chronique lorsqu'elle perdure au-delà de 6 mois ou au-delà de la cicatrisation/guérison de la lésion qui la provoque. Il existe également les douleurs suraiguës sur un fond de douleur chronique.

POINTS **FORTS**

- La douleur pelvienne chronique est définie par la présence d'une douleur pelvienne depuis plus de 6 mois entraînant une prise en charge médicale, chirurgicale ou une incapacité de travail.
- L'intrication des étiologies rend indispensable une prise en charge multidisciplinaire.
- L'influence psychologique de la douleur sur la vie quotidienne des patientes est surtout à ne pas négliger.

La douleur pelvienne chronique est définie par la présence d'une douleur située dans le pelvis, sous l'ombilic, depuis plus de 6 mois, suffisamment sévère pour entraîner une incapacité ou nécessiter un traitement médical et/ou chirurgical. Déjà décrite par Alcock en 1926 [3], elle concerne entre 2 et 24 % des femmes selon les études et son incidence est comparable à celle de l'asthme ou des lombalgies (40 %). Elle est responsable de 20 % des consultations en gynécologie et de 40 % des laparoscopies exploratrices. Le coût direct annuel est de l'ordre de de 2,8 milliards de dollars aux États-Unis [4, 5].

Étiologies

La prise en charge de la douleur pelvienne chronique est complexe en raison du nombre important de pathologies qui la causent et de la superposition potentielle des différentes étiologies lésionnelles. La stratégie thérapeutique initiale reste la guérison de toutes les lésions, quelle que soit leur origine. Cependant, dans un certain nombre de cas, les traitements se limiteront au soulagement des symptômes sans agir sur l'événement déclenchant.

En 1999, Zondervan a étudié le *pattern* des pathologies et des diagnostics chez les patientes se présentant chez le médecin généraliste pour douleur pelvienne chronique. Son équipe a également évalué le fait d'être référé chez un spécialiste. La durée moyenne des symptômes était de 13-14 mois et, dans 27 % des cas, les patientes présentaient des douleurs depuis plus de 2 ans (plus de 5 ans dans le cas d'endométriose). À l'issue de l'étude, plus de 15 % des patientes avaient reçu plus de deux diagnostics. Cependant, dans plus d'un quart des cas, les patientes n'avaient pas de diagnostic alors que seules 40 % d'entre elles seront référées à un spécialiste [6]. En se penchant sur les différentes étiologies, les auteurs ont confirmé que l'âge de la patiente peut aider à orienter le diagnostic : les patientes entre 21 et 30 ans seront plus susceptibles d'avoir un diagnostic de salpingite tandis que l'endométriose sera plus souvent évoquée entre 30 et 40 ans.

Les auteurs ont de surcroît voulu étudier le caractère multifactoriel des symptômes exprimés par les patientes se plaignant de DPC. Celles-ci ont été classées en 5 groupes en fonction de leurs symptômes (toutes DPC confondues, DPC sans autre symptôme prédominant, DPC et symptômes digestifs, DPC et symptômes génito-urinaires ou DPC et symptômes urinaires et digestifs) [7]. Ils ont notamment comparé la dyspareunie et la dysménorrhée dans les différents groupes. Ils ont mis en évidence le fait que la présence de symptômes digestifs ou urinaires associés à la DPC majorait le risque de dyspareunie et/ou de dysménorrhée chez ces patientes. Une prise en charge multidisciplinaire est donc nécessaire !

Mise au point

Forts de ces observations, Twiddy et son équipe ont mis au point un programme de gestion de la DPC en intégrant à l'approche médico-chirurgicale l'aspect psychologique et sexuel [8]. Le médecin réalise la mise au point diagnostique en menant une anamnèse approfondie et un examen clinique exhaustif. Des examens complémentaires sont demandés le cas échéant et adaptés aux hypothèses diagnostiques. En fonction des étiologies, la patiente sera orientée vers le spécialiste et une concertation multidisciplinaire permettra de préciser la prise en charge personnalisée et globale de la patiente.

La nature chronique de la DPC ainsi que l'intérêt de la prise en charge multidisciplinaire doivent être expliqués à la patiente qui se verra proposer une consultation chez un psychologue. Ce dernier, pierre angulaire de la prise en charge, analyse avec la patiente la compréhension que celle-ci a de la DPC et son parcours médical. Le troisième groupe d'acteurs essentiels est constitué par le kinésithérapeute qui aidera la patiente à apprivoiser son corps et lui apprendra à se détendre.

Gupta a présenté un exemple concret avec la prise en charge de la cystite interstitielle (CI). En effet, la plupart des patients souffrant de cette pathologie ont vu de nombreux praticiens et ont essayé de multiples traitements sans amélioration de leurs symptômes. Or, la stratégie thérapeutique ne visait que la vessie. Si la mictalgie est la plainte cardinale de la CI, la plupart des patients n'ont pas qu'un seul point gâchette [9]. Il faut également prendre en considération les autres éléments pouvant déclencher la douleur vésicale tels que la contracture des muscles du plancher pelvien, la neuropathie pudendale, une pathologie digestive.

Conscients de l'intrication d'étiologies différentes de la DPC, il paraît logique d'explorer toutes les dysfonctions

Gynécologie

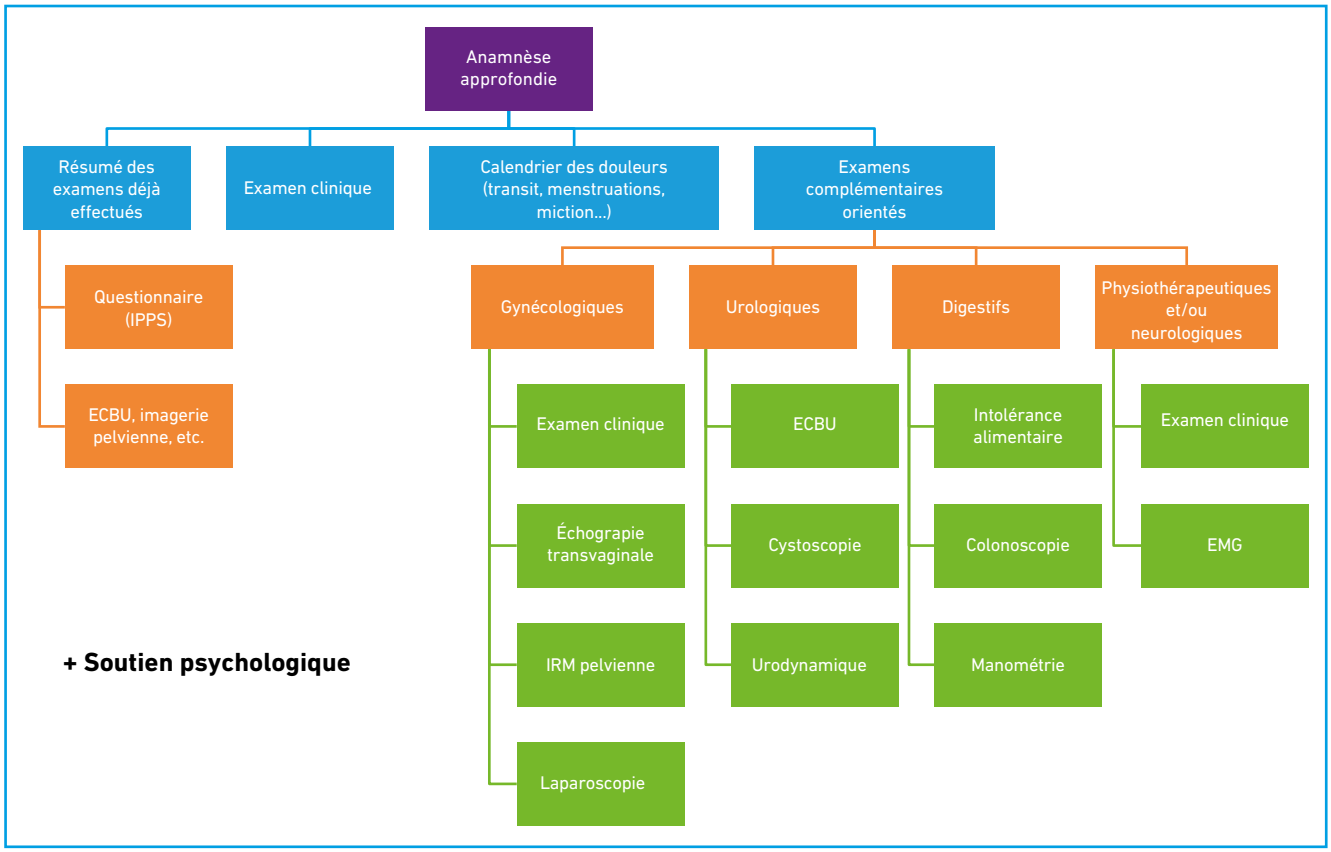


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge de la douleur pelvienne chronique.

organiques potentielles et de ne pas se focaliser sur un système anatomique en particulier. C'est pourquoi il faut pouvoir dépasser les frontières de sa propre spécialité. Un exemple d'algorithme suivi par notre équipe est résumé dans la ***figure 1***.

Conclusion

La douleur pelvienne chronique est une pathologie complexe nécessitant la participation de nombreux intervenants en raison de l'association de différentes étiologies responsables de la symptomatologie de la patiente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Moseley A, Butler DS. Explain Pain Supercharged. *Noigroup Publications*, 2017.
2. Hassett AL, Finan PH. The Role of Resilience in the Clinical Management of Chronic Pain. *Curr Pain Headache Rep*, 2016;20:39.
3. Alcock A. Chronic Pelvic Pain in Women. *Br Med J*, 1926;1:609-612.
4. Apte G, Nelson P, Brismée JM *et al.* Chronic female pelvic pain--part 1: clinical pathoanatomy and examination of the pelvic region. *Pain Pract*, 2012;12:88-110.
5. Cheong YC, Smotra G, Williams AC. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;3:CD008797.
6. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP *et al.* Patterns of diagnosis and referral in women consulting for chronic pelvic pain in UK primary care. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999;106:1156-1161.
7. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP *et al.* Chronic pelvic pain in the community--symptoms, investigations, and diagnoses. *Am J Obstet Gynecol*, 2001;184:1149-1155.
8. Twiddy H, Lane N, Chawla R *et al.* The development and delivery of a female chronic pelvic pain management programme: a specialised interdisciplinary approach. *Br J Pain*, 2015;9:233-240.
9. Gupta P, Gaines N, Sirls LT *et al.* A multidisciplinary approach to the evaluation and management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: an ideal model of care. *Transl Androl Urol*, 2015;4:611-619.

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

Obstétrique

Marqueurs de la prééclampsie : mise au point

RÉSUME : La prééclampsie est une affection protéiforme dont le déterminisme est multifactoriel et mal connu. Depuis plus d'une décennie, des avancées significatives ont néanmoins été faites dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent. Le dysfonctionnement placentaire qui joue un rôle central dans la maladie est associé à des anomalies des facteurs pro- et anti-angiogéniques en particulier PlGF et sFlt-1. Ces facteurs responsables de l'homéostasie de l'endothélium vasculaire ont des concentrations qui évoluent anormalement plusieurs semaines avant la survenue des anomalies clinico-biologiques habituelles. Le dosage de ces biomarqueurs peut ainsi apporter une aide concrète pour le clinicien en cas de suspicion diagnostique et peut-être, à l'avenir, dans le dépistage précoce de l'affection.

C. HUISSOUD
Maternité de la Croix-Rousse,
Service de Gynécologie-Obstétrique,
LYON ;
Université Claude-Bernard Lyon 1.

La prééclampsie est une affection spécifique de la grossesse dont la physiopathologie est complexe. Sa prévalence est estimée entre 2 et 8 % des grossesses dans le monde [1]. En France, nous ne disposons pas de chiffre précis sur ce point, mais elle est probablement proche de 2 à 3 %. Surtout, la prééclampsie constitue un enjeu majeur de santé publique car elle est la première cause de morbi-mortalité fœtale et maternelle réunies.

Des évolutions récentes ont conduit à réviser la définition de la prééclampsie. Si la survenue après 20 SA d'une HTA > 140/90 mmHg et d'une protéinurie > 300 mg/24 h demeure suffisante pour poser le diagnostic, cette définition stricte ne permet pas pour autant de couvrir l'ensemble du spectre des manifestations clinico-biologiques de la pathologie. Désormais, selon les sociétés savantes américaines, la présence d'une protéinurie anormale n'est plus indispensable pour retenir le diagnostic s'il existe d'autres signes évocateurs de l'affection (***tableau I***). Cette nouvelle définition permet de prendre en compte le pléïomorphisme de la maladie et souligne surtout les difficultés diagnostiques qui peuvent être rencontrées dans la pratique clinique.

Pathologie maternelle apparaissant après 20 SA associant HTA et protéinurie définie par :
- une valeur ≥ 0,3 g/24 h ;
- un ratio protéinurie/créatininurie sur miction > 0,3 (chaque paramètre étant mesuré en mg/dL).

Pathologie maternelle associant HTA et des signes d'insuffisance organique maternelle d'apparition récente après 20 SA même sans protéinurie significative :
- thrombopénie < 100 000/mm^3
  et/ou
- atteinte rénale ou hépatique
  et/ou
- OAP
  et/ou
- atteinte neurologique ou visuelle.

Tableau I : Définition de la prééclampsie selon les sociétés savantes américaines (ACOG, SOGC).

Les 15 dernières années ont vu émerger le rôle des facteurs pro- et anti-

Obstétrique

angiogéniques, en particulier le *Placental Growth Factor* (PlGF) et son récepteur sFlt-1, dans la pathogenèse et l'identification de la prééclampsie. L'objectif de cet article est de synthétiser les connaissances actuelles élémentaires sur le potentiel de ces facteurs comme biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs de la prééclampsie.

Physiopathologie

Le placenta est amarré à la décidue par les villosités d'ancrage. Dans des conditions normales, les cellules cytotrophoblastiques de ces villosités envahissent la décidue. En arrivant au contact des artères spiralées déciduales, les cellules trophoblastiques vont induire des modifications locales conduisant à une baisse du tonus vasculaire de ces artères et favoriser l'afflux sanguin dans la chambre intervilleuse. Deux mécanismes principaux président à cette vasodilatation [2] :

>>> Une modification de l'endothélium vasculaire des artères spiralées : une partie des cellules cytotrophoblastiques pénètrent la paroi vasculaire distale des artères spiralées déciduales où elles vont remplacer les cellules endothéliales maternelles dont elles exprimeront le phénotype. Ces modifications endothéliales des artères spiralées conduisent à une diminution des cellules myoépithéliales vasoconstrictrices de la paroi générant une baisse du tonus vasculaire.

>>> Une réaction immunitaire maternelle locale : une autre partie des cellules cytotrophoblastiques infiltrées dans la décidue entre en contact avec les cellules immunitaires maternelles (cellules NK et macrophages maternels). Ces cellules immunitaires vont favoriser l'envahissement en profondeur des cellules trophoblastiques en induisant une tolérance immunitaire à leur encontre. Le remaniement endothélial puis la vasodilatation des artères spiralées induite seront d'autant plus marqués que l'envahissement des cellules trophoblastiques sera profond dans la décidue, allant même jusqu'au myomètre sous-épithélial.

Dans la prééclampsie, l'envahissement décidual par les cellules cytotrophoblastiques est insuffisant et ne permet pas la transformation endothéliale des artères spiralées indispensable à l'adaptation des flux vasculaires. Dans ces conditions, un dysfonctionnement placentaire survient, altérant les échanges vasculaires et favorisant les lésions villositaires, sources de RCIU (retard de croissance intra-utérin) et de décollements placentaires.

Ce dysfonctionnement placentaire et l'hypoxie génèrent un déséquilibre local puis systémique des facteurs régulateurs de l'angiogenèse qui jouent un rôle crucial dans l'homéostasie vasculaire placentaire et systémique. Les deux principales molécules utilisées actuellement en biologie clinique et impliquées dans l'équilibre de l'angiogenèse placentaire et la physiopathologie de la prééclampsie sont PlGF et sFlt-1.

PlGF est l'un des principaux facteurs angiogéniques produits par le trophoblaste. Il appartient à la famille du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). PlGF a une action médiée par un récepteur membranaire mFlt-1 (ou VEGFR-1). mFlt-1 est un récepteur à tyrosine kinase impliqué dans la migration des cellules endothéliales et, dans une moindre mesure, dans leur prolifération [3]. En cas d'hypoxie placentaire, ce récepteur membranaire est clivé pour être libéré dans la circulation maternelle sous forme soluble. Ce récepteur solubilisé, sFlt-1, peut fixer le PlGF circulant et constituer un complexe inhibant l'action activatrice de PlGF sur le récepteur membranaire mFlt-1 des cellules endothéliales. sFlt-1 a donc une activité anti-angiogénique en inhibant l'action pro-angiogénique de PlGF (***fig. 1***).

Le déséquilibre des facteurs anti- et pro-angiogéniques (ratio des concentrations sFlt-1/PlGF dans le sang maternel) est en partie responsable des manifestations cliniques associées à la prééclamp-

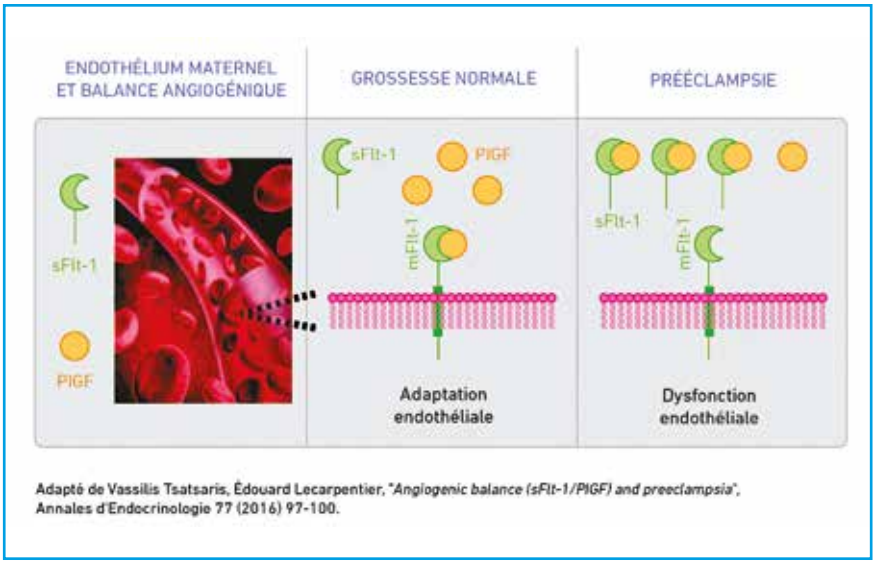


Fig. 1 : Action de PlGF sur le récepteur membranaire endothélial. PlGF est le principal facteur angiogénique produit par le trophoblaste. Il agit en se fixant sur les récepteurs membranaires endothéliaux (mFlt-1) et concourt ainsi au bon fonctionnement de l'endothélium vasculaire et à son adaptation nécessaire au déroulement de la grossesse. La forme soluble de ce récepteur (sFlt-1), induite par l'hypoxie locale, fixe le PlGF circulant. Le complexe ainsi formé ne peut plus interagir avec le récepteur mFlt-1 et inhibe son effet sur les cellules endothéliales ; sFlt-1 a donc une action anti-angiogénique.

sie, en particulier dans les formes sévères et précoces [4]. Le déséquilibre du ratio sFlt-1/PlGF survient donc en amont des manifestations cliniques et peut être observé plus d'un mois avant l'apparition des premiers symptômes [5].

Intérêt diagnostique des biomarqueurs

La prééclampsie est une affection protéiforme au cours de laquelle l'hypertension, l'albuminurie et les complications peuvent survenir de manière asynchrone, rendant le diagnostic et l'évaluation pronostique parfois difficiles. En France, la dernière enquête nationale confidentielle sur la mortalité maternelle conduite par l'Inserm révèle qu'entre 2010 et 2012 plus de 75 % des patientes avaient reçu des soins suboptimaux [6]. L'enquête conduite au Royaume-Uni (CMACE *report* : *Confidential Inquieries into Maternal deaths*) dans des conditions similaires a montré des soins insuffisants ou inadaptés dans plus de 90 % des décès maternels [7]. Surtout, la majorité des complications graves surviennent chez des femmes pour lesquelles le diagnostic n'a pas été correctement établi, notamment parce qu'elles ne présentaient pas le tableau typique initial associant hypertension artérielle (HTA) et albuminurie ou parce qu'elles n'avaient pas de facteur de risque [8, 9].

Par conséquent, la réalisation d'un diagnostic précoce chez des patientes présentant des symptômes ou des anomalies biologiques suggérant la survenue imminente d'une prééclampsie ou des complications sévères pourrait potentiellement améliorer l'issue de ces grossesses en favorisant une meilleure prise en charge [10]. À l'inverse, des femmes avec les mêmes manifestations ne développeront aucune complication et seront parfois hospitalisées inutilement [11].

L'étude PROGNOSIS a récemment établi que le ratio sFlt-1/PlGF pourrait être utile pour aider le clinicien à évaluer le risque de survenue réelle d'une prééclampsie chez des patientes dont le tableau est incertain [12]. Dans ce travail prospectif multicentrique et observationnel, la prééclampsie était définie par l'association d'une HTA > 140/90 mmHg et d'une albuminurie significative (> 300 mg/24h ou mesure équivalente) survenant après 20 SA. Aucune patiente à l'inclusion n'avait de prééclampsie mais uniquement des signes cliniques ou biologiques – entre 24 et 36 SA + 6 j – conduisant à la suspicion de l'affection (par exemple, céphalées, troubles visuels, œdèmes, apparition récente d'une HTA ou d'une protéinurie, augmentation d'une HTA préexistante, thrombopénie, cytolyse hépatique). Un ratio sFlt-1/PlGF ≤ 38 avait une valeur prédictive négative (VPN) de 99,3 % (IC 95 % : 97,9-99,9) pour le risque de prééclampsie, d'éclampsie ou de HELLP syndrome à 1 semaine. La VPN restait élevée à 2 (97,9 %), 3 (95,7 %) et 4 semaines (94,3 %) après le test. La valeur prédictive positive (VPP) d'un ratio sFlt-1/PlGF > 38 pour la survenue d'une prééclampsie dans les 4 semaines suivantes était de 36,7 % (IC 95 % : 28,4 %-45,7 %), avec une sensibilité de 66,2 % (IC 95 % : 54,0-77,0) et une spécificité de 83,1 % (IC 95 % : 79,4-86,3) [13].

Le rapport sFlt-1/PlGF est également utile pour établir un diagnostic précis de prééclampsie au cours de laquelle il augmente avec une très haute spécificité : avant 34 SA un ratio > 85 a une spécificité de 99,5 % (IC 95 % : 97,7-100) et après 34 SA un ratio > 110 a une spécificité de 95,5 % (IC 95 % : 92,9-100) [13]. À l'inverse, chez les patientes hypertendues chroniques ou avec une HTA gestationnelle isolée avant 34 SA, le ratio n'augmente pas significativement par rapport aux femmes enceintes normotendues puisqu'il reste < 85 dans 95 % des cas. Après 34 SA, il existe une augmentation significative du ratio chez les femmes enceintes hypertendues même sans prééclampsie mais il reste < 110 dans plus de 90 % des cas. Ces données montrent que le rapport sFlt-1/PlGF est particulièrement intéressant pour le diagnostic différentiel des troubles hypertensifs de la grossesse, en particulier pour le diagnostic de prééclampsie surajoutée avant 34 SA [14].

Intérêt pronostique des biomarqueurs en cas de prééclampsie avérée

Des algorithmes pronostiques intégrant des données clinico-biologiques classiques ont été développés dans la prééclampsie (*Preeclampsia Integrated Estimate of Risk*, PIERS, calculateur disponible : https://pre-empt.bcchr.ca/fullpiers-calculator-three-languages) [15]. Cependant, ils sont peu utiles en pratique clinique (prédiction de l'évolution sur une période courte uniquement et modèle non déterministe de l'issue fœtale/néonatale). En outre, ces modèles prédictifs souffrent encore d'un manque réel de validation externe et il apparaît souhaitable d'attendre l'intégration des biomarqueurs de l'angiogenèse pour les mettre en œuvre en pratique dans l'objectif de poursuivre la grossesse dans de bonnes conditions de sécurité.

Le ratio sFlt-1/PlGF pourrait être un outil plus discriminant et plus simple d'utilisation que ces algorithmes. Dans une étude comparant des prééclampsies avec un ratio < 85 à des prééclampsies avec une forte activité anti-angiogénique, ratio > 85, Rana *et al.* ont observé des différences d'évolution très significatives, en particulier avant 34 SA. Dans le groupe de femmes (n = 46) où le ratio était < 85 il n'y a eu aucune complication sévère alors qu'elles sont survenues dans 27 cas (53 %) dans le groupe où le ratio était > 85 (critère composite de morbi-mortalité materno-fœtale) [16]. D'autres études ont corroboré ces résultats en montrant que des ratios élevés et une cinétique d'augmentation rapide étaient associés à une évolution défavorable [14, 17, 18]. Néanmoins, des études interventionnelles sont nécessaires pour préciser la

Obstétrique

POINTS **FORTS**

- La prééclampsie est la conséquence d'une atteinte de l'endothélium vasculaire local puis systémique en particulier dans les formes précoces, avant 34 SA.
- Dans une grossesse normale, il existe un équilibre dans le sang maternel entre le facteur angiogénique endothélial PlGF et le facteur anti-angiogénique sFLt-1.
- Dans la prééclampsie, surtout avant 34 SA, PlGF est abaissé et sFlt-1 augmenté, conduisant à une augmentation du ratio sFlt-1/PlGF.
- Le ratio sFlt-1/PlGF aide au diagnostic de prééclampsie en cas de suspicion clinique.
- Le dosage de PlGF améliore le dépistage de la prééclampsie mais la place des tests de dépistage intégrant PlGF doit être précisée.

stratégie à adopter en intégrant les données cliniques et les résultats biologiques.

Dépistage de la prééclampsie et biomarqueurs

Plusieurs études ont montré que le PlGF est un biomarqueur précoce de la prééclampsie. Son taux est déjà abaissé à la fin du 1er trimestre chez les patientes qui développeront une prééclampsie par rapport à des témoins sans prééclampsie [5]. À l'inverse, le taux de sFlt-1 n'est pas significativement différent à ce terme de la grossesse entre les deux groupes. sFlt-1 n'a donc pas d'intérêt dans le dépistage de la prééclampsie au 1er trimestre.

La prééclampsie étant une affection multifactorielle, le recours à des biomarqueurs seuls est peu performant ; c'est la raison pour laquelle les modèles testés incluent plutôt une combinaison de paramètres pour permettre un dépistage optimal.

L'étude princeps de Poon *et al.* a montré qu'un algorithme intégrant des paramètres anamnestiques et biophysiques (pression artérielle aux deux bras et Doppler utérins) couplés aux dosages de la PAPP-A et de PlGF conduisait à une détection de 93 % des prééclampsies précoces (c'est-à-dire nécessitant un accouchement avant 34 SA) pour un taux de faux positifs de 5 % [19]. Les taux de détection respectifs de la prééclampsie tardive et de l'hypertension gestationnelle étaient, en revanche, moins bons, respectivement de 36 % et 18 %. D'autres travaux ont suivi et ont montré que les taux de détection étaient en réalité très variables, allant de 46 à 100 % pour la prééclampsie précoce (accouchement avant 34 SA) et de 29 % à 71 % pour les prééclampsies d'apparition tardive [20].

Ces différences pourraient être liées à la grande hétérogénéité des populations étudiées, au recours parfois à l'aspirine dans ces mêmes populations ou à la méthode de construction des algorithmes. L'étude de validité externe des algorithmes prédictifs conduite par Oliveira *et al.*, incluant jusqu'à 2 972 patientes au 1er trimestre, a confirmé l'hétérogénéité des résultats. Dans ce travail, la prévalence de la prééclampsie précoce était de 1 % environ et celle de la prééclampsie tardive proche de 4,5 %, donc similaires à celle des estimations françaises. L'algorithme le plus performant pour prédire la prééclampsie précoce atteignait un taux de détection de 80 % mais avec 10 % de taux de faux positifs. Les cinq autres algorithmes avaient des taux de détection beaucoup plus décevants, variant de 29 à 53 % pour les prééclampsies précoces et de 18 à 31 % pour les prééclampsies tardives. En écartant les patientes sous aspirine, initiée dès le 1er trimestre, les taux de détection passaient de 40 à 83 % et de 65 à 82 % respectivement pour la prééclampsie précoce et tardive [20].

L'impact des différents paramètres sur le taux de détection de la prééclampsie a été analysé dans une étude conduite par Nicolaides *et al.* afin d'évaluer la plus-value des biomarqueurs. Le taux de détection de la prééclampsie avant 37 SA était de 59 % à partir de la pression artérielle moyenne seule, de 60 % avec les Doppler utérins seuls et de 65 % en utilisant uniquement PlGF. La combinaison des trois marqueurs était la plus performante avec un taux de détection de 75 % (IC 95 % ; 62-85 pour 10 % de faux positifs) et de 61 % (IC 95 % : 47-73 pour 5 % de faux positifs) passant même à 80 % (IC 95 % : 67-89 avec 10 % de faux positifs) et à 66 % (IC 95 % : 53-78 avec 5 % de faux positifs) en intégrant le dosage de la PAPP-A [21]. L'impact médical et économique d'un tel dépistage dépend notamment des mesures conduites après le test (prise en charge de la patiente, traitements préventifs). Il n'y a pas actuellement d'étude parfaitement transposable en France sur ce sujet.

Un essai interventionnel récent a néanmoins évalué l'effet de l'aspirine (150 mg/j) chez des patientes préalablement dépistées au 1er trimestre par un algorithme intégrant PlGF (étude ASPRE) [22]. Parmi les 26 941 patientes recrutées, 11 % (n = 2971) avaient un risque de prééclampsie > 1 %. Après exclusions, 1 776 patientes ont finalement été randomisées pour recevoir

de l'aspirine ou un placebo. Le taux de détection de la prééclampsie précoce était de 77 % avec 9 % de faux positifs. Le taux significativement global de prééclampsie n'était pas diminué (6,6 % *vs* 7,2 %) dans le groupe aspirine par rapport au groupe contrôle. En revanche, les auteurs rapportent une diminution significative du taux de prééclampsie avant 37 SA, 13 patientes dans le groupe aspirine *versus* 35 dans le groupe placebo (1,6 % *vs* 4,3 % ; OR 0,35 ; IC 95 % : 0,20-0,74) mais sans impact significatif sur la morbidité néonatale. L'impact de cette grande étude est pour l'instant considérablement limité par l'absence d'informations sur l'issue des grossesses des femmes dont le dépistage initial était négatif.

Conclusion

Les données actuelles montrent que le ratio sFlt-1/PlGF peut aider au diagnostic positif et différentiel dans les suspicions de prééclampsie ou de prééclampsie surajoutée. L'utilisation en pratique de ces biomarqueurs requiert néanmoins une certaine prudence, notamment parce que les calculs de seuils ont été établis à partir de populations sélectionnées d'une part (par exemple, singleton, pas de RCIU sévères) et que, d'autre part, ils sont issus d'études observationnelles uniquement sans évaluation d'une intervention. Des essais interventionnels pragmatiques doivent donc être entrepris dans ce sens pour évaluer l'intégration de ces biomarqueurs à l'échelon d'une population ou d'un réseau de soins.

La place du dépistage de la prééclampsie reposant sur PlGF ± PAPP-A doit être précisée par des études de validation externe et des études interventionnelles complémentaires comportant, en particulier, un volet médico-économique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010;376:631-644.
2. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 2005;308:1592-1594.
3. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T *et al.* The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem*, 2012;58:837-845.
4. Maynard SE, Min JY, Merchan J *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 2003;111:649-658.
5. Levine RJ, Maynard SE, Qian C *et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004;350:672-683.
6. INSERM SPF. Les morts maternelles en France 2010-2012 : mieux comprendre pour mieux prévenir. 5e rapport de l'Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles (ENCMM). Rapport INSERM 2017.
7. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G *et al.* Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*, 2011;118 Suppl 1:1-203.
8. ACOG. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013;122:1122-1131.
9. Shennan AH, Redman C, Cooper C *et al.* Are most maternal deaths from pre-eclampsia avoidable? *Lancet*, 2012;379:1686-1687.
10. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M *et al.* The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*, 2001;20:IX-XIV.
11. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2001;97:261-267.
12. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F *et al.* Predictive Value of the sFlt-1 : PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*, 2016;374:13-22.
13. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S *et al.* Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*, 2017; doi: 10.1159/000477903. [Epub ahead of print]
14. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O *et al.* The sFlt-1/ PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;206:58e1-8.
15. von Dadelszen P, Payne B, Li J *et al.* Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*, 2011;377:219-227.
16. Rana S, Schnettler WT, Powe C *et al.* Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*, 2013;32:189-201.
17. Schoofs K, Grittner U, Engels T *et al.* The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*, 2014;42:61-68.
18. Tardif C, Dumontet E, Caillon H *et al.* Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2018;47:17-21.
19. Poon LC, Kametas NA, Maiz N *et al.* First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*, 2009;53:812-818.
20. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG *et al.* First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014;44:279-285.
21. O'Gorman N, Wright D, Poon LC *et al.* Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017;49:751-755.
22. Rolnik DL, Wright D, Poon LC *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*, 2017;377:613-622.

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

Fertilité

Déficits en 21-hydroxylase et fertilité féminine

RÉSUMÉ : Le déficit en 21-hydroxylase est la maladie génétique surrénalienne la plus fréquente, responsable du tableau clinique d'hyperplasie congénitale des surrénales. Selon la sévérité des mutations du gène *CYP21A2*, on observe des formes sévères dites "classiques" et des formes modérées dites "non classiques".

Le déficit enzymatique induit une perturbation de la stéroïdogenèse surrénalienne qui va provoquer une hyperandrogénie et une élévation des taux plasmatiques de progestérone et de 17- hydroxyprogestérone. Tous ces anomalies endocriniennes concourent à un état d'infertilité féminine d'autant plus sévère que le déficit enzymatique est profond.

L'aspect génétique préconceptionnel est également capital pour anticiper les conséquences de la transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase à la descendance.

G. ROBIN
Service de Gynécologie médicale, Orthogénie et Sexologie – UF de Gynécologie endocrinienne Service d'Assistance médicale à la procréation et de préservation de la fertilité, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de LILLE.

Le déficit sévère en 21-hydroxylase est la cause génétique la plus fréquente d'hyperplasie congénitale des surrénales. Dans sa forme complète chez la femme, cette pathologie est souvent à l'origine d'un syndrome de perte de sel en période néonatale pouvant mettre en jeu le pronostic vital du nouveau-né. Elle entraîne également un trouble de la différenciation sexuelle par virilisation des organes génitaux externes. Ces blocs enzymatiques complets sont aussi appelés "formes classiques" de déficit en 21-hydroxylase, par opposition aux déficits partiels appelés "formes non classiques".

En ralentissant, voire en bloquant la biosynthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, les déficits en 21-hydroxylase induisent un état d'hyperandrogénie surrénalienne (***fig. 1***).

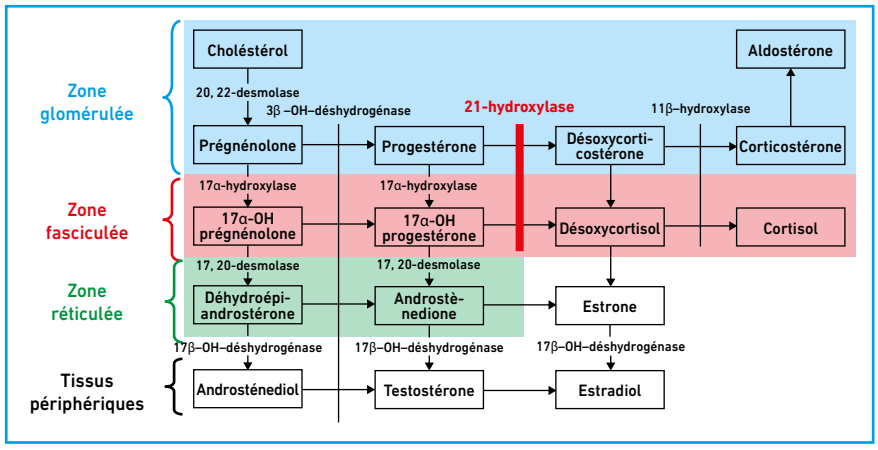


Fig. 1 : Différentes étapes et voies de la stéroïdogenèse au niveau de la glande corticosurrénale.

En outre, l'accumulation des substrats de l'enzyme va conduire à une élévation des taux circulants de progestérone et de ses dérivés. Cet excès d'androgènes et de progestérone (et de ses dérivés) va induire une dysfonction de l'appareil génital dans son ensemble et donc une hypofertilité féminine.

Déficits en 21-hydroxylase : de la génétique à la clinique

Le gène de la 21-hydroxylase (*CYP21A2*) est situé sur le bras court du chromosome 6 au niveau du locus 6p21.3 [1]. Il est constitué de 10 exons et de 9 introns et mesure 9,4 kb. À proximité de ce gène, on note une structure génique ayant une forte homologie de structure avec *CYP21A2* et appelée pseudogène CYP21P. Ce pseudogène favorise des mécanismes de recombinaison génique au sein de ce locus pouvant provoquer des processus de réarrangements géniques et de délétions larges au niveau du gène *CYP21A2*. Ces derniers provoquent des déficits sévères en 21-hydroxylase et représentent environ 25 % des anomalies moléculaires impliquées dans ces blocs enzymatiques. Les réarrangements géniques et les délétions larges peuvent être mises en évidence par la technique de *Southern blot* [1]. Le séquençage des 10 exons et des régions flanquantes introniques a permis d'identifier plus de 120 mutations ponctuelles.

Le bloc en 21-hydroxylase est une maladie génétique autosomique récessive. En effet, un individu possédant une activité catalytique ≥ 50 % sera considéré comme sain. Ainsi, selon la sévérité des mutations, on distinguera les formes dites "classiques" (ou sévères), qui correspondent à des blocs enzymatiques quasi complets, des formes dites "non classiques" (ou modérées) qui correspondent quant à elles à des blocs enzymatiques partiels. Ainsi, cela signifie que les formes non classiques de déficit en 21-hydroxylase sont en réalité des variants alléliques des formes classiques.

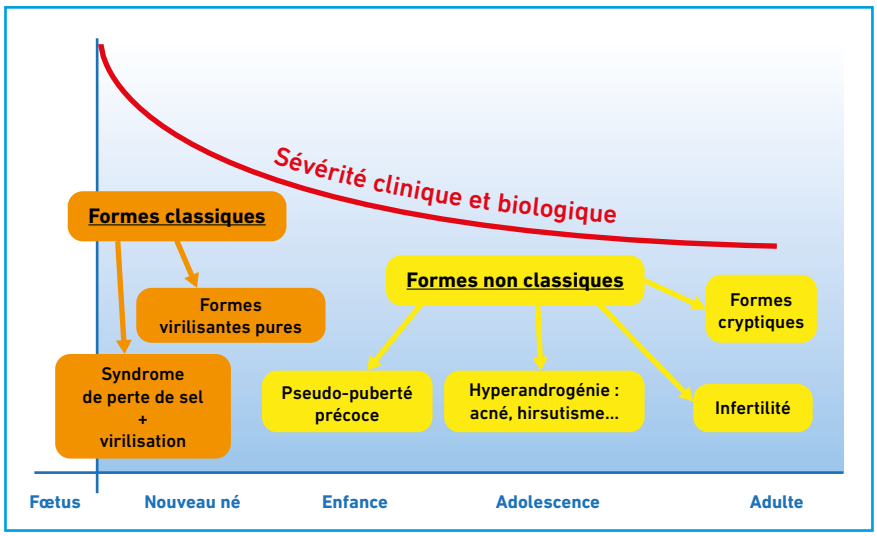


Fig. 2 : Différents aspects cliniques féminins des formes classiques et non classiques de déficit en 21-hydroxylase observés en fonction de l'âge des patientes. D'après [1].

En pratique clinique, il s'agit donc d'une pathologie hétérogène avec un véritable *continuum* entre les formes sévères avec insuffisance surrénale néonatale et les formes cryptiques quasi-asymptomatiques en passant par les tableaux de pseudo-puberté précoce dans l'enfance ou d'hyperandrogénie clinique et/ou d'infertilité à l'âge adulte (***fig. 2***) [1-3].

Mécanismes de l'infertilité féminine secondaire aux déficits en 21-hydroxylase

1. Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels et communs dans les deux formes de bloc en 21-hydroxylase. Ils sont la conséquence, d'une part, de l'hyperandrogénie surrénalienne et, d'autre part, de l'accumulation des substrats de l'enzyme que sont la progestérone et accessoirement la 17-OHP.

L'excès d'androgènes surrénaliens induit avant tout un déficit gonadotrope, d'autant plus profond que l'hyperandrogénie est sévère. En effet, au niveau hypothalamique, les androgènes convertis en estrogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope assorti de troubles ovulatoires plus ou moins marqués selon l'intensité de ce rétrocontrôle. Une partie des androgènes surrénaliens en excès diffuserait au sein du parenchyme ovarien et serait capable d'induire un trouble de la folliculogenèse, proche de celui observé dans le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK), en agissant localement sur des récepteurs aux androgènes au niveau des cellules de la granulosa [4].

L'excès de sécrétion de progestérone d'origine surrénalienne secondaire au déficit en 21-hydroxylase induit également un impact négatif sur la fertilité féminine. En effet, la progestérone agit à 3 niveaux en activant de manière excessive et/ou prématurée les récepteurs à la progestérone [4] :

- Le premier niveau d'atteinte concerne l'axe gonadotrope. En effet, la progestérone endogène et ses dérivés (comme la 17-OHP) peuvent induire un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique à l'origine d'une dysovulation "centrale". Ce mécanisme d'infertilité est commun avec celui décrit pour les androgènes. Il y a donc probablement un effet de potentialisation entre ces deux

Fertilité

familles de stéroïdes à l'étage hypothalamo-hypophysaire.

● Le deuxième niveau d'atteinte concerne l'endomètre. En effet, l'activation continue des récepteurs à la progestérone freine la croissance de l'endomètre induite par les estrogènes et induit une avance de maturation endométriale délétère pour l'implantation d'un éventuel blastocyste (ouverture prématurée de la fenêtre d'implantation).

● Le troisième niveau d'atteinte concerne les glandes endocervicales. Celles-ci secrètent théoriquement une glaire plus compacte et hostile à la migration, à la survie et à la capacitation des spermatozoïdes.

2. Infertilité féminine en cas de forme non classique de déficit en 21-hydroxylase

Le pronostic en termes de fertilité des femmes présentant une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase est beaucoup moins réservé que celui des femmes présentant une forme classique. Ainsi, dans la littérature, les taux de naissances vivantes varient de 63 à 90 % selon les séries [5]. La série de Bidet *et al.* [6] a repris de manière rétrospective le devenir reproductif de 190 patientes atteintes d'une forme non classique de 21-hydroxylase. Environ 12 % de ces femmes avaient "officiellement" consulté pour infertilité. 85 femmes ont été enceintes au moins une fois et il a été rapporté 141 naissances vivantes. 41,1 % des grossesses étaient obtenues sous traitement par glucocorticoïdes et 10 % d'entre elles sous traitement inducteur de l'ovulation (éventuellement associé à un traitement par glucocorticoïdes). Le taux cumulé de grossesses à 1 an dans cette série est de 75,9 %, ce qui est correct mais reste inférieur à celui de la population générale (environ 90 %) [6]. Il s'agit donc d'une infertilité féminine relative, comme cela avait déjà été rapporté dans la littérature [7-9].

Les mécanismes de l'infertilité sont résumés dans la ***figure 3***. Les données de la littérature concernant le lien hypothétique entre SOPK et formes non classiques de déficit en 21-hydroxylase sont encore contradictoires [10]. Quoiqu'il en soit, la similarité des tableaux cliniques des formes non classiques de déficit en 21-hydroxylase et du SOPK reste un "piège" relativement classique en pratique clinique.

Ainsi, il conviendra de toujours éliminer un bloc en 21-hydroxylase (par un dosage de 17-OH-progestérone en phase folliculaire précoce ou sous traitement estroprogestatif antigonadotrope et/ou par un test dynamique au SYNACTHENE®) avant de poser le diagnostic de SOPK. Cette donnée a d'ailleurs été mise en exergue à la fois lors de la conférence de consensus de Rotterdam en 2003 (ESHRE et ASRM) mais aussi par le groupe de travail de l'*Androgen Excess Society* en 2009 [11, 12]. Un dosage de 17-OH-progestérone supérieur à 10 ng/mL en base ou après test au SYNACTHENE® pose le diagnostic et impose le génotypage de la patiente.

Enfin, toujours dans la récente série de Bidet *et al.* [6], le taux de fausses couches spontanées précoces (FCSP) est relativement élevé (presque 20 % *versus* 10-15 % dans la population générale). Ce taux élevé de FCSP avait déjà été constaté dans d'autres études. Les mécanismes à l'origine de ces taux élevés de FCSP impliqueraient certainement les anomalies de la croissance et de la maturation endométriale précédemment décrites.

3. Infertilité féminine en cas de forme classique de déficit en 21-hydroxylase :

Assez peu de séries se sont intéressées à la fertilité des patientes atteintes de forme classique de déficit en 21-hydroxylase. Dans la revue de littérature de Claahsen-van der Grinten *et al.* [5], des taux de naissances vivantes de 0 à 10 % étaient rapportés chez les femmes présentant une forme classique avec syndrome de perte de sel (insuffisance surrénalienne) et de 35 à 50 % chez les femmes présentant une forme classique virilisante pure.

Un des éléments déterminants pour le pronostic de fertilité chez les patientes présentant une forme classique de déficit en 21-hydroxylase reste l'équilibre du traitement hormonal substitutif (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) chez celles ayant eu un syndrome de perte de sel ou du traitement freinateur par glucocorticoïdes dans les formes virilisantes pures.

L'autre élément déterminant en termes de fertilité et spécifique aux formes classiques de déficit en 21-hydroxy-

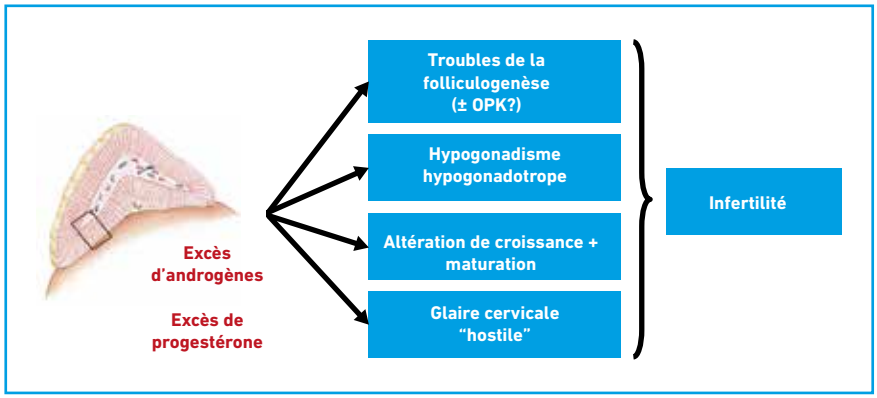


Fig. 3 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité chez les femmes présentant une forme classique ou une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase.

POINTS **FORTS**

- Le déficit en 21-hydroxylase est une pathologie autosomique récessive qui existe sous deux formes (classique et non classique).
- Le dépistage d'une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase par un dosage de la 17-hydroxyprogestérone en phase folliculaire précoce et/ou après test au SYNACTHENE® doit être systématiquement réalisé dans tout bilan d'hyperandrogénie et/ou de troubles du cycle (diagnostic différentiel du SOPK).
- L'importance du génotypage du conjoint est à discuter avec les généticiens en fonction du génotype de la patiente afin d'évaluer le risque de transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase à la descendance.
- En cas de risque de transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase à la descendance, une prise en charge obstétricale spécialisée afin de prévenir le risque de virilisation d'un éventuel fœtus de sexe féminin sera proposée.

lase est d'ordre sexologique. En effet, les patientes en raison de l'hyperandrogénie surrénalienne pendant la vie fœtale subissent des troubles de la différenciation des organes génitaux externes à l'origine d'une ambigüité sexuelle néonatale. Une prise en charge chirurgicale spécifique (génitoplastie), très complexe et donc ultra-spécialisée est proposée pour ces petites filles, le plus souvent assez précocement.

Dans une revue de la littérature, Ogilvie *et al.* [13] rapportaient des taux très variables de succès des techniques chirurgicales de génitoplastie. Les techniques de génitoplastie peuvent en effet être sources de complications iatrogènes, dont certaines nécessitent des reprises chirurgicales itératives compromettant potentiellement le bon déroulement des rapports sexuels : cavité vaginale étroite ou sténosée (risque évalué à 36-77 % selon les séries), sécheresse vaginale source de dyspareunies, sensibilité clitoridienne émoussée voire altérée (dysesthésies), "angoisse de performance" secondaire aux nombreuses interventions chirurgicales, échecs… [4].

Prise en charge de l'infertilité féminine associée aux déficits en 21-hydroxylase

1. Prise en charge du déficit en 21-hydroxylase en cas de désir de grossesse

En cas de forme non classique de déficit en 21-hydroxylase, un traitement par glucocorticoïdes est proposé pour freiner l'axe corticotrope : hydrocortisone (15 à 25 mg/jour répartis en 2 à 3 prises) ou dexaméthasone (0,25 à 0,5 mg/jour en 1 prise quotidienne). Ce traitement permettrait d'améliorer le pronostic en termes de fertilité chez les femmes présentant une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase en limitant la synthèse de progestérone et d'androgènes surrénaliens [4]. Dans la majorité des cas, ce traitement permet de corriger les troubles de l'ovulation et les effets délétères sur l'endomètre et les glandes endocervicales. Le recours aux inducteurs de l'ovulation ne se justifie qu'en cas de persistance d'une dysovulation/anovulation sous glucocorticoïdes exogènes. Bien entendu, en l'absence de survenue de grossesse spontanée sous traitement glucocorticoïde et avant prescription des inducteurs de l'ovulation, un bilan d'infertilité comprenant au minimum une hystérosalpingographie et un spermogramme sera à prévoir.

Enfin, il est intéressant de noter que dans la plupart des séries concernant la fertilité des femmes présentant une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase, le traitement par glucocorticoïdes exogènes diminue significativement le surrisque de FCSP [4]. Ainsi, dans la série de Bidet *et al.* [6], le taux de FCSP n'était que de 4,8 % dans le sous-groupe de femmes ayant présenté une grossesse spontanée et ayant bénéficié d'un traitement glucocorticoïde en période périconceptionnelle et au cours du 1er trimestre de la grossesse.

Comme cela a déjà été dit précédemment, en cas de forme classique de déficit en 21-hydroxylase, l'équilibre du traitement hormonal par glucocorticoïdes – et éventuellement par minéralocorticoïdes – est capital en prévision d'une grossesse.

2. Évaluation du risque de transmission à la descendance et prise en charge prénatale

Comme le déficit en 21-hydroxylase est une pathologie autosomique récessive, il est indispensable de connaître le statut génétique du conjoint, et ce d'autant que la fréquence des patients hétérozygotes (et donc sains) est de 1/50 dans la population générale [4]. En cas de mise en évidence d'une mutation sur un des deux allèles chez le conjoint, l'analyse du génotype des deux parents (présence de mutations sévères ou modérées) permet d'évaluer le risque de transmission d'une forme sévère à la descendance et, le cas échéant, d'envisager une prise en charge anténatale et néonatale adéquate si le fœtus est atteint. Les objectifs de cette prise en charge sont de prévenir le risque de virilisation d'un fœtus de sexe féminin et d'anticiper le risque de syndrome de perte de sel à la naissance [4].

Fertilité

>>> En cas de survenue d'une grossesse et en cas de risque important de transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase, la conduite à tenir comprend, dans un premier temps, une détermination rapide du sexe fœtal (vers 5-6 semaines d'aménorrhée, puis confirmée sur un second prélèvement sanguin 4 à 5 semaines après) par recherche en PCR du gène *SRY* (spécifique du chromosome Y) sur sang maternel. L'absence de gène *SRY* oriente vers un sexe féminin et impose le recours le plus rapidement possible (idéalement avant 8 semaines d'aménorrhée) à une corticothérapie par dexaméthasone pour prévenir le risque de virilisation fœtale [14]. La dexaméthasone à la posologie de 20 µg/kg/jour est particulièrement indiquée dans ce contexte car ce stéroïde ne se lie pas à la transcortine (grande biodisponibilité), a un bon transfert placentaire et n'est pas inactivé par la 11 β-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 2 placentaire (demi-vie plus longue) [4]. Le but est de freiner un maximum l'axe corticotrope fœtal pour prévenir une sécrétion excessive d'androgènes par la glande corticosurrénale fœtale.

>>> Dans un second temps, un diagnostic prénatal invasif permet un génotypage fœtal et donc de poser un éventuel diagnostic de forme classique de déficit en 21-hydroxylase. Cette conduite à tenir est résumée dans la ***figure 4***. En cas de diagnostic de sexe masculin chez le fœtus (détection de *SRY* dans le sang maternel) ou si le génotypage fœtal permet d'exclure formellement le diagnostic de forme classique de déficit en 21-hydroxylase, le traitement par dexaméthasone est interrompu dans les meilleurs délais.

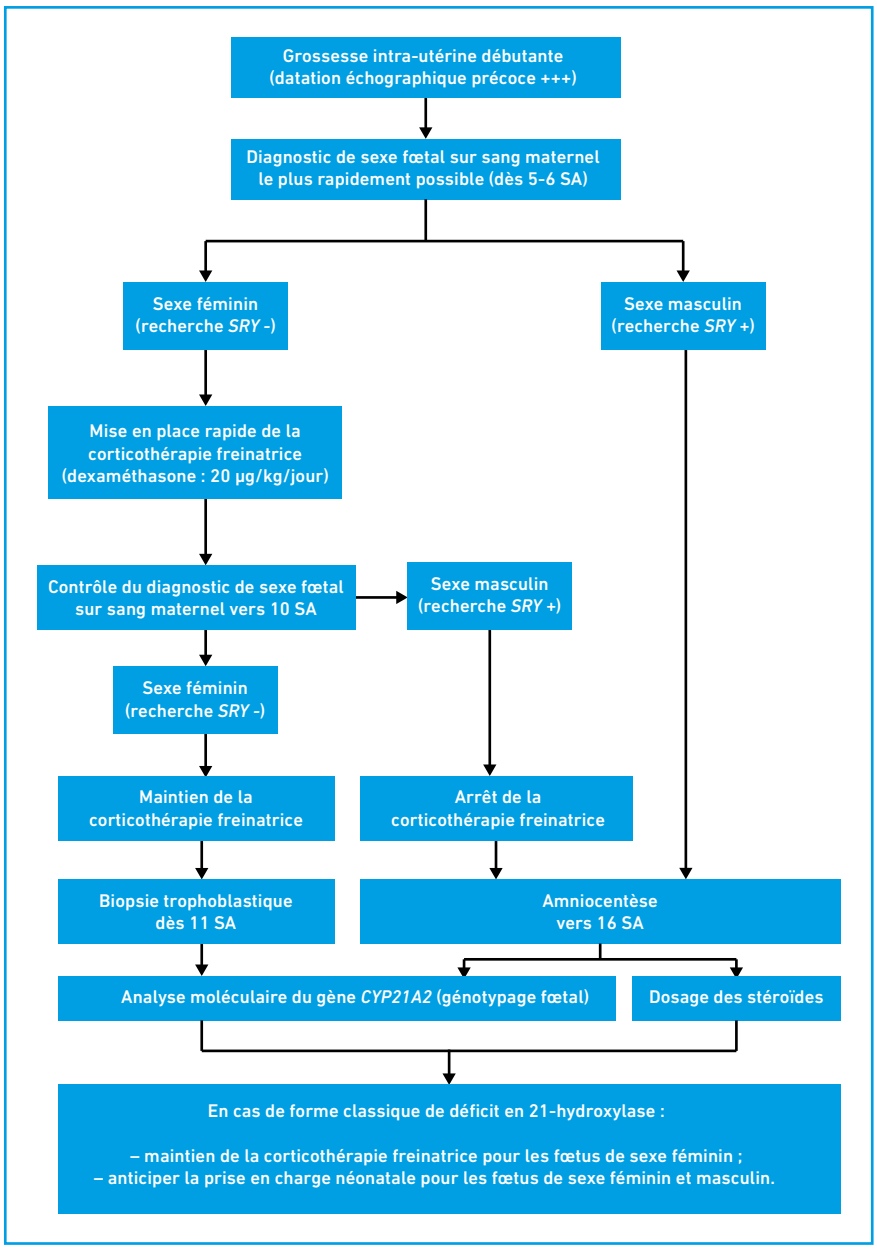


Fig. 4 : Conduite à tenir anténatale en cas de grossesse s'il existe un risque de transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase à la descendance.

Cette attitude française – efficace pour prévenir le risque de virilisation – est certes partagée par d'autres équipes internationales, mais en réalité elle est loin d'être unanime et fait encore l'objet de controverses (corticothérapie inutile en attendant le résultat du diagnostic prénatal moléculaire chez un pourcentage non négligeable de femmes, avec de potentiels effets délétères chez la mère [prise de poids, intolérance aux hydrates de carbone voire diabète gestationnel, œdèmes, hypertension artérielle, troubles du sommeil, syndrome anxio-dépressif…]) et chez le fœtus [fausse couche spontanée précoce, retard de croissance intra-utérin…]).

Même si les données cliniques actuellement disponibles concernant les complications obstétricales et néonatales semblent plutôt rassurantes, elles sont de faible niveau de preuve [15]. Ainsi, de plus vastes études évaluant la santé à long terme des enfants exposés *in utero* à la dexaméthasone sont nécessaires pour confirmer la balance bénéfice/risque

favorable de cette conduite à tenir anténatale et justifier son bien-fondé [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. Forest MG, Tardy V, Nicolino M *et al.* 21-Hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol* (Paris) 2005;66:225-232.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*, 2000;21: 245-291.
3. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF *et al.* Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*, 2017;23:580-599.
4. Robin G, Decanter C, Baffet H *et al.* [Steroid 21-hydroxylase deficiencies and female infertility: pathophysiology and management]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014;42:422-428.
5. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Sweep CG *et al.* Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006;19:677-685.
6. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB *et al.* Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95:1182-1190.
7. Moran C, Azziz R, Weintrob N *et al.* Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:3451-3456.
8. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC *et al.* Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992;74:635-639.
9. Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW *et al.* Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* (Oxf), 1995;43:291-296.
10. Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med*, 2002;20:243-248.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004;81:19-25.
12. Azziz R, Carmina E, Dewailly D *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 2009;91:456-488.
13. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G *et al.* Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol* (Oxf), 2006;64:2-11.
14. Morel Y, Tardy V, Costa JM *et al.* Déficit en 21-hydroxylase: nouvelles démarches déduites des études moléculaires. *Ann Endocrinol* (Paris), 2003;64:456-470.
15. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Cell Endocrinol*, 2009;300:192-196.

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

réalités
en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités en Gynécologie-Obstérique***

Médecin : ☐ **1 an : 35 €** ☐ **2 ans : 60 €**

Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 25 €** ☐ **2 ans : 45 €**
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ **1 an : 45 €** ☐ **2 ans : 80 €**
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : |_|_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Allaitement

Allaitement : les nouvelles recommandations

RÉSUMÉ : L'accompagnement d'une patiente lors de l'allaitement maternel est essentiel. Il commence durant la grossesse et peut se poursuivre à tout moment car les interrogations sont nombreuses. D'une manière générale, plus on favorise les mises au sein sans élément extérieur, plus l'allaitement a des chances de réussir. Il faut une quinzaine de jours pour une bonne mise en route et il est essentiel de respecter le rythme du bébé.
Quant au sevrage, il est donc essentiel qu'il se fasse quand la patiente le choisit. L'idéal est qu'il soit progressif.

C. CADET
Sage-femme, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Rappels

L'OMS recommande un allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois et associé à la diversification jusqu'à l'âge de 2 ans. Or, d'après Epifane, en France, l'allaitement est initié chez 69 % des naissances pour atteindre 23 % à l'âge de 6 mois, avec seulement 3 % d'allaitement exclusif. Voici donc quelques pistes pour aider les patientes dans leur démarche d'allaitement maternel [1].

1. Durant la grossesse

Durant la grossesse, il est nécessaire d'évaluer la motivation des patientes – contexte social, éventuel *forcing* de la part de l'entourage – et d'insister sur le risque d'échec si le désir d'allaiter ne vient pas de la mère. Il est également essentiel d'orienter la patiente vers un professionnel de l'allaitement pour la préparation afin que la future mère ait conscience du rythme physiologique du bébé, des soucis probables et de la prévention. Des organismes comme SOS Allaitement ou la *Leche League* France sont à la disposition des patientes et il est important de communiquer leurs coordonnées.

2. Le mamelon

Il n'existe pas de donnée suggérant la nécessité d'un examen anténatal des mamelons en vue d'améliorer la conduite de l'allaitement. Les techniques de préparation, de stimulation du mamelon ou de correction d'une variation anatomique du mamelon avant la naissance ne sont pas recommandées pour diminuer les pathologies mamelonnaires ou améliorer le succès de l'allaitement.

En cas de seins ombiliqués, on préconisera l'utilisation de bouts de sein en silicone. L'ombilication d'au moins un mamelon a été évoquée comme source potentielle d'échec de l'initiation et de la poursuite de l'allaitement. Elle est observée chez environ 10 % des femmes enceintes qui ont l'intention d'allaiter.

L'emploi systématique de bouts de sein en silicone n'est pas recommandé au cours de l'allaitement même si leur utilisation peut être envisagée au cas par cas en plus des méthodes d'aide et d'accompagnement habituelles. Il y a en effet un risque de dépendance et de difficultés lors du sevrage et des études ont montré une baisse de la lactation à long terme

(la quantité de lait absorbée par le bébé était diminuée de 22 à 58 %) selon qu''il s'agissait de bouts de sein en silicone ou de bouts de sein en caoutchouc [2]. L'utilisation de bouts de sein en silicone peut aussi être très intéressante pour l'allaitement de l'enfant prématuré.

3. La mise en route de l'allaitement

En *post-partum* immédiat, l'enfant connaît une phase d'éveil calme avec un réflexe de succion exacerbé qui dure environ 2 heures, d'où l'importance de mettre au sein l'enfant dans la première heure de vie afin de diminuer les risques d'hypoglycémie chez le bébé et de favoriser une meilleure involution utérine et une diminution des saignements chez la mère. Dans ces premiers moments de vie, le "peau à peau" est primordial et aurait pour conséquence une modification de la composition du colostrum [3].

L'évolution de jour en jour du volume du colostrum et des concentrations des différents constituants reflète l'état des réserves et des besoins du nouveau-né. Les suppléments d'eau, d'eau sucrée ou de lait sont susceptibles de perturber cet équilibre réciproque. Pour faciliter ce temps d'adaptation mutuelle, on proposera à la mère de garder son bébé contre elle. Il n'est pas recommandé d'utiliser de biberon, de tétine, ni même de tire-lait. En effet, durant les 6 premières semaines, le taux de prolactine est dépendant de la succion du bébé donc, pour avoir du lait, il faut que le bébé tète au sein. On risque sinon la congestion ou l'hypogalactie. Il est possible de rassurer la mère quant à la composition et la quantité de colostrum en lui rappelant la taille de l'estomac de son bébé (***fig. 1***).

Si l'allaitement a besoin d'être complété en raison d'une perte de poids trop importante, il existe de nombreux dispositifs pour éviter de donner le biberon tels que la tasse, le biberon-tasse, la seringue, le DAL (dispositif d'aide à l'allaitement) et l'alimentation au doigt.

Fig. 1 : Taille de l'estomac du nouveau-né.

Petit rappel sur le fonctionnement de la lactation selon Marie Thirion

>>> Le lait est produit dans la glande mammaire, dans les cellules de la paroi glandulaire (lactocytes) et se déverse au fur et à mesure de sa fabrication dans des alvéoles (acini). Lorsque celles-ci sont vides ou presque, la fabrication est à son maximum mais, quand elles se remplissent, la vitesse de fabrication ralentit jusqu'à devenir très lente lorsque les alvéoles sont gonflées. Ainsi, il y a toujours du lait dans les seins. En dehors d'expériences de rares chercheurs travaillant par modélisation informatique (l'équipe de Hartmann en Australie), le volume de lait stocké n'est pas mesurable. Cela signifie que nul ne peut prévoir combien de fois par jour un bébé doit téter pour se procurer le volume de lait dont il a besoin. Pour prendre 700 mL/j (chiffre moyen à partir de la fin du 1er mois), certains bébés pourront téter 4 ou 5 fois, d'autres 10, 12 ou 18 fois. Limiter la fréquence des tétées à 5 ou 6 par jour est donc une aberration physiologique et seules les tétées à la demande permettent aux bébés de trouver une ration suffisante.

>>> L'extraction du lait est un processus intermittent : les moments des tétées sont directement liés à la capacité d'éveil de chaque bébé mais, chaque fois qu'il se réveille, un jeune nourrisson cherche à manger. Les parents devront alors s'adapter à "ce" bébé et à son rythme, tout en se rappelant que le nombre de tétées dont il a besoin est fonction de la capacité des seins de la mère et non de sa fréquence d'éveil. Il y a les bébés "confortables" qui réclament aux heures et intervalles prônés par la puériculture traditionnelle et ceux qui dorment très peu ou de manière très fractionnée et qui peuvent réclamer à manger plus de 20 fois par jour ou encore des bébés trop sages aussi, qui se réveillent très peu souvent et se rendorment vite, ce qui ne signifie pas forcément une bonne alimentation, et peut parfois être un signe de ralentissement global de l'organisme par sous-nutrition.

>>> Les tétées déclenchent l'éjection du lait : le lait stocké dans les seins ne peut quitter passivement les alvéoles. Pour qu'il puisse couler, il convient de mettre en jeu un double mécanisme d'éjection :
– un mécanisme hormonal par sécrétion d'ocytocine contractant les alvéoles et élargissant les canaux ;
– un mécanisme de basse pression à la sortie du sein exécuté par le mouvement de la bouche du bébé qui alterne dépression intrabuccale et contre-pression.

Allaitement

4. Cas particulier : les mamans séparées de leur enfant

On conseillera évidemment à ces mamans le tire-lait (double pompe pour le gain de temps) et la stimulation manuelle qui favorisera la lactation à la place de la succion l'enfant. La stimulation devra être envisagée le plus tôt possible, avec un rythme de 8 à 12 fois par 24 heures pour le tire-lait et d'au minimum 5 fois pour la stimulation manuelle. La stimulation manuelle se fait en 4 étapes : massage des seins, positionnement du pouce et de l'index en C puis on pousse le sein vers l'arrière et, enfin, compression du sein sans bouger les doigts. La régularité de ces pratiques au cours de la 1re semaine sera déterminante pour la quantité de lait obtenue par la suite (***tableau I***).

Lait humain	Conditions de conservation, température	ABM, 2004	LLLI, 2009	AFSSA, 2005	HAS, 2006
Lait frais fraîchement exprimé	À température ambiante 19° à 25 °C	6 h à 8 h	De 4 h(1) à 6 h(2) (max. 8 h)	4 h	4 h
	Glacière avec accumulateurs de froid	24 h		Pour le transport	
	Au réfrigérateur < 4°C	5 jours	De 72 h(1) à 8 jours(2)	48 h	8 jours
	Repas commencé Lait réchauffé	Après le repas, jeter		1 h	
Lait congelé	Au congélateur -18° à -20°C	6 à 12 mois	De 6 mois(1) à 12 mois(2)	4 mois	
	Décongelé au réfrigérateur	24 h, ne pas recongeler		24 h, ne pas recongeler	24 h
	Décongelé, puis porté à température de la pièce			1 h	

Tableau I : Durée de conservation du lait maternel (source : https://www.lllfrance.org/vous-informer/fonds-documentaire/autres-textes-lll/1570). (**1**) idéal ; (**2**) acceptable (si le lait a été recueilli d'une façon très soigneuse). Remarque : ces données s'entendent pour un enfant né à terme, en bonne santé.

Les petits maux de la femme allaitante

1. Douleurs mamelonnaires

Les premiers jours de l'allaitement, les mamelons peuvent être hypersensibles, voire douloureux, avec un paroxysme vers le 3e jour. Cette hypersensibilité est due au déséquilibre hormonal estro-progestatif et va donc diminuer progressivement en 8 à 10 jours secondairement à la baisse du taux d'œstrogène.

Certaines pratiques peuvent modifier la protection naturelle de la peau, or le sébum doit être préservé. On déconseillera donc les "lavages-décapages" désinfectants et le dessèchement de la peau au sèche-cheveux ou à l'alcool. Il faut se rappeler que la peau de l'aréole, de même texture que celle des lèvres, a la caractéristique d'être très élastique et souple et de ne pas se kératiniser.

2. Crevasses

La crevasse est une plaie traumatique. Son apparition ne dépend pas de la durée des tétées. Elle peut apparaître en quelques secondes si la technique de succion est incorrecte.

Plusieurs causes sont possibles à cet étirement excessif : mauvaise position du bébé, mauvaise technique de succion, étirement de l'aréole par le doigt appuyé sur le sein pour "dégager le nez du bébé", retrait brutal du sein en fin de tétée, bébé mis au sein quand l'enfant n'est pas prêt, bébé mis au sein quand l'aréole est tendue, utilisation inadéquate du tire-lait. Il n'est pas question de ne plus donner le sein quand une crevasse apparaît. Trois grands principes permettent de la guérir ou de la prévenir :

Fig. 2 : Position de la bouche du bébé.

- ***Vérification de la position de la bouche du bébé***

Quand le bébé tète, il a la bouche grande ouverte, il avance la langue au-delà de la gencive inférieure et la place sous l'aréole (réflexe d'extrusion de la langue) (***fig. 2***). Il étire une grande partie de l'aréole à l'intérieur de sa bouche et a sa lèvre inférieure bien recourbée vers l'extérieur. Son menton touche le sein. Il effectue un mouvement ondulatoire, rythmé avec la langue, qui comprime le mamelon et l'aréole. Il déglutit alors que la langue est sortie (réflexe de déglutition de type infantile) et respire.

Pour se nourrir au biberon, le bébé ne peut pas utiliser sa technique innée de

POINTS **FORTS**

- Préparation durant la grossesse avec explications des rythmes du bébé : éveil fréquent, mise au sein à la demande, signes de faim mais aussi physiologie du sein.
- Utilisation des embouts mamelonnaires au cas par cas avec, comme seules indications, les bouts de sein ombiliqués et la prématurité.
- Respect des consignes de prévention pour éviter les crevasses et traitement de celles-ci avec les mêmes recommandations : observation de la succion du bébé, alternance des positions d'allaitement et maintien de l'hydratation de la peau du sein.
- En cas de congestion : tétées fréquentes, détente de la patiente, antidouleurs voire anti-inflammatoires, applications de chaud puis de froid.
- Pour s'assurer qu'un enfant tète assez, il doit s'endormir à la fin de la tétée, faire au minimum 6 tétées par 24 h et émettre des urines plusieurs fois par jour.

téter. Il doit faire l'apprentissage d'un geste de succion totalement nouveau. Boire au biberon, c'est en effet pincer la tétine verticalement entre les gencives, aspirer et déglutir (déglutition de type adulte) en collant la langue au palais.

À l'installation du bébé, une douleur est fréquemment présente. Elle est due au pincement du mamelon et à l'aspiration qu'effectue l'enfant pour avoir le mamelon et l'aréole dans la bouche. Il faut donc rassurer la mère. La douleur ne doit pas être aussi intense tout au long de la tétée ; si c'est le cas, c'est que l'enfant est mal positionné et il faudra donc le réinstaller. On peut également aider l'enfant à attraper le sein en effectuant une pince qui englobe le mamelon et l'aréole et lui glisser dans la bouche.

● *Changement des positions d'allaitement*

Trois positions principales doivent être montrées aux patientes, le but étant l'alternance de ces positions pour éviter une sollicitation répétée au même endroit sur le mamelon (***fig. 3***) :

– position classique ou madone ;
– position allongée sur le côté : bébé face à soi, toujours ventre à ventre ;
– position en ballon de rugby : bébé assis face à la mère, sur le côté.

Il faut rappeler l'importance de mettre le bébé ventre à ventre pour que la tête de l'enfant soit dans l'axe de son corps.

Une dernière position peut être montrée mais elle nécessite un grand relâchement de la part de la mère : *le biological nurturing*.

Fig. 3 : Positions d'allaitement ; d'après https://www.lllfrance.org/vous-informer/fonds-documentaire/allaiter-aujourd-hui-extraits/1644.

Il existe une petite variante pour les mamans de jumeaux qui veulent allaiter leurs deux enfants en même temps : position en ballon de rugby avec le coussin d'allaitement et un enfant de chaque côté.

● *Protéger la peau de l'aréole sans perturber son odeur*

Quelques gouttes de colostrum suffisent, voire une crème à base de lanoline, ou encore du miel stérile (type Melectis) en insistant sur le mamelon plutôt que sur l'aréole pour ne pas modifier les sécrétions des tubercules de Montgomery.

En général, au-delà de 10 jours d'allaitement, le risque de crevasses n'existe plus car la peau s'est "habituée" à la succion de l'enfant.

3. Engorgement mammaire

La nuit du 2e jour, l'activité de la prolactine est libérée de l'action inhibitrice de la progestérone. Le lait de transition peut, dès lors, commencer à être sécrété. Cet état hormonal peut provoquer :
– une labilité émotionnelle chez la mère qui envisage parfois de renoncer à l'allaitement ;
– une sensibilité accrue des mamelons pouvant être confondue avec des crevasses (mais il n'y a pas de lésion cutanée) ;
– une augmentation du volume des seins (appelée à tort "montée laiteuse"), consé-

Allaitement

quence de l'augmentation du flux sanguin qui double dans les seins.

Sur le plan clinique, on note une fébricule (38,5°) ainsi qu'une douleur des deux seins qui sont durs, tendus, douloureux dans leur ensemble, sans masse palpable.

Pour prévenir ou soulager la congestion, on recommandera une prise correcte du sein par le bébé, des tétées fréquentes et en particulier la nuit (en effet, le taux élevé de prolactine pendant la nuit accentue la congestion mammaire), une application de chaleur sur la poitrine avant la tétée pour aider la vasodilatation et un assouplissement de la peau. Puis, l'enfant sera installé au sein et on pratiquera en même temps des massages aréolaires en provoquant des flux si la congestion est trop importante. Un massage aréolaire s'effectue par des mouvements circulaires, main à plat ou poing serré, de l'extérieur vers l'intérieur du sein, en insistant sur les zones congestionnées, sans jamais toucher le mamelon ni l'aréole qui sont les stimulateurs de la lactation. On peut d'ailleurs y associer 5 UI d'ocytocine sur un sucre en sublingual pour favoriser l'excrétion du lait. On termine par une application de froid. On pourra prescrire pendant 48 heures des anti-inflammatoires compatibles avec l'allaitement, type naproxène ou ibuprofène. Une contre-pression aérolaire en cas d'œdème local peut être utile.

Il est évident que, pour soulager un engorgement, on ne tire pas le lait pas plus qu'on n'essaye de "vider" le sein car on risque de stimuler le mamelon et l'aréole et donc de prolonger l'hyperstimulation, ce qui va entretenir l'engorgement.

Les jours suivants, l'allaitement continuera de se faire à la demande. Il faut préciser que le risque d'engorgement est présent tout au long de l'allaitement, au 3e jour, au sevrage, à une période plus fragile comme la reprise du travail… et que le traitement sera toujours le même.

Comment savoir si le bébé tète assez ?

Le rythme des tétées doit être au minimum de 6 tétées par 24 heures. Différents critères sont à prendre en compte : urines fréquentes, éveil spontané, endormissement en fin de tétée. Les selles ne sont pas un bon indicateur de l'allaitement maternel. En effet, un nourrisson peut avoir 6 à 8 selles par 24 heures ou, à l'inverse, moins d'une selle par semaine. Quinze jours sont nécessaires pour commencer à trouver ses repères et le rythme reste souvent soutenu jusqu'à 6 semaines. La tétée peut durer de 5 à 20 minutes environ par sein. Aucune interruption n'est nécessaire si le bébé tète correctement.

On donne les deux seins par tétée en sachant que le deuxième est proposé une fois que l'enfant a fait une tétée complète sur le premier car la composition du lait évolue au fur et à mesure que l'enfant tète, avec une augmentation significative de la proportion de lipides.

Le sevrage

Lorsque la lactation est installée, le sevrage peut être envisagé par une diminution progressive de l'allaitement. De manière concrète, on suggère à la patiente de supprimer une tétée par jour, puis on vérifie la réaction des seins à la tétée suivante : s'il n'y a pas de congestion, on en enlève une autre le lendemain, et ainsi de suite.

Si la patiente souhaite continuer à ne donner que son lait, il faut pour le premier biberon avoir tiré au préalable le lait. Parfois, il faut un temps d'adaptation du sein au tire-lait et avoir par conséquent tiré son lait quelques jours d'affilée pour obtenir la quantité nécessaire.

Concrètement, on conseille à la patiente de tirer son lait quelques jours avant, par exemple après la tétée du matin (le moment où elle est le plus productive). Puis quelqu'un donne le premier biberon du lait tiré préalablement et, pendant ce temps, la mère tire son lait (sur son lieu de travail, par exemple) pour les biberons suivants.

Après le sevrage complet commence l'involution de la glande mammaire. Il est possible qu'une stimulation quelconque du sein provoque l'apparition de quelques gouttes de lait. Cet écoulement est normal et peut persister très longtemps après l'arrêt des tétées, parfois même pendant plusieurs années. Il n'y a aucun risque de surinfection ni de complication.

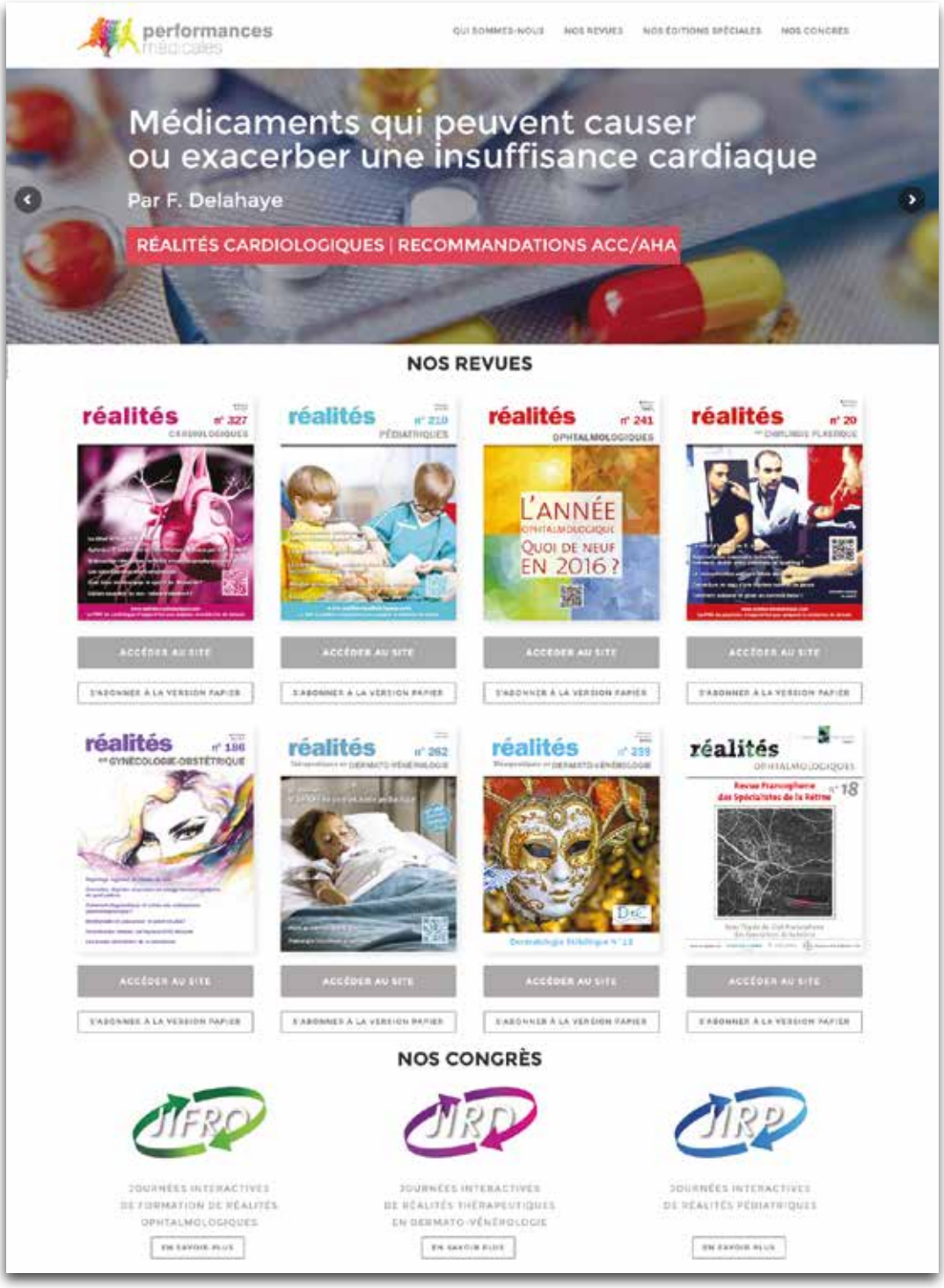
BIBLIOGRAPHIE

1. http://www.upns.fr/mooc-allaitement/session1-1b.php?session=1
2. Chantry A, Monier I, Marcellin L. Allaitement Maternel (partie 1) : fréquence, bénéfices et inconvénients, durée optimale et facteurs influençant son initiation et sa prolongation. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod,* 2015;44(n° 10):1071-1079.
3. Nagorski Johnson A. The effects of skin-to-skin holding on caloric composition of expressed breast milk. *Journal of Nursing Education and Practice*, 2017 http://www.sciedu.ca/journal/index.php/jnep/article/view/9822
4. Thirion M. La physiologie de l'allaitement, 2010. www.santeallaitementmaternel.com/s_informer/trouver_article/articles/articles.php

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

Le nouveau portail de Performances Médicales

|www.performances-medicales.com|



Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription.

Combien de femmes enceintes savent que la santé de leurs jambes est capitale ?

Engageons-nous ensemble contre la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse de la grossesse.

Dans son rapport de mars 2016, l'InVS constate que la MTEV atteint près de 2 femmes enceintes sur 1000. Le risque augmente tout au long de la grossesse et se poursuit jusqu'à 12 semaines après l'accouchement. Elle constitue la 2ème cause de mortalité maternelle directe après les hémorragies, et la seule qui n'ait pas régressé depuis 10 ans.
Les récentes recommandations du CNGOF insistent sur l'importance de prévenir la MTEV en péripartum chez les femmes ayant des facteurs de risque, notamment après césarienne. La HAS préconise la prévention systématique dès le début de la grossesse et plusieurs semaines après l'accouchement.

La compression médicale est le traitement préventif de référence recommandé. Pour réduire la MTEV, agissons auprès de nos patientes.

SIGVARIS

9 Neuf mois mes jambes et moi

www.9moismesjambesetmoi.com

LE SOIN PAR LE TEXTILE ACTIF

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse ; InVS : Institut de Veille Sanitaire ; CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français ; HAS : Haute Autorité de Santé. Les produits **SIGVARIS** Médical sont des dispositifs médicaux de classe de risque 1 (directive 93/42 CE), fabriqués par **SIGVARIS**. Ils sont destinés au traitement des maladies chroniques et aiguës. *Pour le bon usage, il convient d'enfiler les bas dès le réveil et au lever, sur une peau propre et sèche.* Indications : varices de plus de 3 mm (stade C2), après chirurgie ou sclérothérapie des varices de plus de 3 mm, pendant 4 à 6 semaines, grossesse et 6 semaines après l'accouchement (6 mois après une césarienne), en superposition pour atteindre des pressions supérieures. Contre-indications : artériopathie oblitérante, insuffisance cardiaque décompensée, dermatose suintante ou eczématisée, intolérance aux matières utilisées. Remboursement inscrit sur la base LPPR prévue par l'article L.165-1 du Code de la Sécurité Sociale. Ces dispositifs sont des produits de santé réglementés qui portent, au titre de cette réglementation, le marquage CE. Lisez attentivement la notice d'utilisation. Septembre 2016. © Copyright by **SIGVARIS**, Saint-Just Saint-Rambert. **SIGVARIS** is a registered trademark of **SIGVARIS**, St Gallen/Switzerland, in many countries worldwide.