Bimestriel
Mars 2019

réalités en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

n° 196

L'AMH est-elle le marqueur de la fertilité pour toutes les femmes ?

Traitement hormonal de la ménopause et risque cardiovasculaire

Les pathologies thyroïdiennes au cours de la grossesse

Risques obstétricaux chez la femme enceinte obèse

Actualités des traitements du diabète gestationnel

Les urgences en dermatologie génitale

Dyspareunie profonde et colposcopie

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, M. Anglade

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 2019

Sommaire

Mars 2019
n° 196

Endocrinologie

3 **Les pathologies thyroïdiennes au cours de la grossesse**
V. Castaigne

Gynécologie

9 **Dyspareunie profonde et colposcopie**
H. Borne

Obstétrique

13 **Actualités des traitements du diabète gestationnel**
J. Lepercq

Fertilité

16 **L'AMH est-elle le marqueur de la fertilité pour toutes les femmes ?**
N. Kalhorpour, J.-M. Mayenga, I. Grefenstette, Y. Belaid, O. Kulski, J. Belaisch-Allart

Ménopause

19 **Traitement hormonal de la ménopause et risque cardiovasculaire**
M.-C. Valéra, C. Fontaine, F. Lenfant, F. Trémollières, P. Gourdy, J.-F. Arnal

Dermatologie

25 **Les urgences en dermatologie génitale**
J.-N. Dauendorffer, S. Ly

Obstétrique

31 **Risques obstétricaux chez la femme enceinte obèse**
C. Decombe

Un bulletin d'abonnement est en page 8.

Image de couverture :
© Grachikova Larisa/shutterstock.com

Endocrinologie

Les pathologies thyroïdiennes au cours de la grossesse

RÉSUMÉ : L'hypothyroïdie, en particulier la maladie de Hashimoto, est la pathologie la plus fréquente au cours de la grossesse : les doses de Lévothyrox doivent être augmentées de 30 à 50 % dès le 1er trimestre. Il n'y a pas de risque de dysthyroïdie fœtale ou néonatale dans ce cas : la surveillance échographique fœtale sera habituelle.

La maladie de Basedow, en revanche, nécessite une consultation préconceptionnelle par des praticiens aguerris pour évaluer les risques materno-fœtaux. D'une part, il faudra arrêter les antithyroïdiens de synthèse tels que le carbimazole avant le 1er trimestre du fait de risques malformatifs en les remplaçant si besoin par du propylthiouracile. D'autre part, il faudra doser les anticorps antirécepteurs à la TSH (TRAK).

En dehors de ces deux situations de pathologie thyroïdienne connue, les femmes enceintes devraient recevoir une supplémentation iodée et un dépistage ciblé (sur facteurs de risque uniquement) d'hypothyroïdie maternelle par le dosage de la TSH en début de grossesse.

V. CASTAIGNE
Service de Gynécologie-obstétrique du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, coordonnateur du CPDPN.

Rappels physiologiques

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans le développement fœtal, en particulier celui du système nerveux central (prolifération et migration neuronales). Une hypo- ou une hyperthyroïdie peuvent affecter la croissance fœtale, en particulier le développement neurosensoriel, même si l'hypothyroïdie semble plus responsable de retard mental [1].

Les hormones thyroïdiennes sont également essentielles à la bonne adaptation extra-utérine (fonction respiratoire, thermorégulation, glycogénèse et fonction cardiaque du nouveau-né).

1. Thyroïde maternelle et grossesse

Pendant la grossesse, la production d'hormones thyroïdiennes doit augmenter de 50 % pour maintenir les besoins maternels et fœtaux.

Il existe une homologie entre la TSH (thyréostimuline) et l'hCG (choriogonadotrophine) : l'HCG élevée, surtout au 1er trimestre, va agir sur la glande thyroïdienne pour stimuler la surproduction d'hormones thyroïdiennes nécessaire à l'état de grossesse. Cette augmentation de la T4 va entraîner un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et de ce fait entraîner une baisse physiologique de la TSH.

Les limites basses de TSH diminuent pendant la grossesse, surtout au 1er trimestre, avec des variations en fonction de l'origine ethnique et du lieu de vie (carence iodée…) allant de 0,02 à 0,4 mU/L. Un seuil inférieur à 0,1mU/L doit alerter sur une possible hyperthyroïdie (***tableau I***) [2].

En ce qui concerne les normes supérieures, celles-ci sont actuellement discutées, notamment dans les dernières recommandations de l'ATA (*American*

Endocrinologie

			TSH, mU/L	
Auteur, pays (référence) (méthode d'analyse)	**N**	**Gestation (semaines)**	**Médiane**	**IC 95 %**
Bestwick *et al.*, Italie (24) (AutoDELFIA)	5505	<16	1,07	0,04-3,19
Bestwick *et al.*, Royaume-Uni (24) (Advia Centaur)	16334	<16	1,11	0,06-3,50
Bocos-Terraz *et al.*, Espagne (264) (Architect)	481	<14	0,94	0,41-2,63
Gilbert *et al.*, Australie (271)[b] (Architect)	1817	9-13	0,74	0,02-2,15
Lambert-Messerlian *et al.*, États-Unis (270)[c]	8351	T1	1,00	0,12-3,37
(Immulite 2000)	8415	T2	1,19	0,35-3,35
La'ulu *et al.*, États-Unis (139,265)[c]	2172	10-13	0,94	0,02-2,69
	2683	14-20	1,14	0,15-3,11
Li *et al.*, Chine (17) (Cobas Elesys 601)	640	7-12	1,47	0,10-4,34
Männisto *et al.*, Finlande (266)	4333	T1	1,11	0,08-3,54
(Architect i2000)	747	T2	1,37	0,11-4,24
Medici *et al.*, Pays-Bas (267) (Vitros ECI)	5186	8-18	1,30	0,03-4,04
Pearce *et al.*, États-Unis (142) (Advia Centaur)	585	<14	1,1	0,04-3,60
Quinn *et al.*, Russie (272)	380	T1	1,66	0,09-4,67
(Abbott AxSYM)	549	T2	2,00	0,20-4,68
Springer *et al.*, République tchèque (268)[h] (ADVIA Centaur)	4337	9-11	1,21	0,06-3,67
Stricker *et al.*, Suisse (262)	575	6-12	0,95	0,07-2,82
(Architect i2000SR)	528	T2	1,02	0,20-2,79
Vaidya *et al.*, Royaume-Uni (Modular E 170) (274)	1089	<12	1,08	0,14-3,19

Tableau I : Taux de TSH dans différents pays en début de grossesse (d'après [2]).

Thyroid Association) [2] qui proposent de fixer le seuil à 4 mU/L pour définir une hypothyroïdie.

En cas d'augmentation ou de diminution de la TSH, le dosage de la T4 permettra de différencier les dysthyroïdies (hypo ou hyper) avérées quand la T4 est hors des normes des dysthyroïdies frustes quand la T4 reste normale.

2. Quid de la supplémentation en iode ?

La France faisant partie des zones endémiques de carence iodée, les endocrinologues recommandent un apport de 150 µg/j avant la conception qui sera à poursuivre tout au long de la grossesse ; cette dose est en accord avec les dernières recommandations de l'ATA [2].

3. Thyroïde fœtale

La formation de la thyroïde fœtale commence dès le 1er trimestre avec la présence d'une thyroïde dans sa loge dès 7 SA (semaines d'aménorrhée). À 12 SA, la synthèse de thyroglobuline commence. La glande thyroïdienne est réellement fonctionnelle vers 20/22 SA.

La thyroïde fœtale peut être impactée par le passage transplacentaire de différents éléments en situation normale ou pathologique (***fig. 1***) [3]. Il va donc y avoir un effet potentiel de l'iode, des anti-TPO (anticorps anti-thyroperoxydase), et surtout en situation pathologique des antithyroïdiens de synthèse (ATS) et des anticorps antirécepteurs à la TSH (TRAK).

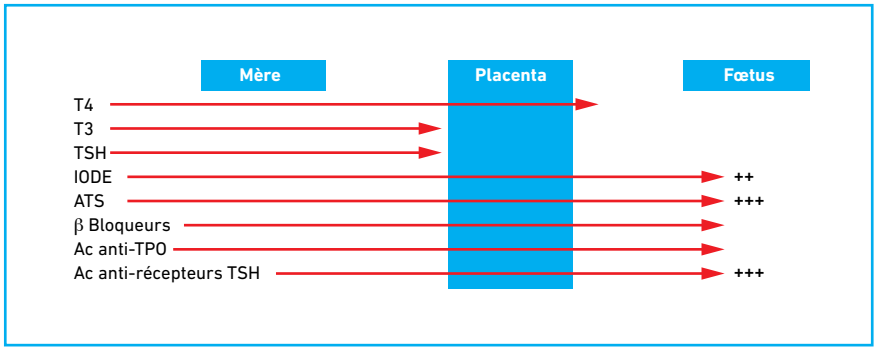

Fig. 2 : Passage transplacentaire avec impact sur la thyroïde fœtale.

Hypothyroïdies maternelles

1. Fréquence et étiologies

La prévalence de l'hypothyroïdie maternelle est variable suivant la définition utilisée. Si on s'intéresse aux hypothyroïdies avérées connues et traitées avant la grossesse, cela concerne 2 % des grossesses, mais si on inclut les hypothyroïdies frustes (T4 normales), avec TSH > 2,5 mU/L, la prévalence est multipliée par 3 ou 4 [2].

L'étiologie principale est la maladie de Hashimoto qui est une pathologie auto-immune avec parfois présence d'anticorps anti-TPO, lesquels n'ont pas d'action démontrée sur la thyroïde fœtale. En revanche, ces anticorps constituent un facteur de risque d'hypothyroïdie maternelle et de certaines complications obstétricales (fausse couche spontanée, prématurité).

Un cas particulier est à souligner : les patientes ayant un antécédent de maladie de Basedow traitée par thyroïdectomie ou iode peuvent avoir des TRAK résiduels susceptibles d'induire une hyperthyroïdie fœtale. Il faut donc bien penser à interroger la patiente sur l'origine de son hypothyroïdie.

2. Conséquences materno-fœtales

L'hypothyroïdie maternelle est associée à des risques maternels accrus de fausses couches, d'hypertension gravidique, de prééclampsie, de prématurité, d'anémie et d'hémorragie du post-partum [3].

Sur le plan néonatal, l'hypothyroïdie maternelle est associée à des petits poids de naissance et à une diminution du QI [1]. Cet impact est surtout retrouvé pour des TSH > 4-5 mU/L [4].

3. Prise en charge durant la grossesse

- ***En cas d'hypothyroïdie connue et traitée***

Il faut augmenter les doses d'environ 30 à 50 % dès le diagnostic de grossesse ou en préconceptionnel. Le but étant une TSH autour de 1 mU/L et une T4L dans la norme, le bilan sera à contrôler chaque mois.

Si des anti-TPO sont présents, ils n'ont pas d'action démontrée sur la thyroïde fœtale, il n'y a donc pas de surveillance fœtale particulière.

- ***Quid du bilan thyroïdien systématique en début de grossesse ?***

Les différentes recommandations des sociétés savantes proposent plutôt un dépistage ciblé car, même s'il s'agit d'une pathologie fréquente, il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée démontrant l'efficacité du traitement d'une hypothyroïdie fruste sur la survenue de complications obstétricales ou sur le QI des enfants [5].

Les dernières recommandations américaines [2] proposent un dosage de TSH en début de grossesse pour un grand nombre de patientes :
– antécédents familiaux de maladie thyroïdienne ;
– antécédents personnels de maladie thyroïdienne ou signes cliniques évocateurs d'une pathologie thyroïdienne ;
– antécédents d'irradiation cervicale ou cérébrale ;
– notion d'anticorps thyroïdiens positifs ;
– diabète de type 1 ou autres maladies auto-immunes ;
– antécédents d'infertilité, de fausses couches répétées ou d'accouchement prématuré ;
– présence d'un goitre ;
– âge > 30 ans ;
– obésité morbide ;
– zone de carence iodée modérée à sévère.

Ces recommandations fixent un seuil à 4 mU/L pour le diagnostic d'une hypothyroïdie. Cependant, quand la TSH se situe entre 2,5 et 4, la présence de signes cliniques ainsi que le dosage de la T4 et des anti-TPO vont permettre de réfléchir à l'indication d'un traitement (***tableau II***) [6].

4. Post-partum

L'allaitement n'est pas contre-indiqué. Le nouveau-né bénéficiera du bilan thyroïdien systématique de dépistage de l'hypothyroïdie au moment du test de Guthrie.

Hyperthyroïdies maternelles

1. Étiologies et signes cliniques

Les signes cliniques d'hyperthyroïdie (thyrotoxicose) sont les suivants :
– asthénie ;
– tachycardie ;
– sueurs ;
– tremblements ;
– amaigrissement masqué par la prise pondérale de la grossesse ;
– à l'examen, il peut exister un souffle systolique et des signes plus évocateurs tels que le goitre ou l'exophtalmie spécifiques de la maladie de Basedow [3].

Il existe 2 causes d'hyperthyroïdie pendant la grossesse :
– l'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire (la plus fréquente, soit 2 % des cas environ), liée à l'homologie structurale entre l'HCG et la TSH ; les signes vont donc régresser avec la diminution du taux d'HCG au début du 2e trimestre de la grossesse. Le traitement par antithyroïdiens de synthèse (ATS) est habituellement inutile et non souhaitable ;
– la maladie de Basedow (0,5 à 1 % des grossesses), maladie auto-immune avec présence inconstante d'anticorps antirécepteurs à la TSH, ou TRAK. Spécifiques de la maladie de Basedow, ces anticorps sont le plus souvent stimulants et responsables de l'hyperproduction de T4.

2. Conséquences materno-fœtales d'une maladie de Basedow

Cette pathologie nécessite une prise en charge par des praticiens spécialisés avec une étroite collaboration endocrinologue-obstétricien et pédiatre.

L'hyperthyroïdie non traitée pendant la grossesse majore les risques maternels, notamment sur le plan cardiologique (insuffisance cardiaque à haut débit, crise aiguë thyrotoxique). Les risques de prééclampsie et d'éclampsie avec hématome rétroplacentaire sont également augmentés [3].

Dans la majorité des cas, la maladie va s'aggraver au 1er trimestre, puis s'améliorer du fait de la tolérance immunitaire, comme en témoigne la baisse habituelle des TRAK [7] au cours de la 2e partie de la grossesse.

Sur le plan fœtal, des dysthyroïdies, dont le signe d'appel est un goitre fœtal, sont possibles, en lien avec le passage transplacentaire des antithyroïdiens de synthèse (hypothyroïdie) et/ou des TRAK qui sont le plus souvent stimulants (hyperthyroïdie). La surveillance échographique de la thyroïde [7] doit être réalisée par des praticiens expérimentés en lien avec un centre de diagnostic prénatal.

Dans une série rétrospective française récente [8] regroupant plus de

Endocrinologie

Événements au cours de la grossesse	Recommandation	Avantages	Inconvénients
Anti-TPO positifs			
TSH > 10 IU/L	Le traitement par LT4 est fortement recommandé	Le traitement de l'hypothyroïdie avérée réduit le risque de complications pendant la grossesse	Aucun
TSH 4,0-10 IU/L	Le traitement par LT4 est recommandé	Le traitement dans ce groupe réduit le risque de complications pendant la grossesse et le risque d'évolution vers une hypothyroïdie avérée	Le traitement par LT4 doit être surveillé afin d'éviter un sous/surdosage
TSH 2,5-4,0 IU/L	Le traitement par LT4 peut être envisagé	Le traitement doit être réservé aux grossesses à risque de complications telles que l'infertilité ou les fausses couches à répétition (preuves insuffisantes concernant les accouchements prématurés)	● Faible recommandation ● Risque élevé de surdosage ● Pas de preuve de l'efficacité pour : – le diabète gestationnel – les troubles de l'hypertension – retard de croissance
TSH < 2,5 IU/L	Le traitement par LT4 n'est pas recommandé	Le traitement doit être réservé aux grossesses à risque de complications telles que l'infertilité, les PMA ou les fausses couches à répétition, et être examiné au cas par cas	Les preuves sont insuffisantes pour déterminer de manière concluante si le traitement par LT4 améliore la fertilité ou diminue le risque de fausse couche chez les femmes euthyroïdiennes avec anti-TPO positifs
Anti-TPO négatifs			
TSH > 10 IU/L	Le traitement par LT4 est fortement recommandé	Une TSH > 10 IU/L peut être considérée comme une hypothyroïdie avérée	La qualité des preuves est faible
TSH > 4,0-10,0 IU/L	Le traitement par LT4 est recommandé	Risque similaire pour hypothyroïdie subclinique et anti-TPO positifs lorsque la TSH est > 5-10 IU/L	● Faible recommandation ● La qualité des preuves est faible ● Le traitement devrait être considéré avec prudence si les abaques de référence ne sont pas disponibles
TSH 2,5-4,0 IU/L	Le traitement par LT4 ne devrait pas être utilisé	Une faible dose de LT4 peut être utilisée pour les femmes subissant une FIV ou ICSI dans le but d'atteindre une TSH < 2,5 IU/L	Les preuves sont insuffisantes pour déterminer de manière concluante si le traitement par LT4 améliore la fertilité chez les femmes anti-TPO négatifs et euthyroïdiennes
TSH < 2,5 IU/L	Le traitement par LT4 n'est pas recommandé	Aucun	● Forte recommandation contre l'utilisation du traitement LT4 dans cette situation ● Risques potentiellement iatrogènes liés à l'utilisation de thyroxine pendant la grossesse : – retard de croissance – anomalies du développement cérébral chez l'enfant

Tableau II : Indications de traitement pendant la grossesse (d'après [6]). FIV : fécondation *in vitro* ; ICSI : *intracytoplasmic sperm injection*.

400 patientes avec TRAK +, 46 fœtus (11 %) ont eu un goitre thyroïdien majoritairement hypothyroïdien (n = 34) toujours en lien avec la prise d'ATS. Le seuil de TRAK pour ne pas méconnaître un goitre fœtal était fixé à 2,5 UI/L (sensibilité à 100 % mais valeur prédictive positive seulement à 26 %, voire 8 % chez les patientes n'ayant pas d'ATS comme le montre le ***tableau III***).

Une autre série française [9], reprise dans les recommandations américaines de 2017 [2], fixe quant à elle un seuil de TRAK à 5 UI/L, soit 3 fois la limite supérieure pour la surveillance de la thyroïde fœtale.

Les TRAK restent très majoritairement stables ou baissent pendant la grossesse, mais dans la série d'Abeillon-du-Payrat [9] une augmentation atypique dans 15 % des cas fait recommander une surveillance trimestrielle au cours de la grossesse.

POINTS **FORTS**

- En cas d'hypothyroïdie traitée avant la grossesse, augmenter les doses de traitement substitutif de 30-50 % pour un objectif de TSH autour de 1 mU/L et une T4 normale.
- En cas de TSH entre 2,5 et 4 mU/L, un traitement substitutif sera à discuter en fonction de signes cliniques, du dosage de la T4 et de la positivité des anti-TPO.
- La maladie de Basedow nécessite une collaboration spécialisée obstétrico-endocrino-pédiatrique ainsi qu'une consultation préconceptionnelle.
- Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) présentent des risques malformatifs au 1er trimestre pour le carbimazole et des risques d'hypothyroïdie fœtale : ils doivent être donnés à doses minimales efficaces (patiente asymptomatique et T4 à la limite supérieure de la normale).
- En cas de TRAK à plus de 2,5 UI/mL et/ou de prise d'ATS, il existe un risque de dysthyroïdie dès la période fœtale qui nécessite une surveillance mensuelle spécialisée de la thyroïde fœtale et impose d'avertir les néonatologistes.

3. Prise en charge antéconceptionnelle d'une maladie de Basedow

Une consultation avec l'endocrinologue référent est nécessaire afin d'évaluer l'évolutivité de la maladie de Basedow, la nécessité de maintenir un traitement antithyroïdien et de doser les TRAK.

Il existe des risques malformatifs [10] en lien avec la prise de carbimazole et de thiamazole si la prise survient avant 10 SA. Cela concerne 4 % des grossesses exposées et les malformations répertoriées par le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) sont les suivantes : aplasies circonscrites du cuir chevelu (*aplasia cutis*), atrésies des choanes, de l'œsophage, dysmorphies faciales, anomalies de la paroi abdominale ou des mamelons. En prévision d'une grossesse, il faut donc essayer d'arrêter les ATS sans prendre de risque maternel ou changer le traitement par du propylthiouracile (PTU).

4. Prise en charge durant la grossesse

Les posologies d'antithyroïdiens doivent être aussi faibles que possible en cours de grossesse pour éviter une hypothyroïdie fœtale, quitte à maintenir la mère en légère hyperthyroïdie (T4 à la limite supérieure de la normale).

Au 1er trimestre, si un traitement est nécessaire, le PTU doit remplacer le traitement habituel si cela n'a pas été fait en préconceptionnel. Ce traitement, s'il est bien toléré cliniquement et au niveau du bilan hépatique maternel, peut être poursuivi durant toute la grossesse, ou changé de nouveau par du carbimazole qui présente moins d'effets indésirables hépatiques [10].

	Seuil optimal IU/L	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive %	Valeur prédictive négative %	Corrélation satisfaisante %	Aire sous la courbe
Toutes les femmes (n = 417) recevant un traitement antithyroïdien durant la grossesse	2,5	100 (100-100)	64 (60-68)	26 (22-30)	100 (100-100)	68	0,91 (0,87-0,94)
Oui (n = 145 ; 35,0 %)	2,5	100 (100-100)	39 (31-47)	38 (30-46)	100 (100-100)	40	0,83 (0,76-0,90)
Non (n = 272 ; 65,0 %)	2,5	100 (100-100)	73 (68-78)	8 (5-11)	100 (100-100)	74	0,91 (0,87-0,94)

Tableau III : Relation entre goitre fœtal et taux de TRAK [8].

Endocrinologie

En cas de prise d'ATS et/ou de TRAK supérieure à 2,5 UI, une surveillance échographique mensuelle de la thyroïde fœtale est indiquée [8].

5. Post-partum

L'allaitement est possible, même si la patiente est toujours sous ATS, avec une préférence pour le PTU qui passe moins dans le lait (CRAT).

Si le traitement par ATS est poursuivi jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né devra avoir un bilan thyroïdien au cordon avec dosage des TRAK s'ils étaient positifs chez la mère (risque d'hypo- ou hyperthyroïdie transitoire ayant un impact sur l'adaptation néonatale).

Pour la mère, il faut se méfier des rechutes de maladie de Basedow du post-partum.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med*, 1999;341:549-555.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*, 2017;27:315-389.
3. Wémeau JL, d'Herbomez M, Perminenis P *et al.* Thyroïde et Grossesse. *EMC endocrinologie*, 2005;2:105-120.
4. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC *et al.* Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;1:2967-2979.
5. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA *et al.* Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 2018;8:e022837.
6. Velasco I, Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *Eur J Endocrinol*, 2018;178:D1-D12.
7. Luton D, Le Gac I, Vuillard E *et al.* Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:6093-6098.
8. Banigé M, Estellat C, Biran V *et al.* Study of the factors leading to fetal and neonatal dysthyroidism in children of patients with graves disease. *J Endocr Soc*, 2017;1:751-761.
9. Abeillon-du-Payrat J, Chikh K, Bossard N *et al.* Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2014;171:451-460.
10. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : Carbimazole/Thiamazole ;mise à jour février 2017. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=296

L'auteure 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-Obstétrique*

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 :

Gynécologie

Dyspareunie profonde et colposcopie

RÉSUMÉ : L'examen colposcopique est un examen de 2e intention orienté par un frottis de dépistage anormal et dont la spécificité est améliorée par la sévérité du frottis de référence, un test HPV ou un double marquage P16+KI67. Il peut aussi être indiqué devant un antécédent de lésion traitée ou des métrorragies inexpliquées avec un frottis normal.
Mais la colposcopie peut parfois être un examen de 1re intention devant un col macroscopiquement inhabituel ou des signes d'appel cliniques parmi lesquels la dyspareunie profonde. Dans ce cas, les images colposcopiques vont enrichir la clinique et améliorer les performances diagnostiques.

H. BORNE
Cabinet de gynécologie, PARIS.

La dyspareunie est une douleur récurrente lors d'une tentative de rapport sexuel ou lors d'une pénétration. Elle affecterait près de 7,5 % des femmes sexuellement actives âgées de 16 à 74 ans [1]. Les dyspareunies profondes sont caractérisées par des douleurs ressenties au fond du vagin. Il s'agit d'un trouble sexuel dont la cause est le plus souvent organique.

On différencie les dyspareunies primaires, qui ont toujours existé, des dyspareunies secondaires, survenues après une période sans douleur. L'apparition progressive de la dyspareunie suggère une cause organique, alors qu'une apparition brutale – après avoir éliminé rapidement une cause organique – doit plutôt faire évoquer une origine psychologique [2].

Les causes organiques doivent toujours être recherchées avec soin, mais lorsqu'elles sont chroniques et répétitives, la part des facteurs psychiques est toujours importante à considérer et surtout à prendre en charge.

Le col cicatriciel

Après un traitement destructeur ou une conisation, des séquelles conjonctives sont fréquentes. Associées à l'angoisse ressentie par la patiente du fait de la nécessité d'un traitement lié à la prévention d'un cancer, elles modifient la sensibilité cervicale (***fig. 1***).

La jonction est plus souvent endocervicale, l'épithélium rétractile avec une congestion sous-épithéliale et l'orifice cervical plus ou moins sténosé (***fig. 2***). Après conisation, une hypertrophie endocervicale avec protrusion des papilles endocervicales est fréquente (***fig. 3***) ainsi qu'une métaplasie de répa-

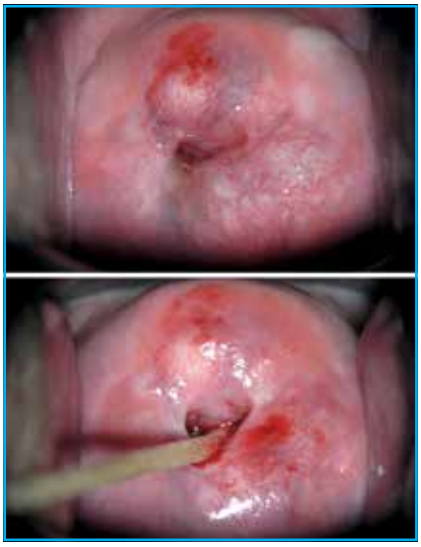

Fig. 1 : Post-traitement laser.

Gynécologie

Fig. 2 : Sténose du col.

Fig. 3 : Post-conisation : protrusion endocervicale.

Fig. 4 : Cicatrisation métaplasique.

ration dont le diagnostic différentiel avec une récidive est difficile (***fig. 4***).

La dyspareunie post-irradiation est liée à la rétraction des tissus atrophiés et fragilisés.

Le fibrome accouché par le col

Ayant perdu sa couverture endométriale, la partie accouchée du fibrome a une surface lisse, rouge, souvent hémorragique

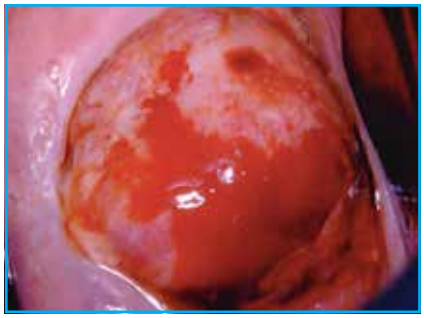

Fig. 5 : Fibrome.

avec parfois des zones de nécrose plus foncées. Il s'agit d'une masse ferme et régulière du fond vaginal masquant l'orifice externe et permettant d'évoquer le diagnostic (***fig. 5***).

L'endométriose

L'endométriose congénitale apparaît sous forme de macules rouge foncé, très peu acidophiles et iodo-positives, sur un col par ailleurs sain (***fig. 6***). L'endométriose superficielle fait le plus souvent suite à une greffe au niveau d'un stroma mis à nu par un traumatisme lors de la menstruation. Enfin, les endométrioses secondaires se présentent la plupart du temps en flaques rouge foncé autour de l'orifice cervical, saignant facilement au contact et de façon pathognomonique durant les règles (***fig. 7***).

Il est donc indispensable de traiter un col en 1re partie du cycle et de reculer artificiellement la période menstruelle sui-

Fig. 6 : Endométriose.

Fig. 7 : Endométriose secondaire.

vante jusqu'à la cicatrisation complète. L'endométriose peut également se voir sous forme de nodules des culs-de-sac vaginaux avec une symptomatologie qui s'intensifie en période menstruelle.

L'atrophie cervico-vaginale

La plupart des modifications anatomiques et physiologiques associées au syndrome génito-urinaire de la ménopause sont la conséquence directe de la baisse de sécrétion des estrogènes. Cette diminution entraîne un amincissement et une déglycogénisation de l'épithélium vaginal [3].

Chez la femme ménopausée non substituée, l'atrophie cervicale se manifeste par une coloration rose pâle et un effacement plus ou moins marqué du relief cervical. Les vaisseaux du chorion sous-jacent sont très visibles sous l'épithélium aminci. Par ailleurs, des pétéchies liées à la fragilité de l'épithélium ainsi que des

Fig. 8 : Atrophie.

ulcérations apparaissent au moindre contact, ce qui donne au tableau colposcopique un aspect péjoratif. Il est donc indispensable de substituer une femme ménopausée adressée en colposcopie par 10 jours d'estrogénothérapie afin d'optimiser les performances de cet examen (***fig. 8***).

L'infection

Une infection se traduit volontiers par une plainte de type dyspareunie profonde. Outre la présence de leucorrhées qui ne sont pas toujours typiques, la réaction inflammatoire de l'épithélium malpighien se traduit par différents types de colpites reconnaissables après acide acétique et surtout après lugol : les colpites maculaires (***fig. 9***) ou papulaires (***fig. 10***).

Dans la chlamydiose (***fig. 11***) ou la gonococcie (***fig. 12***), l'inflammation se traduit par une congestion et une turgescence vasculaire au sein de l'épithélium cylindrique.

Lors d'une infection, il peut exister des érosions traduisant une disparition de l'épithélium sans atteinte du chorion sous-jacent : toutes les infections aiguës ou chroniques peuvent entraîner une érosion. Le diagnostic différentiel se fait avec l'érosion dystrophique par atrophie, traumatique lors de la pose du spéculum, ou avec une lésion de haut grade ou invasive.

Les ulcérations, quant à elles, entament le chorion et se rencontrent au cours de la syphilis ou de la tuberculose (***fig. 13***). Point important : érosion ou ulcération sont isolées dans un contexte infectieux, ce qui n'est pas le cas dans le tableau colposcopique des lésions de haut grade ou invasives qui révèle une acidophilie suspecte permettant le diagnostic.

La primo-infection herpétique s'accompagne d'un tableau symptomatique évocateur avec douleurs, dysurie, fièvre, ganglions inguinaux. Le tableau colposcopique est parfois impressionnant (***fig. 14 et 15***).

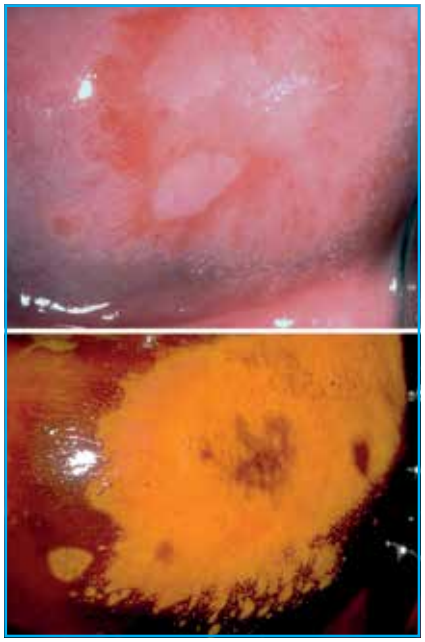

Fig. 9 : Colpite maculaire.

Fig. 10 : Colpite papulaire.

Fig. 11 : Chlamydiose.

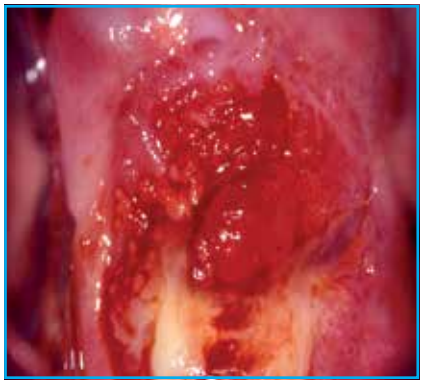

Fig. 12 : Gonococcie.

Fig. 13 : Tuberculose.

Fig. 14 : Primo-infection herpétique.

Gynécologie

POINTS **FORTS**

- Devant une dyspareunie profonde, l'examen gynécologique doit être très minutieux.
- Le colposcope peut s'avérer très utile mais l'essentiel réside en une écoute bienveillante associée à l'analyse fine de la symptomatologie.
- Il est indispensable de ne traiter un col qu'en 1re partie du cycle et de reculer artificiellement la période menstruelle suivante jusqu'à cicatrisation complète afin d'éviter une endométriose secondaire.

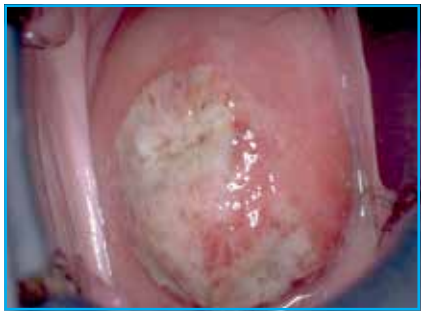

Fig. 15 : Primo-infection herpétique.

Fig. 17 : Adénocarcinome.

Les cancers invasifs

Les lésions de haut grade sont malheureusement très longtemps asymptomatiques. Les cancers invasifs se traduisent le plus souvent par des métrorragies avant l'apparition d'une dyspareunie profonde. Le tableau colposcopique est alors très péjoratif avec congestion intense, acidophilie terne et épaisse disparaissant le plus souvent totalement devant des zones rouges faites d'ulcérations, de nécroses et d'hypervascularisation atypiques (***fig. 16***). L'aspect sera bourgeonnant, en particulier dans les adénocarcinomes invasifs (***fig. 17***).

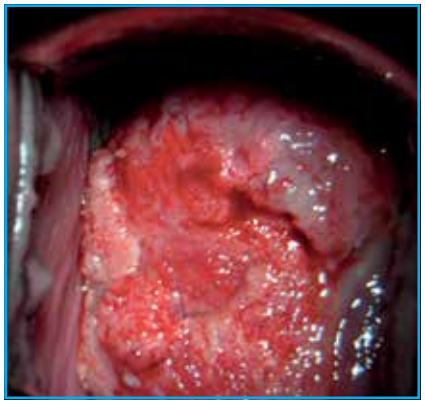

Fig. 16 : Cancer épidermoïde.

Conclusion

Devant une femme qui se plaint de dyspareunie profonde, l'examen gynécologique doit être très minutieux. Les anomalies ne sont trouvées, quand elles existent, que par celui qui les cherche, éventuellement au colposcope. Les plaintes répétées sont aussi une forme camouflée d'agression contre les autres (les parents, le mari, mais aussi le médecin…) ou soi-même [4].

Ce qui semble prédisposer à la douleur génitale chronique, c'est la concordance dans le temps entre une lésion initiale et une tension émotionnelle due à un autre événement (rupture sentimentale, deuil…). À chaque tension inexprimable, cet organe devenu cible risque de se manifester à nouveau par des douleurs. Ainsi, les femmes qui ont subi des abus sexuels dans l'enfance souffrent beaucoup plus fréquemment que les autres de douleurs gynécologiques chroniques [5] d'intensité souvent amplifiée par rapport à l'anomalie organique. L'expérience de la douleur, qui peut être une défense intrapsychique contre l'angoisse, exprime ainsi un besoin d'aide.

Le colposcope n'est pas *a priori* l'outil indispensable dans le contexte d'une dyspareunie profonde mais l'expérience séméiologique, associée à une écoute bienveillante, se traduit le plus souvent par une efficacité tant diagnostique que thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lee NMW, Jakes AD, Lloyd J *et al.* Dyspareunia, *BMJ*, 2018;361 :k2341.
2. Mitchell KR Geary R, Graham CA *et al.* Painful sex (dyspareunia) in women: prevalence and associated factors in a British population probability survey, *BJOG*, 2017;124:1689-1697.
3. Mimoun S. Traité de Gynécologie-Obstétrique Psychosomatique. Flammarion Médecine, *Sciences*, 1999.
4. Mitchell CM, Srinivasan S, Plantinga A *et al.* Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem. *Menopause*, 2018;25:500-507.
5. Szacz T. Douleur et plaisir. *Payot*, 1986.

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

Obstétrique

Actualités des traitements du diabète gestationnel

RÉSUMÉ : Le diabète gestationnel est une hyperglycémie découverte pendant la grossesse qui doit être distinguée d'un diabète de type 2 méconnu. Seule une prise en charge globale associant diététique, activité physique et auto-surveillance glycémique (avec recours à l'insuline si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints avec un régime bien suivi) diminue les complications périnatales. Les modifications quantitatives et qualitatives de l'alimentation ont un effet modéré. L'utilisation des hypoglycémiants oraux reste contre-indiquée pendant la grossesse.
La prise en charge du diabète gestationnel dépisté au 1er trimestre doit être envisagée chez des patientes en surpoids ou obèses et discutée chez des femmes de corpulence normale.

J. LEPERCQ
Maternité Port-Royal, PARIS.

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. Cette définition inclut deux entités très différentes :
– un diabète de type 2 méconnu découvert pendant la grossesse et défini par une glycémie à jeun ≥ 1,26 g/L ;
– une glycémie à jeun entre 0,92 et 1,25 g/L au 1er trimestre ou une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) pathologique entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) avec des valeurs supérieures ou égales à 0,92, 1,80 et 1,53 g/L respectivement à jeun (après 12 heures de jeûne), 1 heure et 2 heures après l'absorption de 75 g de glucose.

Le DG du 1er trimestre est une entité dont la prise en charge n'est pas standardisée et un paragraphe y sera consacré en fin de cet article. La prise en charge d'un diabète de type 2 découvert pendant la grossesse est similaire à celle des diabètes préexistants et sort de notre propos. Les principales complications périnatales du DG sont :
– maternelles : prééclampsie, césarienne, déchirures périnéales sévères, hémorragie du post-partum ;
– néonatales : prématurité, macrosomie, dystocie des épaules, fractures, paralysie du plexus brachial, détresse respiratoire, hypoglycémie, ictère.

Les complications à long terme sortent de notre propos.

Il existe une corrélation linéaire et positive entre l'hyperglycémie maternelle et la survenue de ces complications dont la fréquence est moindre comparativement aux diabètes préexistants. L'obésité maternelle, dont la prévalence est en augmentation, est un facteur de risque indépendant de complications périnatales. Son association avec le DG augmente les complications [1].

Par ailleurs, il existerait une relation indépendante entre prise de poids gestationnelle excessive et macrosomie fœtale. Dans un essai multicentrique randomisé mené chez 841 patientes, les femmes ayant une prise de poids gestationnelle excessive avaient plus de risques de donner naissance à un enfant macrosome, que le diabète gestationnel soit traité ou non (ORa : 2,94 ; IC 95 % : 1,8-4,9) [2].

Obstétrique

Description des interventions

La diététique associée à l'auto-surveillance glycémique est la pierre angulaire du traitement. L'auto-surveillance glycémique par mesure de la glycémie capillaire au moins 4 fois par jour (à jeun et 2 heures après chacun des 3 repas principaux) est indispensable pour juger du bon équilibre glycémique et de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints (glycémie à jeun > 0,95 g/L et/ou glycémie post-prandiale à 2 heures > 1,20 g/L), après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques bien suivies, un traitement par insuline est indiqué. Les modifications quantitatives et qualitatives de l'alimentation, l'activité physique, les hypoglycémiants oraux et l'insuline vont être successivement abordés.

Les critères de jugement sont :
– chez la mère : la prise de poids gestationnelle, la prééclampsie, le taux de césarienne et de déchirure périnéale sévère ;
– chez l'enfant : la prématurité, la macrosomie, la dystocie des épaules, les traumatismes, l'hypoglycémie et l'ictère néonatal.

Le traitement du diabète gestationnel réduit les complications attribuables à ce dernier. La méta-analyse la plus récente confirme un bénéfice du traitement avec une diminution de la macrosomie fœtale (RR : 0,55 ; IC 95 % : 0,45-0,67) et de la dystocie des épaules (RR : 0,42 ; IC 95 % : 0,23-0,77) [3].

Différents types de régimes

Les objectifs sont d'apporter les nutriments nécessaires à la croissance fœtale, limiter la prise de poids gestationnelle excessive et normaliser les glycémies maternelles à jeun et post-prandiales pour diminuer l'hyperinsulinisme fœtal réactionnel. L'enquête diététique doit prend en compte l'IMC (indice de masse corporelle) initial, la prise de poids gestationnelle, les habitudes alimentaires, les connaissances des patientes et leurs contraintes financières.

Les grandes lignes de la prise en charge diététique individualisée sont les suivantes : l'apport énergétique ne doit pas être inférieur à 30-35 Kcal/kg/jour, l'apport glucidique doit représenter entre 40 et 50 % des apports quotidiens fractionnés en 3 repas et 2 collations. L'objectif du fractionnement est de répartir l'apport glucidique dans la journée pour contrôler les glycémies post-prandiales tout en maintenant un apport nutritionnel satisfaisant. Les glucides à indice glycémique faible et les fibres doivent être privilégiés. Une activité physique en l'absence de contre-indication est aussi recommandée.

En cas d'obésité, il est suggéré un apport calorique minimal de 25 Kcal/kg/jour qui ne doit pas être inférieur à 1 500 Kcal/jour.

Plusieurs méta-analyses de la Cochrane Database ont été publiées récemment et synthétisées dans la revue de Martis *et al.* [4]. Quatorze revues de bonne qualité issues de 128 essais randomisés contrôlés (17 984 femmes, 16 305 nouveaunés, 27 comparaisons) ont été analysées. Le niveau de preuve global des études était faible. Seule une prise en charge globale associant diététique, activité physique et auto-surveillance glycémique était associée à une diminution significative de la macrosomie (RR : 0,60 ; IC 95 % : 0,50-0,71) [5]. En revanche, aucun bénéfice de la restriction calorique ou des modifications qualitatives (index glycémique faible *versus* modéré ou élevé, pourcentage en hydrates de carbone bas *versus* normal, pourcentage en acide gras bas *versus* élevé, régime riche *versus* pauvre en fibres) n'était démontré sur les principaux critères de jugement maternels ou néonatals [4].

Activité physique

L'activité physique régulière améliore la sensibilité à l'insuline. Des interventions variées (coach, cycle, marche) ont été évaluées et peu de différences ont été objectivées [6]. Ainsi, la recommandation de pratiquer une activité régulière de 30 minutes 3 à 5 fois par semaine repose sur un faible niveau de preuve.

Hypoglycémiants oraux

Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints avec le régime, un traitement hypoglycémiant est indiqué. Les hypoglycémiants oraux plus simples d'utilisation et mieux acceptés par les femmes ont un intérêt potentiel. L'essai INDAO (glibenclamide *versus* insuline) n'a pas montré la non-infériorité du glibenclamide dans la prévention des complications périnatales du DG et concluait à la non-justification de recourir à ce médicament en première intention [7]. L'essai MIG (metformine *versus* insuline) n'a pas montré d'augmentation des complications périnatales chez les femmes traitées par metformine [8]. L'acceptabilité de la metformine était meilleure bien que 56 % des patientes du bras metformine aient reçu de l'insuline pour atteindre les objectifs.

Ces médicaments traversent le placenta et des anomalies de la programmation fœtale ne peuvent pas être exclues. En l'absence d'information sur le suivi à long terme des enfants, en l'absence d'AMM, et du fait d'une alternative validée, les hypoglycémiants oraux ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

Insuline

L'insulinothérapie est indiquée lorsque les objectifs ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de régime bien suivi. Il n'existe pas de seuil consensuel définissant la non-atteinte des objectifs glycémiques. L'insuline ne traverse pas le placenta et constitue le seul traitement médicamenteux de l'hyperglycémie actuellement validé durant la grossesse. Les analogues rapides et lents de l'insuline peuvent être utilisés. Le schéma sera adapté au profil glycémique de chaque patiente, l'inté-

rêt de l'administration par pompe sous-cutanée n'est pas démontré [9].

Le diabète gestationnel précoce

Il est défini par une glycémie à jeun comprise entre 0,92 et 1,25 g/L au 1er trimestre. Bien que son dépistage soit recommandé, la prévalence et le pronostic sont méconnus et le bénéfice d'une prise en charge identique à celle réalisée à partir de 24 SA non évalué.

Une méta-analyse récente a évalué le dépistage et la prise en charge du DG précoce [10].

Le taux de détection variait de 15 à 70 % en fonction des études et des populations. Une hyperglycémie à jeun au 1er trimestre était un facteur de risque indépendant de DG entre 24 et 28 SA dans certaines études. D'autres résultats étaient contradictoires : dans une étude d'observation menée en Chine, les résultats de la glycémie à jeun du 1er trimestre ont été comparés aux résultats de l'HGPO réalisée entre 24 et 28 SA chez 17 186 femmes enceintes. Les incidences du DG étaient respectivement de 37,0, 52,7 et 66,2 % pour des valeurs respectives de la glycémie à jeun au 1er trimestre de 0,92-0,99, 1,00-1,09 et 1,10-1,25 g/L. La spécificité était de 100 % pour un seuil de glycémie à jeun au 1er trimestre de 1,10 g/L [11].

Une augmentation de la mortalité périnatale, de l'insulinothérapie et de l'hypoglycémie néonatale a été observée en comparant le DG précoce au DG entre 24 et 28 SA malgré le traitement. Les biais de sélection avec inclusion de diabètes de type 2 méconnus entachaient les résultats [10]. Les auteurs concluaient à la nécessité d'essais randomisés dans le DG précoce. Dans l'attente de résultats, l'attitude empirique suivante est suggérée :
– réalisation d'une glycémie à jeun (après 12 heures de jeûne) au 1er trimestre en présence de facteurs de risque : IMC préconceptionnel ≥ 25 kg/m², âge ≥ 35 ans, antécédents de diabète de type 2 chez un apparenté au 1er degré, antécédents personnels de DG ou d'accouchement d'un enfant macrosome ;
– contrôle de la glycémie à jeun en cas de doute sur la durée du jeûne < 12 heures ;
– prise en charge du DG en cas d'IMC préconceptionnel ≥ 25 kg/m² ;
– prise en charge ou réalisation d'une HGPO entre 24 et 28 SA chez les femmes de corpulence normale.

POINTS FORTS

- Le diabète gestationnel est une hyperglycémie découverte pendant la grossesse qui doit être distinguée d'un diabète de type 2 méconnu.
- L'obésité maternelle, dont la prévalence est en augmentation, est un facteur de risque indépendant de complications périnatales. Son association avec le diabète gestationnel augmente les complications.
- La prise en charge du diabète gestationnel repose sur un régime adapté, l'auto-surveillance glycémique et l'insuline si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints.
- En présence de facteurs de risque, une glycémie à jeun ≥ 0,92 g/L au 1er trimestre doit être vérifiée après un jeûne de 12 heures avant de proposer une intervention thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK *et al.* The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 2012;35:780-786.
2. Blackwell SC, Landon MB, Mele L *et al.* Relationship between Excessive Gestational Weight Gain and Neonatal Adiposity in Women with Mild Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*, 2016;128:1325-1332.
3. Martis R, Crowther CA, Shepherd E *et al.* Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;8: CD012327.
4. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 2014;9:e92485.
5. Brown J, Alwan NA, West J *et al.* Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;5:CD011970.
6. Brown J, Ceysens G, Boulvain M. Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;6:CD012202.
7. Sénat MV, Affres H, Letourneau A *et al.* Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications among women with Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018;319:1773-1780.
8. Rowan JA, Hague WM, Gao W *et al.* Metformin *versus* insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358:2003-2015.
9. Jacqueminet S, Jannot-Lamotte MF. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel. *J Gyn Obst Biol Reprod*, 2010;39:S251-S263.
10. Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep*, 2017;17:115.
11. Zhu WW, Yang HX, Wey YM *et al.* Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in china. *Diabetes Care*, 2013;36:586-590.

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

Fertilité

L'AMH est-elle le marqueur de la fertilité pour toutes les femmes ?

RÉSUMÉ : Le dosage sérique de l'hormone antimüllérienne (AMH) est devenu incontournable dans la prise en charge de la fertilité féminine et certains auteurs ont voulu en faire LE marqueur unique de cette fertilité, y compris dans la population générale.
En FIV, le dosage de l'AMH est communément reconnu comme étant utile à la prise en charge des patientes lors de la stimulation ovarienne, notamment dans les cas extrêmes de baisse de la réserve ovarienne ou de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Il s'agit d'un marqueur indirect de la réserve ovarienne en assistance médicaleà la procréation (AMP) qui permet de prédire la réponse ovarienne et d'adapter la dose de gonadotrophines, mais son implication dans la prédiction des chances d'une grossesse reste débattue, surtout chez la femme jeune.
Il n'existe aucune corrélation entre le taux d'AMH de départ et le délai nécessaire pour concevoir naturellement. À ce jour, l'AMH n'est pas un marqueur de fertilité dans la population générale.
En conclusion, il n'existe pas de marqueur fiable de fertilité, sauf l'âge de la femme. Cependant, dans le cas d'une femme infertile, le dosage d'AMH est un outil précieux pour sa prise en charge même si sa valeur pronostique sur le taux de naissance vivante est moindre chez les femmes jeunes comparée à celle des femmes de plus de 35 ans.

N. KALHORPOUR, J.-M. MAYENGA, I. GREFENSTETTE, Y. BELAID, O. KULSKI, J. BELAISCH-ALLART
Service de Gynécologie-obstétrique et Médecine de la reproduction, Centre hospitalier des Quatre-Villes, SAINT-CLOUD.

Hormone antimüllérienne

L'AMH ou hormone antimüllérienne est une hormone de la famille des facteurs de croissance de transformation *bêta* (TGF-β) produite par les cellules de la granulosa des follicules en croissance [1]. La sécrétion d'AMH se fait dans les follicules primaires, secondaires, pré-antraux et antraux précoces. Il s'agit donc d'un marqueur indirect de la croissance folliculaire, produite par les cellules de la granulosa de la fin de la vie fœtale (36e semaine d'aménorrhée [SA]) à la ménopause.

Il s'agit d'un marqueur quantitatif, et non qualitatif, de la réserve ovarienne. La concentration sérique d'AMH a l'avantage, contrairement aux autres marqueurs indirects de la réserve ovarienne, de ne pas être opérateur-dépendante. Elle présente en outre une stabilité de son taux sérique au cours du cycle menstruel, une reproductibilité d'un cycle à l'autre et une relative indépendance par rapport à l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Le concept de réserve ovarienne

La réserve ovarienne n'est pas un concept abstrait, mais une réalité physiologique qui n'est pas directement accessible par les moyens d'investigation biologique et clinique actuels. La réserve ovarienne peut être définie comme le nombre et, dans une moindre mesure, la qualité des ovocytes présents au sein de follicules primordiaux dans le cortex ovarien à un moment donné. Elle n'est pas mesurable directement (sauf à l'histologie en cas d'ovariectomie). Les follicules primordiaux et primaires ne sont pas observables en échographie. Seuls sont mesurables des indicateurs indirects de la taille et/ou de la qualité du stock de follicules primordiaux [2].

De nombreux prédicteurs de la réponse ovarienne ont été identifiés, dont l'âge, le taux de FSH (couplé à celui d'estradiol et d'inhibine B), le compte des follicules antraux (CFA) et, plus récemment, l'AMH [2]. Ces dernières années, l'AMH a pris de plus en plus de place dans la prise en charge de la fertilité féminine. Contrairement aux autres outils, l'AMH a l'avantage d'avoir une variation intracycle et intercycle très faible et serait le meilleur marqueur de la réserve ovarienne [2-4]. De nombreuses études montrent une très bonne corrélation de l'AMH et du nombre d'ovocytes recueillis [1-3, 5]. Différentes méta-analyses ont confirmé la valeur prédictive de l'AMH en fécondation *in vitro* (FIV) sur la réponse ovarienne, mais les études sur la prédiction de grossesse en FIV sont plus contradictoires [3, 6-8].

Prédiction de la réponse ovarienne et adaptation thérapeutique

En FIV, la détermination de la réserve ovarienne et la prédiction de la réponse ovarienne sont primordiales pour la prise en charge optimale des patientes. Il existe une large variation de la réserve ovarienne en fonction de l'âge et même une variabilité chez les patientes de même âge. Les femmes qui ont une réserve ovarienne basse vont avoir une faible réponse ovarienne à la stimulation avec un faible recrutement folliculaire. En revanche, les femmes "bonnes répondeuses" sont à risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) [1]. Pour adapter au mieux le protocole de stimulation ainsi que la dose de gonadotrophines exogènes et permettre une stimulation suboptimale aux patientes, il est nécessaire d'avoir des outils de mesure de la réserve ovarienne fiables.

Le dosage de l'AMH est utile à la prise en charge des patientes lors de la stimulation ovarienne, notamment dans les cas extrêmes de baisse de la réserve ovarienne ou de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [1]. L'AMH permet d'adapter au mieux le traitement et de cibler au plus près les patientes qui sont à risque d'hyperstimulation ovarienne ou celles qui risquent de ne pas répondre à la stimulation, entraînant alors une annulation du cycle.

Valeur pronostique de l'AMH en FIV

Différentes méta-analyses se sont penchées sur la valeur prédictive de l'AMH en FIV, aussi bien sur la réponse ovarienne que sur les chances de grossesse.

La méta-analyse de Broer *et al.* de 2013, regroupant 55 études et 5 705 patientes, confirme l'importance de l'âge comme facteur prédictif d'hyporéponse et de grossesse [8]. Dans cette étude, l'AMH ne semble pas avoir de valeur prédictive de grossesse, mais c'est le marqueur le plus précis pour prédire une hyporéponse à la stimulation ovarienne.

La méta-analyse d'Iliodromiti *et al.*, menée sur un effectif de 6 306 femmes, montre une faible valeur prédictive de l'AMH sur le taux de naissance vivante après FIV, mais surtout une corrélation négative chez les femmes présentant une faible réserve ovarienne [6].

D'autres études se sont intéressées à la valeur pronostique de l'AMH sur les chances de grossesse en fonction de l'âge des femmes. L'étude rétrospective de Goswami *et al.* [9] montre que l'AMH est prédictive du taux de naissance en FIV/ICSI chez les femmes les plus âgées et n'a pas de valeur prédictive chez les femmes de moins de 35 ans. Cette étude retrouve un seuil d'AMH de 2,8 ng/mL au-dessus duquel il existe une corrélation significative avec le taux de naissance vivante chez les patientes de plus de 35 ans, et aucune corrélation chez les patientes jeunes. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 200 cycles de FIV. Il n'y avait aucune différence significative retrouvée entre les divers groupes d'âge de l'étude après appariement des potentiels facteurs confondants, comme le protocole utilisé, la technique de FIV ou ICSI et le type d'infertilité.

À Saint-Cloud, nous avons mené une étude rétrospective de 2012 à 2016 sur 1 836 femmes incluses dans un protocole de FIV/ICSI, soit 3 215 tentatives. Le taux de naissance vivante était de 21,5 % chez les femmes de moins de 35 ans, avec un taux d'AMH < 1 ng/mL, contre 25,8 % si l'AMH est ≥ à 1 ng/mL (différence non significative).

Finalement, on trouve une différence significative du taux de naissance vivante chez les femmes de 38 ans ou plus, entre celles dont l'AMH est < 1 ng/mL (3,7 %) et celles dont l'AMH est ≥ à 1 ng/mL (13,5 %).

Ces données démontrent le peu de valeur péjorative d'un taux abaissé d'AMH chez les femmes de moins de 38 ans. À contrario, à partir de 38 ans, il n'y a pas de bénéfice à la FIV/ICSI chez les patientes avec une AMH < 1 ng/mL [10] (***tableau I***).

≤ 35 ans (N = 1 560)		36-37 ans (N = 532)		≥ 38 ans (N = 1 123)	
AMH < 1 ng/mL	AMH ≥ 1 ng/mL	AMH < 1 ng/mL	AMH ≥ 1 ng/mL	AMH < 1 ng/mL	AMH ≥ 1 ng/mL
21,5 %	25,8 %	16,7 %	19,7 %	3,7 %	13,5 %
P = 0,39		P = 0,65		P = 0,002	

Tableau I: Taux de naissance vivante par ponction en fonction de l'âge et de l'AMH.

Fertilité

AMH et grossesse spontanée

Le dosage sérique de l'AMH étant devenu incontournable dans la prise en charge de la fertilité féminine, certains auteurs ont voulu en faire le marqueur unique de cette fertilité, y compris dans la population générale qui ne souhaite pas (encore) d'enfant.

Les études à ce sujet sont plutôt unanimes, à quelques exceptions près. L'étude prospective de Steiner *et al.* de 2011, chez des patientes de 30 à 42 ans, avait conclu à une fécondabilité moindre chez les patientes ayant une AMH basse, après ajustement sur l'âge [11]. Cette étude a été contredite par de nombreuses autres études qui ne concluent à aucune corrélation entre le taux d'AMH de départ et le délai nécessaire pour concevoir naturellement [12-16].

En 2015, Dewailly affirmait : "*Éliminons d'emblée une idée reçue qui repose sur un fantasme et une méconnaissance physiologique : dans la population générale, l'AMH n'est pas un marqueur prédictif des chances de grossesse. Celles-ci dépendent d'innombrables facteurs autres qu'ovariens. Restons-en donc à ce que l'AMH sérique peut prédire : l'état de la réserve ovarienne et de la croissance folliculaire avec pour principales utilisations, d'une part, le dépistage des anomalies et, d'autre part, leur estimation quantitative afin de guider leur manipulation thérapeutique dans le contexte d'une AMP toutes indications confondues*" [17]. Aucune donnée récente ne permet d'infirmer ces sages paroles.

En pratique, chez une femme en âge de procréer qui ne souhaite pas d'enfant mais veut savoir où en est sa fertilité, le dosage de l'AMH n'est pas à prescrire. Car cette hormone ne prédit pas à elle seule et de façon fiable la fécondabilité d'une femme. Cela risque d'inquiéter ou de rassurer à tort, l'âge restant le meilleur facteur prédictif de fertilité à ce jour.

POINTS FORTS

- **L'AMH en AMP :** elle est utile pour choisir le protocole, adapter les doses de gonadotrophines et éviter les HSO. La valeur pronostique du taux de naissance est moindre chez les femmes jeunes que chez les femmes de plus de 35-38 ans.
- **L'AMH hors AMP :** le marqueur idéal de la fertilité n'existe pas (le moins mauvais reste l'âge de la femme). Le dosage de l'AMH ne doit pas être utilisé pour réaliser un pseudo-bilan de fertilité chez une femme qui ne désire pas encore d'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D *et al.* Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*, 2010;16:113-130.
2. Ferté-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P *et al.* L'évaluation de la réserve ovarienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2010;39:S27-33.
3. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ *et al.* A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*, 2006;12:685-718.
4. Nelson SM, Anderson RA, Broekmans FJ *et al.* Anti-Mullerian hormone: clairvoyance or crystal clear? *Hum Reprod*, 2012;27:631-636.
5. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian inhibiting substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril*, 2007;88:539-546.
6. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O *et al.* The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update*, 2014;20:560-570.
7. Tal R, Seifer D *et al.* Anti-Müllerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology (ARP) Clinic Outcome Reporting System (CORS) database for 2012-2013. *Fertil Steril*, 2018;109:258-265.
8. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA *et al.* Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*, 2013;19:26-36.
9. Goswami M, Nikolaou D. Is AMH level, independent of age, a predictor of live birth in IVF? *J Hum Reprod Sci*, 2017;10:24-30.
10. Kalhorpour N, Mayenga JM, Grefenstette I *et al.* Valeur pronostique de la réserve ovarienne selon l'âge de la femme. Poster FFER Lyon, 2018.
11. Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS *et al.* Antimullerian hormone as a predictor of natural fecundity in women aged 30-42 years. *Obstet. Gynecol*, 2011;117:798-804.
12. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebæk NE *et al.* Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril*, 2012;98:1602-1608.
13. Streuli I, de Mouzon J, Paccolat C *et al.* AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally. *Reprod Biomed Online*, 2014;28:216-224.
14. Cornelis B. Lambalk. Anti-mullerian hormone, the holy grail for fertility counselling in the general population? *Hum Reprod*, 2015;30:2257-2258.
15. Korsholm AS, Petersen KB, Bentzen JG *et al.* Investigation of anti-müllerian hormone concentrations in relation to natural conception rate and time to pregnancy. *Reprod Biomed Online*, 2018;36:568-575.
16. Hvidman HW, Bang AK, Priskorn L *et al.* Anti-müllerian hormone levels and fecundability in women with a natural conception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017;217:44-52.
17. Rolland AL, Dewailly D. Le dosage de l'AMH permet-il de prédire de façon fiable la fertilité féminine ? *Gynecol Obstet Fertil*, 2015;43:670-675.

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

Ménopause

Traitement hormonal de la ménopause et risque cardiovasculaire

RÉSUMÉ : Les femmes vivent maintenant plus d'un tiers de leur vie après la survenue de la ménopause. L'arrêt de la production endogène d'estrogènes pendant cette période s'accompagne de troubles fonctionnels (troubles du climatère) qui affectent la qualité de vie. Ces symptômes peuvent être soulagés par un traitement hormonal de la ménopause (THM) initialement basé sur l'administration d'estrogènes couplés ou non à un progestatif.
Par ailleurs, la carence estrogénique favorise l'augmentation de certaines pathologies, telles l'ostéoporose ou les maladies coronaires.
Dans cette revue, après avoir rappelé les enseignements de l'étude *Women Health Initiative* (WHI), nous tenterons de résumer l'état actuel des connaissances concernant le THM et le risque cardiovasculaire.

M.-C. VALÉRA, C. FONTAINE, F. LENFANT, F. TRÉMOLLIÈRES, P. GOURDY, J.-F. ARNAL
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1048 and Université Toulouse III, I2MC, TOULOUSE.

Impact cardiovasculaire des THM : les enseignements de l'étude WHI

1. Les résultats de l'étude WHI

En 2002, les premiers résultats de cet essai d'intervention, randomisé contre placebo, incluant environ 16 000 femmes ménopausées, ont été publiés après une moyenne de 5,2 ans de traitement avec des estrogènes conjugués équins (ECE, mélange d'estrogènes extraits de l'urine de juments gravides) en combinaison avec un progestatif de synthèse : l'acétate de médroxyprogestérone (AMP). Le message délivré au public et aux médecins était que cette combinaison hormonale augmentait le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et de cancer du sein, mais de manière très inattendue, et, contrairement à ce qui était espéré, d'accidents coronaires (***fig. 1***) [1].

Un deuxième volet de l'étude portait sur des femmes ménopausées hystérectomisées qui recevaient soit de l'ECE seul, soit un placebo. Ce second essai, en revanche, n'a montré aucune augmentation du risque coronaire ni de risque de cancer du sein après un suivi de près de 7 ans [2]. Il a même été observé une nette tendance à la protection coronaire chez les femmes ménopausées depuis moins de 10 ans à l'inclusion. Cependant, une tendance à l'augmentation du risque de MTEV et une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ont été observées chez les femmes hystérectomisées traitées par ECE seul (***fig. 1***) [2].

2. Les limites de l'étude

Une des limites majeures de l'étude WHI est l'âge des participantes, pour la plupart éloignées de l'âge de la ménopause. En effet, près d'un quart des femmes de l'étude WHI étaient âgées de plus de 70 ans et la prise de la combinaison hormonale favorisait les événements coronariens essentiellement dans ce sous-groupe de femmes âgées, alors que les femmes plus jeunes (< 60 ans) présentaient une incidence coronarienne similaire au placebo [3].

Ménopause

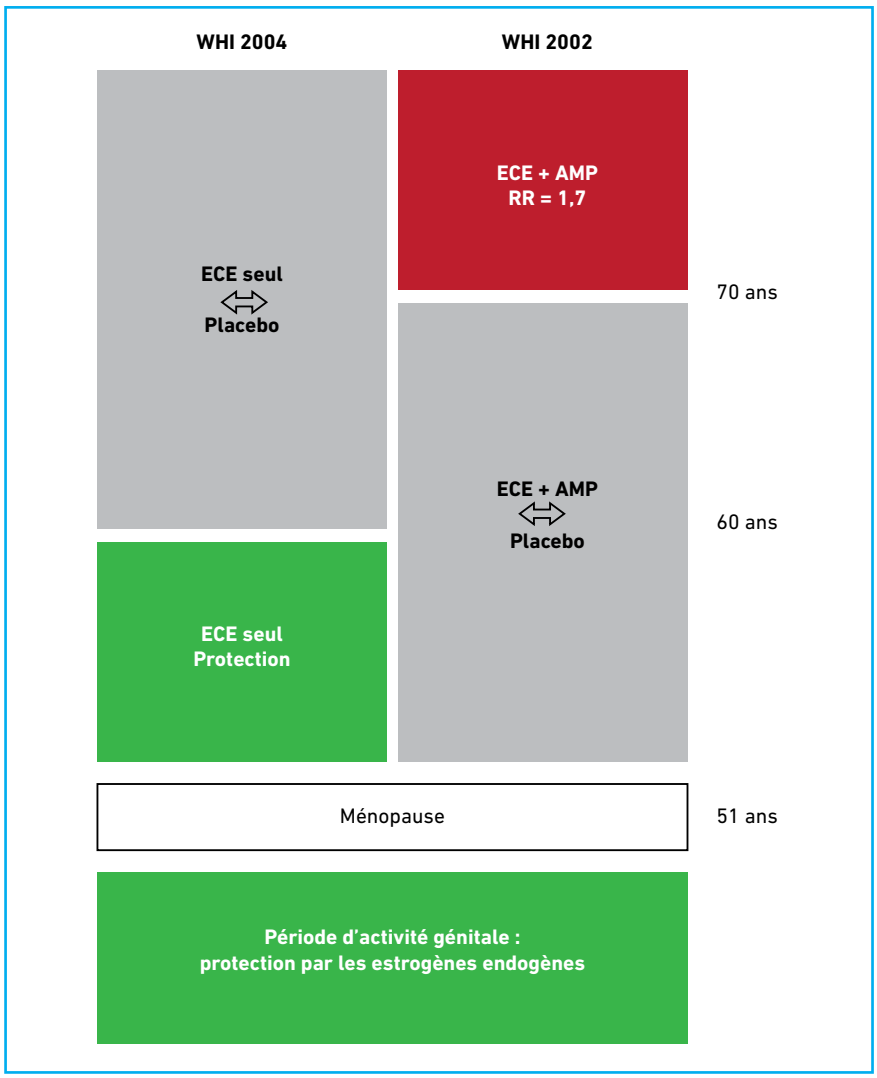

Fig. 1 : Influence des hormones endogènes et exogènes sur le risque coronaire.

Actuellement, au vu des ré-analyses de l'étude WHI, tout comme suite à la publication d'essais cliniques spécifiquement conçus pour tester cette hypothèse [4, 5], il semble que le THM puisse être utilisé avec un rapport bénéfice/risque favorable dans les 5 à 10 premières années suivant le début de la ménopause.

De plus, la voie d'administration des estrogènes tout comme le type de progestatif ont récemment émergé comme des déterminants importants du risque de MTEV, voire du risque d'AVC. À partir d'études de cohortes ou d'études cas-témoins, l'impact de la voie d'administration des estrogènes sur les événements thromboemboliques montre un risque accru de MTEV chez les utilisatrices d'estrogènes oraux, mais pas transdermiques [6]. L'étude cas-contrôle ESTHER (*EStrogen and THromboembolism Risk study group*) réalisée sur près de 1 000 femmes ménopausées a montré que les estrogènes administrés par voie cutanée n'augmentent pas le risque thromboembolique à la différence des estrogènes administrés par voie orale [7].

L'étude E3N, constituée d'une cohorte de 80 308 femmes de la MGEN, a aussi mis en évidence un risque augmenté sous THM administré par voie orale alors qu'il ne l'est pas avec les estrogènes par voie cutanée [8].

Enfin, une méta-analyse des données actuelles montre un doublement du risque thrombotique lors de l'administration orale d'estrogènes et confirme la neutralité de la voie transdermique [9].

Impact des THM sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire

Les études d'observation montrent que le risque cardiovasculaire chez des femmes âgées de 35 à 65 ans est significativement plus bas que celui des hommes de même âge, et que le risque des femmes rejoint lentement celui des hommes après la ménopause. Quel est donc l'impact de la ménopause et de ses traitements sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire ?

1. Métabolisme lipidique

Durant la période d'activité génitale, les femmes présentent un profil lipidique moins athérogène que celui des hommes, avec des taux inférieurs de cholestérol LDL et des taux de cholestérol HDL généralement supérieurs. La ménopause est associée à une ascension des taux de LDL et de triglycérides et à une baisse du cholestérol HDL, contribuant à l'augmentation du risque cardiovasculaire des femmes après 50 ans.

De manière générale, les estrogènes endogènes, ainsi qu'un traitement estroprogestatif chez la femme ménopausée, orientent le métabolisme lipidique vers un profil moins athérogène. Néanmoins, cet effet métabolique bénéfique ne rend compte que partiellement de l'effet vasculoprotecteur de ces hormones [10]. Par ailleurs, l'évolution favorable du profil lipidique a été

parfaitement confirmée par les études HERS et WHI alors qu'aucun bénéfice vasculaire n'a été retrouvé.

2. Hypertension artérielle

L'incidence de l'hypertension artérielle (HTA) croît avec l'âge, et donc après la ménopause. Ainsi, le vieillissement et l'augmentation des facteurs de risque vasculaire liés à la carence estrogénique favorisent les modifications physiques et fonctionnelles de la paroi artérielle contribuant de façon indirecte à la majoration des chiffres tensionnels. Chez la femme ménopausée normo- ou hypertendue, on observe une réduction modeste ou l'absence de modification significative des chiffres tensionnels en réponse à l'administration chronique d'estrogènes par voie orale ou transdermique, le plus souvent associée à un progestatif [11]. Ainsi, au cours de l'étude WHI, les chiffres tensionnels n'ont pas été modifiés par la prise du THM.

3. Insulinorésistance et diabète

Un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux plaide en faveur d'un effet bénéfique des estrogènes vis-à-vis du risque de diabète de type 2. Après la ménopause, l'apparition d'une obésité de type androïde (abdominale) et l'installation d'une insulinorésistance sont favorisées, et le risque de survenue d'un diabète de type 2 s'accroît. De façon concordante, les études HERS et WHI ont rapporté une réduction significative de la résistance à l'action de l'insuline et de l'incidence du diabète de type 2 (-35 % et -21 % respectivement) chez les femmes ménopausées ayant reçu un THM estroprogestatif par comparaison à un placebo. De plus, des données expérimentales suggèrent que ces hormones pourraient aussi jouer un rôle clé en limitant la perte de la masse des cellules pancréatiques qui survient dans le cadre du diabète de type 2 par les phénomènes de lipotoxicité et glucotoxicité [12].

4. Marqueurs sériques d'inflammation et d'hémostase

Le type d'estrogènes utilisé dans les principales études d'intervention (ECE) et aussi son mode oral d'administration ont été mis en cause par la plupart des experts, principalement en Europe. En effet, il semble que l'effet de premier passage hépatique lié à l'administration orale d'estrogènes soit responsable d'effets systémiques délétères, en particulier pro-inflammatoires et prothrombotiques. Ce mode d'administration s'accompagne d'une majoration des taux circulants de protéines de l'inflammation telles que la *C Reactive Protein* (CRP) et de certains facteurs de la coagulation, et d'une augmentation du risque d'événement thromboembolique [13].

En revanche, le mode d'administration transdermique permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique et semble limiter ces effets délétères systémiques. Ainsi, l'étude cas-témoins française ESTHER a montré que la prise d'estrogènes par voie orale était associée à une augmentation significative du risque thromboembolique, tandis que la voie transdermique n'était pas associée à une majoration du risque [7]. Le type de progestatif associé influence également ce risque thrombotique. Aux États-Unis, l'AMP, progestatif de synthèse, est utilisé presque exclusivement et a un impact défavorable sur le risque coronarien et mammaire, alors qu'une grande variété d'autres progestatifs, tels que la progestérone naturelle micronisée ou les dérivés de prégnane, est prescrite dans les pays européens.

Et l'avenir ? Le concept de TSEC et l'estétrol

1. TSEC

Un traitement idéal préserverait sélectivement les effets bénéfiques désirés des estrogènes sur la prévention des bouffées de chaleur, le tissu osseux et l'impact trophique sur le système uro-génital, tout en réduisant leurs effets indésirables (risque thromboembolique veineux et artériel cérébral, et de cancer du sein). Cela a amené au développement du concept de TSEC (*Tissu Selective Estrogen Complex*), qui n'est pas évident à première vue puisqu'il consiste à associer un antagoniste à un agoniste. Il combine un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (SERM) à un ou plusieurs estrogènes, et ce afin d'optimiser les bénéfices conférés par chacune des molécules prises séparément. Ainsi a été développée par les laboratoires Pfizer l'association du bazédoxifène (BZA) avec l'ECE (estrogènes conjugués équins) [14]. Ce traitement est commercialisé aux États-Unis depuis 2 ans et a aussi obtenu l'agrément de l'Agence européenne des médicaments (pour la seule indication des troubles climatériques en Europe).

Le BZA est un SERM de 3^{e} génération (aussi appelé "disrupteur" sélectif des récepteurs des estrogènes, SERD) avec des effets agonistes analogues à ceux des estrogènes sur l'os [15] et sur le métabolisme lipidique [16]. Il a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il a des activités antagonistes originales dans certains tissus : en effet, contrairement aux autres SERMs, le BZA induit la dégradation d'ERα dans certains tissus tels que l'utérus et le sein, ce qui constitue un mécanisme original pour empêcher l'action des estrogènes sur ces deux cibles sexuelles. Chez la souris, dans le foie, le BZA agit en aigu comme un antagoniste, mais comme un agoniste suite à une exposition chronique [17]. Cela pourrait contribuer à la protection métabolique conférée par le BZA dans des modèles murins d'obésité et de diabète de type 2 [16]. Ces études mettent ainsi en évidence l'originalité de l'action du BZA en fonction du temps et des tissus. Toutefois, dans une étude randomisée de 3 ans menée sur des femmes post-ménopausées, une incidence accrue de MTEV a été observée dans les groupes traités par BZA seul par rapport aux témoins [18].

Ménopause

Dans des études cliniques en double aveugle, le BZA en association avec l'ECE améliore les symptômes climatériques et inhibe la résorption osseuse sans induire d'hyperplasie de l'endomètre et sans modifier la densité mammaire [19]. En outre, dans un essai randomisé comparant ECE associé à BZA à un placebo dans une cohorte de 2 000 femmes, il n'y avait aucune différence entre les 2 groupes concernant le risque de thrombose veineuse, mais la puissance de cet essai n'était pas suffisante pour permettre de conclure sur ce paramètre [20]. Les facteurs de coagulation étaient légèrement modifiés par le traitement dans cet essai, mais il n'y avait pas de potentialisation des effets hépatiques de l'association BZA + ECE par rapport à chacun des 2 composés administrés seuls [20]. Concernant le risque coronaire, l'interaction entre les CEE et le BZA n'est pas aisée à prédire. Enfin, d'après les données actuelles, on peut escompter sinon une protection du moins une neutralité, puisque les modélisations chez le primate non humain apparaissent bien corrélées à la clinique concernant le risque coronaire [21, 22].

De la même manière, d'après les données actuelles de WHI 2004, on peut escompter sinon une protection du moins une neutralité en ce qui concerne le cancer du sein, ce qui serait un progrès majeur par rapport aux THM actuels. Cependant, la certitude sur ce point nécessiterait un essai d'intervention contrôlé très coûteux, qui n'a pas encore été décidé à notre connaissance par les Laboratoires Pfizer.

2. L'estétrol

Des études pharmacologiques et cliniques récentes amènent à considérer l'estétrol (E4) comme un candidat intéressant pour le THM. L'E4 est naturellement produit à partir de E2 et d'estriol (E3) *via* la 15α- et la 16α-hydroxylase par le foie fœtal humain pendant la grossesse et atteint la circulation maternelle *via* le placenta. Il n'est retrouvé que chez l'Homme et les grands singes, et son rôle physiologique est inconnu.

La plupart des effets des estrogènes sont relayés par REα, qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires et exerce ses fonctions biologiques de plusieurs façons [3]. Outre leur action génomique nucléaire classique, les estrogènes induisent des effets rapides dans les minutes qui suivent leur administration. Ces effets sont médiés par une sous-population du récepteur associée à la membrane plasmique, conduisant à une "signalisation stéroïdienne initiée à la membrane" (MISS), "non génomique" ou encore "extranucléaire". Des travaux de notre équipe ont permis de montrer que l'E4 est une molécule initiant les effets uniquement nucléaires de REα (***fig. 2***). En effet, il stimule l'expression des gènes et la prolifération épithéliale dans l'utérus, et prévient l'athérome chez la souris, trois actions reconnues comme étant médiées par le REα nucléaire, et en accord avec les expériences conduites sur les souris transgéniques [3].

Cependant, l'E4 ne stimule pas la NO synthase endothéliale ni l'accélération de la cicatrisation endothéliale, deux processus dépendant uniquement de la signalisation stéroïdienne initiée par la membrane [3, 23]. Des études *in vitro* suggèrent que l'E4 antagonise partiellement les effets

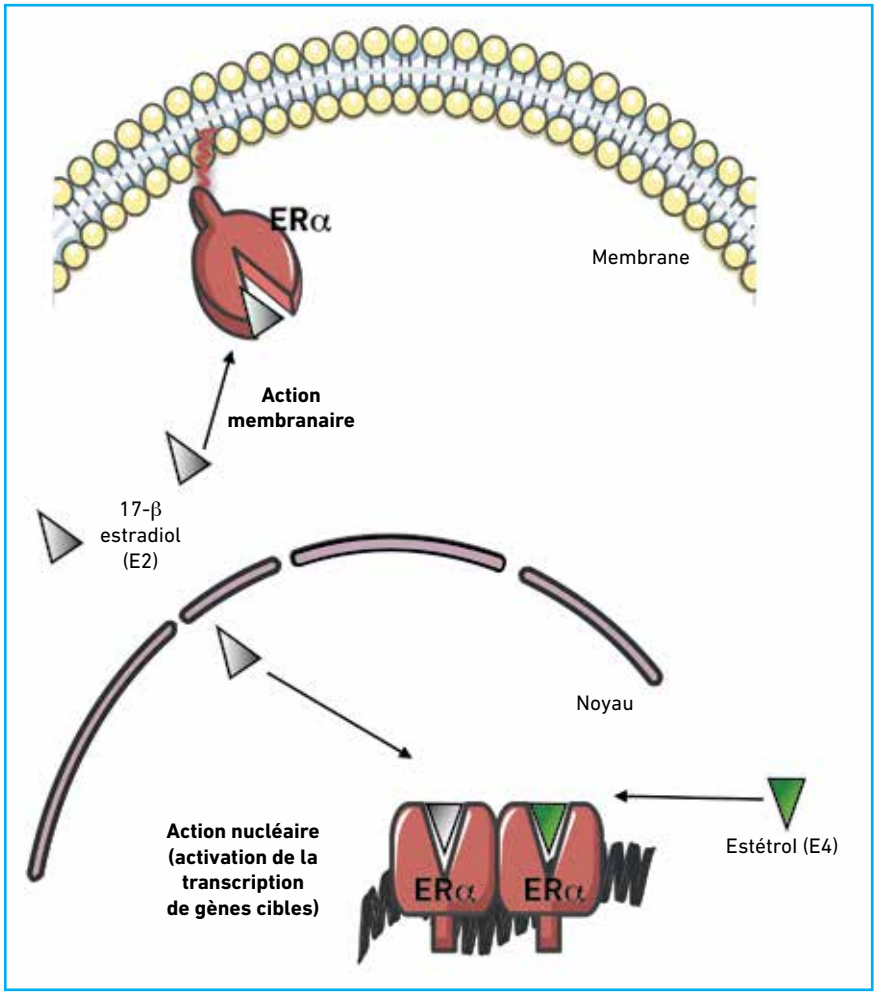

Fig. 2 : Actions nucléaire et membranaire du récepteur des estrogènes α (ERα).

prolifératifs de l'E2 sur des cellules cancéreuses mammaires. L'E4 a également des activités estrogéniques dans le cerveau, le tissu osseux, l'utérus et le vagin [3]. L'E4 a une biodisponibilité orale élevée et une demi-vie plasmatique longue (environ 28 h chez la femme), ce qui permet une administration orale une seule fois par jour. L'E4 a été évalué, en association avec un progestatif, dans des études cliniques et il n'augmente pas les taux des facteurs de la coagulation aux doses actives de 15 à 20 mg/j d'E4. Par rapport aux autres estrogènes administrés par voie orale, il pourrait donc ne pas augmenter le risque d'événements thromboemboliques [24], ce qui représenterait son principal avantage.

Conclusion

L'étude WHI n'a pas totalement permis de répondre à la question de la protection coronaire par les estrogènes, en raison notamment d'une chronologie ("*timing*") d'emploi discutable. Toutefois, ces études ont mis en lumière de manière directe et incontestable l'effet délétère du MPA sur le risque coronaire et sur le risque de cancer du sein. Cet enseignement a conduit au développement d'une stratégie thérapeutique alternative évitant d'associer un progestatif: les TSECs qui associent un SERM à un ou plusieurs estrogènes. Ils visent au maintien des avantages des estrogènes (symptômes climatériques et protection osseuse) tout en évitant leurs effets prolifératifs sur l'utérus et le sein.

Concernant le risque thrombotique, complexe à modéliser chez l'animal, il demande à être précisé à l'aide d'une surveillance clinique attentive. L'estétrol, molécule naturelle activant sélectivement le récepteur des estrogènes α nucléaire, est une autre potentialité thérapeutique à venir et les études cliniques en cours devraient prochainement préciser le potentiel médical de cet estrogène fœtal dont le rôle physiologique est par ailleurs inconnu.

POINTS **FORTS**

- Les études d'observation en Europe font préférer l'administration d'estrogènes par voie transdermique plutôt que par voie orale, car elles témoignent de l'absence d'augmentation de risque thromboembolique.
- Les estrogènes, par voie orale, exercent un effet bénéfique sur les facteurs de risque artériel, notamment sur les métabolismes lipidique et glucidique. Cependant, dans l'étude américaine d'intervention WHI, l'absence de protection coronaire observée est probablement la conséquence à la fois d'une administration trop tardive du THM ("effet *timing*") et de l'association avec le progestatif de synthèse AMP, non utilisé en France.
- Une nouvelle association de THM (bazédoxifène + estrogènes conjugués, donc sans progestatif) est actuellement proposée aux États-Unis : elle pourrait ne pas augmenter le risque de cancer du sein, mais la preuve directe reste à faire.
- L'estétrol, un estrogène fœtal, n'augmente pas les taux circulants des facteurs de coagulation et pourrait donc être le premier estrogène par voie orale à ne pas augmenter le risque d'événements thromboemboliques, mais la preuve directe reste également à faire.
- Au total, tandis que beaucoup de femmes se trouvent actuellement sans traitement efficace alors que leur qualité de vie se trouve altérée par les symptômes du climatère, de nouvelles alternatives thérapeutiques potentiellement plus sûres se dessinent. Elles pourraient aussi conférer une protection artérielle, métabolique, osseuse et contribuer à prolonger la protection physiologique reconnue conférée par les estrogènes endogènes avant la ménopause.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice R *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.
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;291:1701-1712.
3. Arnal JF, Lenfant F, Metivier R *et al.* Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev*, 2017;97:1045-1087.
4. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW *et al.* Vascular Effects of Early *versus* Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New Engl J Med*, 2016;374:1221-1231.
5. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*, 2012;345:e6409.
6. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 2007;115:840-845.
7. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G *et al.* Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement

Ménopause

therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003;362:428-432.

8. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010;30:340-345.
9. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD *et al.* Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2008;336:1227-1231.
10. Arnal JF, Scarabin PY, Tremollieres F *et al.* Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol*, 2007;18:554-560.
11. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B *et al.* Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*, 2002;53:688-708.
12. Le May C, Chu K, Hu M *et al.* Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006;103:9232-9237.
13. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2002;136:680-690.
14. Komm BS, Mirkin S. Evolution of the tissue selective estrogen complex (TSEC). *J Cell Physiol*, 2013;228:1423-1427.
15. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ *et al.* A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*, 2015;22:806-813.
16. Kim JH, Meyers MS, Khuder SS *et al.* Tissue-selective estrogen complexes with bazedoxifene prevent metabolic dysfunction in female mice. *Mol Metab*, 2014;3:177-190.
17. Buscato M, Fontaine C, Fabre A *et al.* The antagonist properties of Bazedoxifene after acute treatment are shifted to stimulatory action after chronic exposure in the liver but not in the uterus. *Mol Cell Endocrinol*, 2018;472:87-96.
18. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK *et al.* Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*, 2008;23:1923-1934.
19. Mirkin S, Komm BS, Pan K *et al.* Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*, 2013;16:338-346.
20. Skouby SO, Pan K, Thompson JR *et al.* Effects of conjugated estrogens/bazedoxifene on lipid and coagulation variables: a randomized placebo- and active-controlled trial. *Menopause*, 2015;22:640-649.
21. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res*, 2002;53:605-619.
22. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*, 2013;20:342-353.
23. Chambliss KL, Wu Q, Oltmann S *et al.* Non-nuclear estrogen receptor alpha signaling promotes cardiovascular protection but not uterine or breast cancer growth in mice. *J Clin Invest*, 2010;120:2319-2330.
24. Kluft C, Zimmerman Y, Mawet M *et al.* Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*, 2017;95:140-147.

Les auteurs ont déclaré les liens d'intérêts suivants : certains projets de recherche précliniques de l'équipe 9 de l'INSERM U 1048 ont été financés par Pfizer (TSEC) et par Mithra (estétrol).

Dermatologie

Les urgences en dermatologie génitale

RÉSUMÉ : Les urgences en pathologie génitale féminine et masculine sont principalement liées à une infection bactérienne ou virale, parfois sexuellement transmissible, souvent douloureuse, dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique est du ressort du dermatologue.
Plus rarement, celui-ci devra savoir évoquer une urgence non dermatologique et adresser la patiente en gynécologie (bartholinite) ou le patient en urologie (paraphimosis, gangrène périnéale de Fournier).

J.-N. DAUENDORFFER[1], S. LY[2]
[1] Hôpital Saint-Louis, PARIS.
[2] Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

Les urgences en pathologie génitale masculine

1. Érysipèle pénoscrotal [1]

L'érysipèle se caractérise par un œdème aigu inflammatoire du pénis et/ou du scrotum, parfois douloureux (***fig. 1***). Un phimosis d'installation aiguë est possible en cas d'œdème important affectant le prépuce des hommes non circoncis. Des signes régionaux (adénopathies inguinales) ou généraux (fièvre) doivent être recherchés.

Parallèlement aux facteurs de risque généraux partagés avec l'érysipèle de jambe (diabète, immunosuppression, alcoolisme), des facteurs locaux spécifiques à la localisation génitale ont été décrits : dermatose génitale, rasage pubien, chirurgie, traumatisme, injection intra-caverneuse, prothèse pénienne, lymphœdème chronique pénoscrotal. Des cas survenant après un rapport sexuel vaginal ou oral, sans notion de traumatisme identifié ni facteur de risque, ont été rapportés.

Fig. 1 : Érysipèle du pénis.

Le traitement repose sur une antibiothérapie active sur les germes habituellement responsables, à savoir les streptocoques bêta-hémolytiques : amoxicilline 3 à 4,5 g/j *per os* (en cas d'allergie aux pénicillines : pristinamycine ou clindamycine). En cas d'érysipèle survenant au décours d'un rapport sexuel, le traitement antibiotique reposera sur l'association amoxicilline/acide clavulanique active non seulement sur les bactéries habituelles de l'érysipèle génital (streptocoques bêta-hémolytiques), mais aussi sur les bactéries Gram-négatives et les bactéries anaérobies.

2. Gangrène de Fournier [1]

La gangrène de Fournier est une infection sévère engageant le pronostic vital, consistant en une dermohypodermite bactérienne nécrosante génitale, périnéale et périanale. Elle constitue une

Dermatologie

urgence médico-chirurgicale dont le pronostic est corrélé à la rapidité de sa prise en charge. Elle survient quasiment exclusivement chez les sujets masculins, le plus souvent immunodéprimés, à partir d'une porte d'entrée colorectale ou génito-urinaire. La phase de nécrose est précédée d'une phase fugace comportant un érythème ou un œdème du scrotum et/ou du pénis, associé à des signes généraux (fièvre inconstante, hypothermie, frissons, irritabilité, lombalgies). Le diagnostic différentiel entre érysipèle du pénis et gangrène périnéale de Fournier se pose lors de la phase précoce prénécrotique de la gangrène de Fournier.

3. Herpès génital [2]

La primo-infection à HSV1 ou à HSV2 s'observe après contact sexuel, le plus souvent chez l'adolescent et l'adulte jeune (***fig. 2***). Lorsqu'elle est symptomatique, elle survient en moyenne 1 semaine après la contamination. Elle constitue une urgence diagnostique et thérapeutique en raison de son caractère potentiellement hyperalgique. Elle est cependant moins fréquente chez l'homme que chez la femme et moins sévère (pouvant être confondue avec une récurrence herpétique). Des manifestations extra-génitales ont été exceptionnellement rapportées : pharyngite, hépatite, méningite, encéphalite, myélite, syndrome de Guillain-Barré, la dissémination cutanée ou viscérale étant exceptionnelle chez les patients immunocompétents.

Fig. 2 : Primo-infection herpétique.

Le diagnostic biologique est recommandé afin de confirmer une suspicion clinique et d'éliminer une autre cause d'ulcération génitale (chancre syphilitique notamment). Il repose habituellement sur la recherche d'HSV1 et 2 par culture virale ou PCR. La sérologie est moins utile en routine (elle est négative initialement en cas de primo-infection). Le traitement de la primo-infection génitale repose sur le valaciclovir (1 g/j *per os* pendant 10 jours), mais ne prévient pas la survenue ultérieure des récurrences.

4. Infections uro-génitales basses [2]

>>> **L'urétrite** est une inflammation de l'urètre, le plus souvent infectieuse et sexuellement transmissible. Les trois bactéries le plus souvent impliquées sont : *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium*. Elle se manifeste par un écoulement purulent, séreux ou hémorragique, un prurit canalaire, des brûlures mictionnelles. Le traitement repose sur une antibiothérapie probabiliste : ceftriaxone (500 mg IM dose unique) d'une part et doxycycline (200 mg/j *per os* pendant 7 jours) ou azithromycine (1 g *per os* dose unique) d'autre part. Il doit être débuté après avoir réalisé les prélèvements microbiologiques, sans attendre les résultats.

>>> **L'orchiépididymite** se traduit par une douleur testiculaire et épididymaire fébrile, majorée à la palpation, parfois associée à un érythème du scrotum. Elle doit être différenciée d'une torsion du cordon spermatique. Les principales bactéries responsables sont *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*, compliquant une urétrite non traitée symptomatique ou asymptomatique, et les entérobactéries dont *Escherichia coli* (suite à une infection urinaire). Le traitement repose sur l'ofloxacine (200 mg *per os* 3 fois/j pendant 10 jours) chez le sujet âgé ou sur l'association ceftriaxone (500 mg IM dose unique) et doxycycline (200 mg/j *per os* pendant 10 jours) chez le sujet jeune.

Fig. 3 : Érythème pigmenté fixe.

5. Érythème pigmenté fixe [3]

La localisation génitale de l'érythème pigmenté fixe est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Les médicaments le plus souvent responsables sont l'amoxicilline, le paracétamol, la carbocystéine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une prise en charge en urgence est nécessaire, notamment en cas de forme ulcérée possiblement hyperalgique, afin d'évoquer le diagnostic (interrogatoire sur les prises médicamenteuses), d'éliminer les autres causes d'ulcérations génitales et d'interrompre rapidement la prise du médicament responsable (***fig. 3***).

6. Rupture du frein

Une rupture per-coïtale d'un frein court (*phrenulum breve*) peut être douloureuse, voire hémorragique (***fig. 4***). Le traitement repose sur une antisepsie locale (en prévention d'un érysipèle du pénis, la rupture du frein pouvant

Fig. 4 : Rupture du frein du prépuce.

constituer une porte d'entrée bactérienne) et une cicatrisation dirigée. On pourra proposer à distance une plastie du frein chirurgicale ou au laser CO_2 afin d'éviter les érections douloureuses, dyspareunies et ruptures itératives [4].

7. Urgences urologiques

Le dermatologue doit savoir évoquer certaines urgences urologiques afin de permettre une prise en charge rapide par l'urologue.

>>> Le paraphimosis correspond à un œdème non inflammatoire du prépuce, rétracté en position sous-glandulaire, rendant impossible le recalottage et source d'étranglement (***fig. 5***). Il doit être pris en charge en urgence principalement du fait de son caractère douloureux et du risque d'obstruction urinaire et de nécrose du gland. Le traitement repose sur une réduction manuelle, voire une intervention chirurgicale (incision longitudinale du prépuce ou posthectomie).

Il doit être distingué de deux autres causes d'œdème aigu non inflammatoire du pénis, pouvant survenir dans les heures suivant une activité sexuelle répétée ou prolongée [5]. L'œdème vénérien du pénis se traduit par un œdème non inflammatoire, blanc et indolore, d'intensité modérée, sans signes infectieux régionaux ou systémiques et régressant spontanément en quelques heures. La lymphangite sclérosante consiste en une lésion sous-cutanée d'installation aiguë, ferme à la palpation, le plus souvent indolore, située sous le sillon balanopréputial.

Fig. 5 : Paraphimosis.

>>> La torsion de cordon spermatique, communément appelée "torsion de testicule", entraîne une interruption de la vascularisation du testicule, à l'origine d'une nécrose testiculaire rapide. Elle se traduit par une douleur scrotale importante unilatérale d'installation brutale, un testicule surélevé œdématié, un épididyme souple et une apyrexie. L'intervention chirurgicale doit intervenir dans un délai maximum de 6 heures.

>>> Le priapisme est défini par une érection involontaire prolongée douloureuse en l'absence de désir sexuel, par atteinte des corps caverneux (le gland, correspondant au corps spongieux, restant flasque), dans sa forme classique dite priapisme à bas débit ou veineux ou ischémique. Les principales causes sont la drépanocytose, les syndromes myéloprolifératifs, les cancers de la région pelvienne, la prise de toxiques (cocaïne) ou de médicaments (injections intracaverneuses de prostaglandines, antihypertenseurs, neuroleptiques, anticoagulants). Le risque, pour le priapisme à bas débit, est d'observer une lésion définitive des corps caverneux (ischémie puis fibrose), et donc d'impuissance, en l'absence de prise en charge dans un délai de 4 heures. Le traitement repose sur la ponction des corps caverneux, l'injection de sympathomimétique alpha1 adrénergique, voire la chirurgie.

>>> La rupture des corps caverneux (ou "fracture du pénis") correspond à un volumineux hématome en rapport avec un traumatisme survenant le plus souvent sur un pénis en érection au cours d'un rapport sexuel ("faux pas du coït"). Le traitement chirurgical consiste en l'évacuation de l'hématome, la réparation du corps caverneux lésé et la pose d'un cathéter sus-pubien en cas de lésion associée de l'urètre.

Les urgences en pathologie génitale féminine

La douleur est le principal symptôme qui motive les demandes de consultations urgentes en pathologie génitale féminine. Elle peut être liée à des lésions érosives ou ulcérées, ou encore à des lésions collectées ou abcédées. L'intensité douloureuse rend parfois l'examen vulvaire difficile, et ce d'autant qu'un œdème vulvaire, quelquefois majeur (***fig. 6***), est présent et masque les lésions. Les étiologies infectieuses, virales ou bactériennes, sont les plus communes.

Fig. 6 : Œdème vulvaire majeur (coll. Pr Marie-Sylvie Doutre).

1. Urgences génitales féminines liées à des lésions érosives ou ulcérées

- ***Primo-infection herpétique*** [6]

La **primo-infection herpétique** (PIH) est définie comme le premier contact infectant muqueux ou cutané, symptomatique ou non, avec HSV1 ou HSV2. Si la PIH génitale est classiquement liée à HSV2, HSV1 est actuellement isolé dans près de 50 à 60 % des PIH génitales féminines. La PIH génitale, plus symptomatique chez la femme que chez l'homme, survient en moyenne 7 jours après le contact infectant. Elle se présente comme une vulvo-vaginite aiguë d'apparition brutale, hyperalgique dans

Dermatologie

Fig. 7 : Primo-infection herpétique.

un contexte fébrile et de malaise général. L'éruption vésiculeuse, associée à un œdème vulvaire, est éphémère et elle laisse rapidement place à de multiples érosions siégeant principalement sur la muqueuse (vestibule) et la demi-muqueuse (petites lèvres et face interne des grandes lèvres) (***fig. 7***) avec une extension possible au versant cutanéo-pileux des grandes lèvres, au pubis, à la région périanale ainsi qu'à la face interne des cuisses. L'extension au vagin et au col est fréquente mais elle ne peut être objectivée car l'examen gynécologique est le plus souvent impossible. La présence d'adénopathies inguinales sensibles est constante. La douleur et l'œdème peuvent être responsables d'une rétention urinaire. La cicatrisation des lésions prend entre 2 et 3 semaines.

Les formes graves, extensives et/ou avec atteinte viscérale sont fonction du terrain (immunodépression, atopie, dermatose acantholytique, grossesse et nouveau-né). Le diagnostic sera confirmé par la culture virale, méthode virologique de référence, ou par PCR sur un écouvillonnage local des vésicules et/ou des érosions. Le diagnostic sérologique d'une PIH (séroconversion entre un sérum précoce et tardif) n'a pas d'intérêt. Un

- Sérologie HIV 1 et 2, antigénémie P24.
- Sérologie syphilitique.
- Auto-prélèvement vaginal chlamydiae/gonocoque.
- Sérologie hépatite B.

Tableau I : Bilan d'infection sexuellement transmissible.

"bilan" d'infection sexuellement transmissible sera bien sûr réalisé (***tableau I***).

Le traitement repose sur le valaciclovir *per os* (500 mg, 2 fois/j pendant 10 jours) associé à la prise en charge de la douleur et aux petits moyens (uriner dans de l'eau tiède, par exemple, permet d'atténuer le caractère particulièrement pénible de la miction).

Une éruption vésiculeuse et érosive, à prédominance cutanée et de topographie unilatérale, fera évoquer un **zona** (***fig. 8***).

Fig. 8 : Zona.

- ***Ulcère aigu de la vulve***

Le tableau caractéristique d'ulcère aigu de la vulve (ulcère de Lipschütz, *ulcus vulvae acutum*) (UAV) est celui d'une adolescente ou d'une jeune fille, d'âge moyen 17 ans, vierge le plus souvent

Fig. 9 : Ulcération aiguë de la vulve (coll. Dr F. Corgibet).

(80 % des cas), consultant dans un contexte pseudo-grippal (asthénie, myalgies, céphalées, fièvre, pharyngite ou angine parfois) pour une lésion vulvaire hyperalgique [7, 8]. L'examen vulvaire met en évidence un œdème majeur d'une ou des deux grandes lèvres ainsi qu'une ou plusieurs ulcérations nécrotiques, extrêmement douloureuses, plus ou moins profondes, dont les bords surélevés sont nets et le fond jaunâtre, grisâtre ou noirâtre, escarotique (***fig. 9***). Le siège et la taille des lésions sont variables, deux ulcères se faisant face étant qualifiés de "*kissing ulcers*". La cicatrisation requiert environ 2 à 3 semaines.

Une infection à virus d'Epstein-Barr (EBV) est mise en évidence dans 30 % des cas. Si l'EBV a été détecté au sein des ulcères vulvaires par immunohistochimie et hybridation *in situ*, les mécanismes physiopathologiques responsables des lésions et le mode d'atteinte de la muqueuse vulvaire ne sont pas élucidés [8]. De nombreux autres agents pathogènes, viraux, bactériens ou parasitaires, à rechercher selon le contexte, ont été associés à des UAV parmi lesquels le cytomégalovirus (CMV), *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae* et le virus ourlien [8]. Les IST responsables d'ulcération doivent

- Prélèvement viral HSV (culture ou PCR).
- NFS, plaquettes-CRP-transaminases.
- Sérologies HIV 1 et 2, antigénémie P24.
- Sérologies EBV, CMV, syphilis, toxoplasmose ou autre selon les symptômes.

Tableau II : Examens complémentaires à demander devant une UAV (d'après Chanal *et al.* [8]) HSV : herpès simplex virus ; NFS : numération formule sanguine ; CMV : cytomégalovirus.

systématiquement être éliminées, quel que soit l'âge de la patiente : chancre syphilitique, herpès et primo-infection HIV. Enfin, un hémogramme éliminera une leucémie aiguë, en particulier de type myéloblastique 4 et 5, cause rare mais connue d'UAV (***tableau II***).

Dans la majorité des cas d'UAV cependant, aucune étiologie ne peut être mise en évidence [8]. Le traitement, symptomatique, sera essentiellement à visée antalgique (gel de lidocaïne, antalgiques *per os*).

Le diagnostic d'UAV repose sur des critères cliniques, une évolution aiguë et surtout l'absence de récidive. Dans le cas contraire, le diagnostic d'UAV devra être reconsidéré. Un herpès génital, une aphtose génitale (***fig. 10***), une maladie de Behçet et une maladie de Crohn sont les principaux diagnostics à discuter.

Fig. 10 : Aphte génital.

- ***Érythème polymorphe majeur, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique***

Au cours de l'érythème polymorphe majeur, du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique, il existe quasi constamment une atteinte muqueuse se manifestant par de vastes érosions polycycliques vulvaires douloureuses, recouvertes d'un enduit jaunâtre fibrino-leucocytaire. Le diagnostic repose sur le contexte et l'association aux autres signes cutanéo-muqueux et généraux.

2. Urgences génitales féminines liées à des lésions collectées ou abcédées

- ***Pseudo-kyste clitoridien inflammatoire***

Au cours du lichen scléreux vulvaire, l'encapuchonnement clitoridien lié à l'accolement du prépuce du clitoris peut être responsable d'un "pseudo-kyste" par rétention de smegma, habituellement asymptomatique et ne nécessitant pas de traitement. Toutefois, ce pseudo-kyste peut présenter des poussées inflammatoires responsables de douleurs intenses, insomniantes comme chez cette patiente (***fig. 11***). Il nécessite alors une incision et un drainage en urgence, puis une "posthectomie" à froid [9].

Fig. 11 : Poussée inflammatoire d'un pseudo-kyste clitoridien au cours du lichen scléreux.

- ***Bartholinite***

Les glandes de Bartholin (GB), ou glandes vestibulaires majeures, sont 2 glandes paires exocrines situées à la partie postérieure du vestibule. Elles sont constituées d'une portion glandulaire et d'un canal excréteur dont l'orifice se situe à 4 h et 8 h du vestibule vaginal, au sein du sillon nympho-hyménéal. Elles participent à la lubrification vaginale chez la femme non ménopausée [10, 11].

La bartholinite aiguë est une inflammation aiguë de la GB ou de son canal excréteur dilaté. L'abcès de la GB, 3 fois plus fréquent que le kyste du canal excréteur, peut survenir sur un kyste préexistant ou *de novo*. Il est responsable d'une douleur lancinante et, à l'examen clinique, d'une tuméfaction vulvopérinéale unilatérale inflammatoire avec déformation périnéale postérolatérale (***fig. 12***). La palpation de cette masse fluctuante déclenche une douleur élective. Le diagnostic est clinique. L'infection se fait par voie ascendante et le prélèvement bactériologique met en évidence des germes principalement d'origine digestive (entérocoques, *Escherichia coli*), plus rarement d'origine vaginale, sexuellement transmis (*Chlamydia*, gonocoques, mycoplasmes) ou enfin une flore polymicrobienne [10, 11].

Fig. 12 : Bartholinite aiguë (coll. Dr Sophie Berville).

Dermatologie

Le traitement, chirurgical, consiste à inciser et drainer l'abcès, sous couvert d'une antibiothérapie adaptée. La complication majeure est la récidive nécessitant l'exérèse du kyste du canal et de la GB [12].

- ***Maladie de Verneuil***

Les nodules inflammatoires et les abcès de l'hidrosadénite suppurée peuvent siéger sur le pubis, les grandes lèvres et les fesses (***fig. 13***). La douleur intense qui caractérise les poussées peut conduire les patientes à consulter en urgence.

Fig. 13 : Nodule inflammatoire et cicatrices de l'hidrosadénite suppurée.

3. Vulvovaginite streptococcique

Outre les pathologies précédemment décrites, la vulvovaginite streptococcique peut aussi constituer un motif de consultation urgent. En effet, si elle reste l'apanage de la fillette prépubère, il faut savoir évoquer cette infection chez une femme adulte, ménopausée, présentant un érythème ano-vulvaire intense, douloureux et ayant la particularité d'être suintant (***fig. 14***). Une extension de l'érythème à la région périanale est fréquente. Une endométrite et une septicémie sont des complications possibles, suspectées en cas de fièvre et de douleurs

Fig. 14 : Vulvovaginite streptococcique.

abdomino-pelviennes [13]. Le prélèvement bactériologique, positif à streptocoque β hémolytique du groupe A (SBA) confirme le diagnostic.

Une antibiothérapie adaptée (amoxicilline) sera prescrite sur une durée de 2 à 3 semaines. La recherche d'une protéinurie sera effectuée à distance de l'épisode infectieux. De transmission manuportée et liée à un antécédent personnel ou de l'entourage familial d'infection cutanée ou respiratoire à SBA, la vulvovaginite pourrait être favorisée par l'atrophie muqueuse post-ménopausique, le post-partum et l'endométriose. Des récidives sont possibles, devant conduire à rechercher un portage asymptomatique chez le partenaire [13].

BIBLIOGRAPHIE

1. Dauendorffer JN, Mongiat Artus P, Janier M *et al.* L'érysipèle péno-scrotal. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145;548-551.
2. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles. Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie, 2016.
3. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N *et al.* A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol*, 2010;20:461-464.
4. Duarte AF, Correia O. Laser CO_2 frenuloplasty: a safe alternative treatment for short phrenulum. *J Cosmet Laser Ther*, 2009;11:151-153.
5. Dauendorffer JN, Janier M, Cavelier-Balloy B *et al.* Lymphangite sclérosante du pénis. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:145-148.
6. Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF). Infection à herpès virus du sujet immunocompétent. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142S:S122-S134.
7. Delgado-García S, Palacios-Marqués A, Martínez-Escoriza *et al.* Acute genital ulcers. *BMJ Case Rep*, 2014. doi:10.1136/bcr-2013-202504
8. Chanal J, Carlotti A, Laude H *et al.* Lipschütz genital ulceration associated with mumps. *Dermatology*, 2010;221:292-295.
9. Ly S, Moyal-Barracco M. Lichen scléreux. *Thérapeutique Dermatologique*, 2016.
10. Lee Min Y, Dalpiaz A, Schwamb R *et al.* Clinical Pathology of Bartholin's Glands. *Curr Urol*, 2014;8:22-25.
11. Descamps P, Racine-Thibaud AC, Eglin G *et al.* Conduite à tenir devant une bartholinite. CNGOF 31es journées nationales Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. Volume 2007:15-26.
12. Rouzier R, Dubernard G. Glande de Bartholin : quand et comment faut-il opérer ? *La lettre du gynécologue*, 2002;276:16-17.
13. Verkaeren E, Epelboin L, Epelboin S *et al.* Recurrent *Streptococcus pyogenes* genital infection in a woman: test and treat the partner! *Int J Infect Dis*, 2014;29:37-39.

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

Obstétrique

Risques obstétricaux chez la femme enceinte obèse

RÉSUMÉ : En France, en 2016, 12 % des femmes ayant accouché étaient en situation d'obésité. Comparativement aux femmes de poids normal, on rapporte chez les femmes enceintes obèses 3 fois plus de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie et de dystocie des épaules. Il existe également une relation linéaire entre le taux de césarienne et l'IMC préconceptionnel des patientes.

Davantage de malformations fœtales, de morts fœtales *in utero* au-delà de 20 semaines d'aménorrhée et de macrosomies fœtales sont également observées.

Une perte de poids préconceptionnelle puis une prise de poids adaptée au cours de la grossesse peuvent diminuer l'ensemble de ces risques obstétricaux et fœtaux, et limiter les conséquences à long terme de l'obésité chez la mère et l'enfant.

Ainsi, la grossesse chez la femme obèse est une grossesse à risque qui justifie une prise en charge spécifique, dans une structure adaptée, avec une équipe formée.

C. DECOMBE
Sage-femme, diététicienne nutritionniste,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

L'obésité est une maladie chronique, multifactorielle, en augmentation. À l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a presque triplé en 40 ans. Aux États-Unis, 60 % des grossesses concernent des femmes en surpoids ou obèses [1]. En France, 12 % des femmes ayant accouché en 2016 étaient en situation d'obésité [2].

Ainsi, de plus en plus de femmes en âge de procréer débutent une grossesse en étant en situation d'obésité et les équipes obstétricales sont de plus en plus confrontées à leur prise en charge. Cette dernière nécessite une surveillance bien particulière compte tenu du risque accru de certaines complications.

Complications de l'obésité

L'obésité se définit comme un excès de masse grasse ayant des conséquences néfastes sur la santé d'un individu. L'indice de masse corporelle (IMC) reste le moyen le plus simple pour évaluer cet excès, bien qu'il ne donne pas d'informations sur la composition corporelle et la répartition du tissu adipeux. Ainsi, un IMC supérieur à 30 kg/m² définit l'obésité selon différents stades : modérée de 30 à 34,9 kg/m², sévère de 35 à 39,9 kg/m² et morbide au-delà de 40 kg/m².

L'obésité est associée à de nombreuses comorbidités ayant une influence sur l'état de santé et la qualité de vie des personnes qui en souffrent. Ainsi, il a été clairement établi que l'obésité est associée à plus de comorbidités d'ordre métabolique, cardiovasculaire, respiratoire, et ce majoritairement dans les obésités androïdes. Par ailleurs, le retentissement psychosocial de l'obésité impacte grandement les patients et ne doit pas être négligé.

Recommandations de prise de poids chez la femme enceinte obèse

La prise de poids recommandée par l'Institute of Medecine en 2009 est de 5 à 9 kilos chez la femme enceinte obèse. Cependant, ces recommandations ne

Obstétrique

tiennent pas compte des différentes sous-classes d'obésité. Concernant l'obésité morbide, un objectif de prise de poids nul, voire de perte de poids de 10 kilos maximum, diminue les risques des complications obstétricales et fœtales associées à l'obésité [3]. Un accompagnement diététique personnalisé tout au long de la grossesse permet une meilleure adhésion de la patiente à cet objectif de prise de poids.

Grossesse chez la femme enceinte obèse

1. Hypofertilité, fausses couches spontanées

L'obésité est particulièrement corrélée à l'hypofertilité, principalement du fait des troubles de l'ovulation souvent associés [4]. L'irrégularité fréquente des cycles chez ces femmes pose également le souci de la datation de la grossesse qui peut s'avérer délicate. Or, compte tenu des complications obstétricales majorées au décours de ces grossesses, il est d'autant plus indispensable de dater au mieux la grossesse pour une prise en charge optimale.

On observe également plus de fausses couches spontanées (FCS). Certains auteurs décrivent même une augmentation du taux de FCS de 18 % chez les femmes obèses comparé à celui des femmes d'IMC normal [5].

2. Anomalies de la tolérance glucidique

Les modifications transitoires du métabolisme glucidique au cours de la grossesse créent, dès le 2e trimestre, un état diabétogène.

Chez la patiente obèse, l'excès de masse grasse fournit de l'énergie au muscle au détriment du glucose. Ainsi, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire, alors qu'au niveau hépatique il y a une stimulation de la néoglucogénèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie. Cette hyperglycémie va alors engendrer un hyperinsulinisme réactionnel puis une insulinorésistance.

Une relation linéaire entre l'apparition d'un diabète gestationnel et l'IMC préconceptionnel des patientes a été clairement mise en évidence. Comparativement à une femme de poids normal, une femme en surpoids a 1,7 fois plus de risques de développer un diabète gestationnel et une femme obèse 3,6 fois [6]. Certaines études décrivent même jusqu'à 5 fois plus de diabète gestationnel chez les femmes ayant un IMC > 40 par rapport aux femmes de poids normal [7].

Cependant, le diabète peut apparaître précocement chez la femme obèse ou être méconnu au vu des anomalies métaboliques précédemment citées. C'est pourquoi le dépistage doit être fait précocement, à l'aide d'une glycémie à jeun dès le début de la grossesse, et répété en cas de négativité entre la 24e et la 28e semaine d'aménorrhée (SA).

Enfin, il a également été observé un recours plus fréquent à l'insulinothérapie chez la femme obèse ayant développé un diabète gestationnel que chez celle de poids normal [8]. Par ailleurs, l'association diabète-obésité a un impact plus sévère sur le devenir de la grossesse que chacune de ces complications considérées séparément [9].

3. Complications vasculo-rénales

Le tissu adipeux libère de nombreuses substances impliquées dans les mécanismes physiopathologiques de l'hypertension artérielle (HTA), en faisant une comorbidité très fréquente chez le sujet obèse.

Chez la femme enceinte obèse, l'HTA gravidique et la prééclampsie sont significativement plus présentes, avec une prévalence rapportée dans certaines études jusqu'à 3 fois supérieure à celle décrite chez les femmes de poids normal [10]. L'obésité apparaît alors comme un facteur aggravant dans l'apparition de ces deux pathologies. Il a été démontré qu'une perte de poids avant la grossesse associée à la pratique régulière d'une activité physique adaptée réduirait fortement ces risques [11].

4. Complications respiratoires

La relation entre l'obésité et l'apnée du sommeil est bien établie. L'excès pondéral réduit la compliance de la paroi thoracique et augmente la résistance des voies respiratoires. Plus de ronflements, d'hypoventilations et d'apnées du sommeil sont décrites chez les femmes enceintes les plus obèses [12].

À l'accouchement

1. Pendant le travail

Les dépassements de terme sont plus fréquents chez la femme obèse [6]. Les inductions du travail également, en raison des pathologies obstétricales plus fréquemment associées [6].

Les contractions utérines et le rythme cardiaque fœtal sont généralement plus difficiles à capter du fait de l'épaisseur de la paroi maternelle. La durée du travail est globalement plus longue que chez les femmes de poids normal et l'on observe un recours plus fréquent aux ocytociques du fait d'une moins bonne contractilité spontanée utérine dont l'hypothèse physiopathologique reste encore floue [6].

2. L'anesthésie

En raison des difficultés de repérage, la mise en place d'une anesthésie péridurale lors du travail est plus délicate chez la femme obèse. Il est rapporté un taux d'échec de l'abord péridural de l'ordre de 30 %, mais la pose d'une péridurale dans une atmosphère calme au début du travail avec une parturiente coopérante améliore les résultats. De plus, un cathéter en place et sécurisé favorisera son uti-

lisation éventuelle à visée anesthésique en cas de césarienne en urgence [13].

3. Mode d'accouchement

Lors d'un accouchement par voie basse, les données sont discordantes dans la littérature quant à la fréquence des extractions instrumentales. Toutefois, on rapporte 3 fois plus de dystocies des épaules que chez les femmes de poids normal, augmentant ainsi le risque de fracture de la clavicule et de plexus brachial chez le nouveau-né [6]. Il n'a pas été observé de différence significative quant à la prévalence des lésions périnéales sévères [6].

En cas de présentation du siège, en raison d'un plus grand nombre de disproportions fœto-pelviennes et de stagnations de la dilatation chez les patientes obèses, on observe un taux de césarienne plus élevé que chez les femmes de poids normal [6]. Les déclenchements aboutissent 2 fois plus souvent à une césarienne que chez les femmes de poids normal.

Il a clairement été établi une relation linéaire entre l'IMC préconceptionnel et le taux de césarienne. Celles-ci se font alors dans des conditions techniques plus difficiles en raison du tablier graisseux, ce qui augmente la durée opératoire avec parfois des difficultés à l'extraction fœtale [14].

Les pertes sanguines > 1 000 mL, les infections de paroi et les endométrites sont également rapportées comme plus fréquentes [6].

Sur le plan fœtal et néonatal

Les complications fœtales et néonatales directement liées à l'obésité sont difficilement différenciables des complications liées aux comorbidités associées (surtout concernant le diabète).

1. Malformations fœtales

On observe une augmentation de la prévalence des malformations fœtales chez les femmes enceintes obèses. Les anomalies de la fermeture du tube neural, les omphalocèles, les anomalies cardiaques et les syndromes polymalformatifs sont rapportés comme plus fréquents [15]. Ces risques sont même décrits comme étant jusqu'à 3 fois plus fréquents en cas de diabète préexistant associé, et ce indépendamment des facteurs nutritionnels tels que l'apport en folates [16]. Les mécanismes responsables de ces malformations congénitales sont peu connus. Il semblerait que les altérations du métabolisme glucidique en soient la principale cause.

L'existence de ce surrisque de malformation fœtale et les difficultés techniques liées à l'épaisseur de la paroi maternelle nécessitent la plus grande prudence lors des échographies obstétricales (surrisque d'erreur diagnostique échographique). C'est pourquoi le Collège Français d'Échographie Fœtale préconise la réalisation d'une étude morphologique précoce, dès l'échographie du 1er trimestre, si besoin par voie endovaginale et renouvelable vers 17-18 SA.

2. MFIU

Il existe une augmentation du risque de mort fœtale *in utero* (MFIU) après 20 SA, proportionnellement à l'IMC prégestationnel. Les facteurs contribuant à cette augmentation incluent le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle gravidique et le syndrome d'apnées du sommeil avec épisodes de désaturation nocturne [17]. Certaines études rapportent même un risque 3 fois plus élevé chez les femmes présentant une obésité morbide comparativement aux femmes de poids normal, la mortalité néonatale restant par ailleurs comparable à celle des enfants témoins [18].

3. Prématurité

Il semblerait que l'obésité soit associée à un risque accru de prématurité induite en raison des complications maternelles plus fréquentes mais elle n'augmenterait pas le risque de prématurité spontanée [6].

4. Macrosomie fœtale

L'environnement métabolique de la femme obèse est certes caractérisé par une résistance à l'insuline mais également par un état inflammatoire [20]. Ces deux conditions, en augmentant le transfert placentaire de nutriments au fœtus (glucose, acides aminés mais aussi triglycérides et acides gras libres), auraient un impact sur la croissance fœtale en faveur d'une macrosomie.

Plusieurs études ont montré une augmentation du taux de macrosomie fœtale en fonction de l'IMC préconceptionnel et de la prise de poids pendant la grossesse [10]. Cependant, la plupart de ces études n'ont pas pris en considération l'existence ou non d'un diabète maternel. D'autres études, réalisées sur un nombre plus faible de patientes mais pour lesquelles le diabète maternel était exclu, ont montré que le poids de naissance des nouveau-nés de mère obèse n'était pas différent de celui des enfants de mère de poids normal. En revanche, une différence existait dans leur composition corporelle : leur masse grasse était significativement augmentée et non leur masse maigre [19].

5. PAG-RCIU

Aucun lien n'a été mis en évidence entre l'obésité et la survenue d'un retard de croissance intra-utérin, et ce après exclusion des facteurs confondants tels que l'HTA et la prééclampsie [10]. Toutefois, une augmentation non significative et modérée des fœtus de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) est retrouvée chez les femmes présentant une obésité morbide (IMC > 40kg/m²) dans une récente méta-analyse [21].

6. Morbidité néonatale

Les risques d'asphyxie périnatale, de détresse respiratoire, de traumatisme

Obstétrique

POINTS **FORTS**

- Comparativement aux femmes de poids normal, on rapporte chez les femmes enceintes obèses 3 fois plus de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie et de dystocie des épaules.
- Ces complications peuvent être diminuées par une perte de poids avant, voire pendant la grossesse, selon le degré d'obésité. Par conséquent, un accompagnement diététique doit être mis en place avant, pendant mais aussi après la grossesse.
- La grossesse chez la femme obèse est une grossesse à risque qui justifie une prise en charge spécifique, dans une structure adaptée, avec une équipe formée.

obstétrical et d'hypoglycémie sont majorés chez les nouveau-nés de mère obèse, et ce d'autant plus pour un IMC > 40 kg/m^2 [22].

En post-partum

Les données de la littérature mettent en évidence, chez les femmes accouchées obèses, davantage d'hémorragies du post-partum, plus de césariennes, donc au final plus de femmes anémiées, mais également plus d'infections urinaires, vaginales et d'abcès de paroi post-césarienne [6]. En outre, l'obésité étant un facteur de risque thromboembolique, la période du post-partum chez ces femmes est d'autant plus sensible. La plus grande fréquence des césariennes dans cette population justifie la mise en place d'une prophylaxie thrombo-embolique en post-partum et le port de bas de contention [6].

À long terme

1. Pour la mère

Une prise de poids importante chez ces femmes au cours de la grossesse majore l'obésité préexistante et donc le risque d'apparition des comorbidités associées à plus ou moins long terme. Une perte de poids progressive doit être encouragée et idéalement accompagnée d'un suivi nutritionnel personnalisé. Une contraception adaptée doit également être proposée lors de la visite postnatale.

En cas de diabète gestationnel, il est indispensable de s'assurer de son caractère transitoire en réalisant une hyperglycémie provoquée orale à 2 mois du post-partum puis une glycémie à jeun tous les ans.

2. Pour l'enfant

L'allaitement maternel est à promouvoir car il est reconnu comme protecteur vis-à-vis du risque de développer à long terme un syndrome métabolique. Il est même rapporté un effet "dose" quant à la durée d'allaitement maternel avec un risque plus faible d'obésité chez les enfants ayant été allaités le plus longtemps [23].

L'obésité infantile et de l'adulte jeune est fréquente chez les enfants nés de mères obèses, avec une plus forte prévalence encore lorsqu'il existe un diabète gestationnel et une macrosomie.

Un indice de masse corporelle plus élevé à l'âge de 7 ans est observé chez les enfants qui ont pris le plus de poids dans les 7 premiers mois de leur vie [24].

Conclusion

La grossesse chez la femme obèse est une grossesse à risque. Globalement, la prévalence de l'ensemble des risques obstétricaux est multipliée par 3 par rapport aux femmes de poids normal. L'ensemble de ces risques peut être limité dans un premier temps par une perte de poids préconceptionnelle puis par une prise de poids de 9 kilos maximum, voire une perte de poids au cours de la grossesse chez les femmes en obésité morbide. Cela justifie une prise en charge spécifique, dans une structure adaptée, avec une équipe formée. Cette prise en charge se doit d'être non stigmatisante.

Enfin, les conséquences de l'obésité ne se limitent pas chez la mère à la temporalité de la grossesse et de l'accouchement et chez l'enfant à la période néonatale : elles se poursuivent à long terme. Ainsi, un accompagnement par des professionnels de la nutrition et de la diététique au cours des premières années de vie de l'enfant serait également bénéfique pour la mère et l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK *et al.* Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*, 2014:26;311:806-814.
2. Coulm B, Bonnet C, Blondel B. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016, Les naissances et les établissements Situation et évolution depuis 2010. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/rapports/article/enquete-nationale-perinatale-2016-les-naissances-et-les-etablissements
3. Bogaerts A, Ameye L, Martens E *et al.* Weight Loss in obese pregnant women and risk for adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2015;125:566-575.

4. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ *et al.* Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*, 2008;23: 324-328.
5. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL *et al.* Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril,* 2010;94:290-295.
6. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP *et al.* Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001;25:1175-1182.
7. Torloni MR, Betran AP, Horta BL *et al.* Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*, 2009;10:194-203.
8. Langer O, Yogev Y, Most O *et al.* Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:989-997.
9. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK *et al.* The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes care*, 2012;35:780-786.
10. Weiss JL, Malone FD, Emig D *et al.* Obesity obstetric complications and cesarean delivery rate-a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;190:1091-1097.
11. Bodnar LM, Ness B, Markovic N *et al.* The risk of preeclampsia rises with increasing pregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*, 2005;15:475-482.
12. Roush SF, Bell L. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *J Am Board Fam Pract*, 2004;17:292-294.
13. Hood DD, Dewan DM. Anaesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturient. *Anesthesiology*, 1993;79:1210-1218.
14. Barau G, Robillard PY, Husley TC *et al.* Linear association between maternal pre-pregnancy body mass index and the risk of cesarean section in term deliveries. *BJOG*, 2006;113:1173-1177.
15. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA *et al.* Maternal Obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*, 2003;111(5 Part 2):1152-1158.
16. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR *et al.* Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose-response. *Epidemiology*, 2003;14:200-205.
17. Salihu HM, Dunlop AL, Hedayatzadeh M *et al.* Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. *Obstet Gynecol*, 2007;110:552-557.
18. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K *et al.* Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG*, 2005;112:403-408.
19. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW *et al.* Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol*, 2008;198:416.e1-e6
20. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol*, 2011;204: 479-487.
21. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ *et al.* The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev*, 2008;9:635-683.
22. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*, 2015;29:438-448.
23. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G *et al.* Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2005;162:397-403.
24. Boney CM, Verma A, Tucker R *et al.* Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 2005;115 :290-296.

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

Oedien®

DIÉNOGEST/ÉTHINYLESTRADIOL 2 MG/0,03 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ

œstrogène ⊕ dienogest

DOUBLE INDICATION(1)

LABORATOIRES BAILLEUL :
PLUS DE 25 ANNÉES D'EXPERTISE
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ*

• Contraception orale.
• Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).(1)

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP). Pour les CHC contenant du diénogest comme dans Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, ce sur risque nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires, par rapport à ceux de 2e génération contenant du lévonorgestrel. Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre attaché à la promotion du médicament ou sur le site www.ansm.sante.fr.

Pour une information complète, consultez le RCP d'Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé disponible sur la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé.

*Commercialisation de l'Erythromycine Bailleul en 1991.

AP 2018-09-02 18/10/64091062/PM/001

VOTRE VIE, NOTRE ESSENTIEL : LE BIEN-ÊTRE DES FEMMES