

# réalités

■ Bimestriel  
Juillet 2019

## n° 198

### en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE



**Formes débutantes et fluctuantes d'insuffisance ovarienne primitive : difficultés diagnostiques et thérapeutiques**

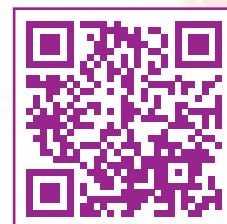
**Vulvodynie : les enjeux de la première consultation**

**Androcur : quels risques ?**

**Les maux de la femme allaitante**

**Endométrioses et travail**

**Clampage retardé du cordon**



# réalités

EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE

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

## RÉDACTEUR EN CHEF

Pr O. Sibony

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, 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. 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99  
E-mail : info@performances-medicales.com

## IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence  
Commission Paritaire : 0322 T 81367  
ISSN : 1264-8809  
Dépôt légal : 3<sup>e</sup> trimestre 2019

## Sommaire

Juillet 2019

n° 198



## PATHOLOGIE VULVAIRE

- 3** Vulvodynie : les enjeux  
de la première consultation  
S. Ly

## ENDOMÉTRIOSE

- 8** Endométrioses et travail  
B.-F. Derreumaux

## FERTILITÉ

- 12** Formes débutantes et fluctuantes  
d'insuffisance ovarienne primitive :  
difficultés diagnostiques  
et thérapeutiques  
H. Bry-Gauillard

## ALLAITEMENT

- 15** Les maux de la femme allaitante  
C. Cadet

## OBSTÉTRIQUE

- 19** Clampage retardé du cordon  
O. Becquet

## THERAPEUTIQUE

- 24** Androcure : quels risques ?  
B. Guillot

Un bulletin d'abonnement  
est en page 18.

Image de couverture :  
© Anna Ismagilova/shutterstock.com

## ■ Pathologie vulvaire

# Vulvodynie : les enjeux de la première consultation

**RÉSUMÉ :** La vulvodynie est fréquente et mal connue. Une errance diagnostique et thérapeutique caractérise souvent le parcours de soins des patientes, majorant leur anxiété, leur désarroi et leurs attentes d'une consultation de "vulvologie". Les enjeux d'un premier entretien apparaissent donc déterminants pour améliorer la prise en charge de ces patientes.



**S. LY**  
Cabinet de Dermatologie, Gradignan.  
Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

**V**ulvodynie : inconfort vulvaire chronique, le plus souvent à type de brûlure, sans lésion pertinente visible et sans maladie neurologique cliniquement identifiable [1].

**Enjeu :** ce que l'on peut gagner ou perdre dans une entreprise quelconque [2].

Malgré une forte prévalence, la vulvodynie reste un diagnostic mal connu des médecins [3, 4]. Cette méconnaissance, couplée à une certaine réticence à consulter de la part des patientes, est responsable d'un retard diagnostique de près de 5 ans [5]. Il n'est donc pas rare que le parcours de soins préalable des patientes comporte de multiples avis médicaux, examens complémentaires et tentatives thérapeutiques. Cette errance diagnostique et thérapeutique majeure l'anxiété et le désarroi de ces patientes ainsi que leurs attentes d'une consultation de "vulvologie". Les enjeux d'un premier entretien apparaissent donc déterminants pour améliorer la prise en charge de ces patientes.

### ■ Enjeu n° 1 : écouter, reformuler et structurer une histoire souvent longue et complexe

Une écoute attentive de la patiente permettra de reformuler son histoire, de la structurer et d'y repérer les éléments du diagnostic :

- **Brûlure vulvaire :** très souvent qualifiée de "vaginale" par la patiente, c'est le symptôme dominant de la vulvodynie et le motif principal de la consultation avec la dyspareunie.

- **Déclenchement par le frottement :** coït, insertion d'un tampon, examen gynécologique, pratique de la bicyclette, port de vêtements serrés définissant la vulvodynie **provoquée**, forme la plus fréquente, par opposition aux formes **spontanées**, plus rares.

- **Association à une dyspareunie superficielle d'intromission :** douleur le plus souvent de siège vestibulaire, à la pénétration, dès le début du coït. La **vestibulodynie** est qualifiée de **primaire** si elle est présente dès les premiers rapports sexuels, ou de **secondaire** si elle apparaît après une période plus ou moins longue de rapports sexuels indolores, ce qui est plus fréquent.

- **Absence de prurit :** sa présence doit obligatoirement conduire à rechercher une étiologie organique, possiblement associée à la vulvodynie.

- **Facteur déclenchant initial :** infection (candidose, cystite), traumatisme (accouchement, intervention chirurgicale gynécologique, urologique, proctologique) ou événement de la vie (séparation, décès, perte d'emploi).

## Pathologie vulvaire

● Parmi les **antécédents** de la patiente : association significative à des “sympômes médicalement inexpliqués” : fibromyalgie, cystite interstitielle, syndrome du côlon irritable, dysfonctionnement de l’articulation temporo-mandibulaire... [6].

### Enjeu n° 2 : affirmer qu’il n’existe pas de lésion pertinente visible expliquant la douleur

L’examen vulvaire est “idéalement” réalisé en période douloureuse. Cela permet en effet d’éliminer certaines dermatoses vulvaires douloureuses intermittentes telles qu’un herpès, une vulvo-vaginite candidosique récidivante ou une fissure post-coïtale dont la cicatrisation est rapide, en 24 à 48 heures.

#### 1. Affirmer la normalité de la vulve implique d’en connaître les principales variations physiologiques

● Papilles vestibulaires, glandes sébacées ectopiques, caroncules hyménales seront facilement innocentées.

● Érythèmes vulvaires physiologiques :  
– érythèmes vestibulaires physiologiques (**fig. 1 à 3**) : maculeux, bilatéraux et symétriques, non érosifs et aux limites floues, ils ont la particularité d’être “naturellement” plus sensibles et de siéger au pourtour des orifices des glandes de Bartholin et de Skène ;



**Fig. 1 :** Érythème vestibulaire physiologique au pourtour des orifices excréteurs glandulaires (orifices des glandes de Bartholin ★ et des glandes de Skène ▲).

– les sillons interlabiaux, les grandes lèvres, l’ensemble de la vulve peuvent parfois être le siège d’un érythème physiologique (**fig. 4 et 5**).

● Pâleurs vestibulaires physiologiques :  
– l’imprégnation glycogénique peut être responsable d’une pâleur variable au cours du cycle (**fig. 6**) ;

– la ménopause se manifeste parfois par un aspect pâle et “citrin” du vestibule (**fig. 7**).

#### 2. Face à une anomalie, se poser la question de sa pertinence

Les lésions douloureuses sont érosives, ulcérées ou fissurées. Ainsi, un lichen scléreux non fissuré peut être asymptomatique ou prurigineux, mais il ne peut être responsable d’une brûlure. Des



**Fig. 2 et 3 :** Érythème vestibulaire physiologique.



**Fig. 4 :** Érythème physiologique des sillons interlabiaux.



**Fig. 5 :** Érythème physiologique des grandes lèvres.



**Fig. 6 :** Pâleur physiologique du vestibule et de la face interne des petites lèvres variable au cours du cycle liée à l’imprégnation glycogénique.

vous invitent à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**  
la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE** sur internet

# Acné et contraception orale : regards croisés

Avec la participation des :

- **Pr Brigitte DRENO** (Dermatologue, Nantes)
- **Pr Nathalie CHABBERT-BUFFET** (Gynécologue, Paris)
- **Dr Sandra LY** (Dermatologue, Gradignan)
- **Dr Teddy LINET** (Gynécologue, Challans)

Cette retransmission est accessible sur le site :  
**[www.acne-contraception.com](http://www.acne-contraception.com)**



**Inscription obligatoire**

## Pathologie vulvaire



Fig. 7 : Pâleur vestibulaire physiologique ménopausique.

condylomes ne peuvent pas non plus être incriminés.

### 3. Sur le plan neurologique

Le principal diagnostic différentiel à éliminer est la névralgie pudendale liée à la compression mécanique de ce nerf dans le canal d'Alcock. La douleur, à prépondérance spontanée, est habituellement unilatérale, aggravée en position assise et sa topographie déborde la vulve vers la fesse homolatérale.

#### ■ Enjeu n° 3 : objectiver la douleur

Le test au coton-tige, qui consiste à appliquer une pression douce et normalement indolore sur les différentes régions de la vulve, permet d'objectiver la douleur. La pression déclenchera anormalement une douleur (allodynie) chez une patiente vulvodinique, responsable parfois d'une contraction involontaire des muscles du périnée. La douleur peut aussi être quantifiée sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10.

#### ■ Enjeu n° 4 : éviter les examens complémentaires inutiles et susceptibles de majorer la douleur

Le diagnostic de vulvodynie est clinique [3]. Il ne nécessite aucun examen complé-

mentaire. Il n'est cependant pas rare que la patiente soit adressée pour "avis et biopsie vulvaire". Il est alors important de savoir récuser cet examen, en particulier si l'on est en présence d'un érythème vestibulaire physiologique tel que défini précédemment. La biopsie des zones symptomatiques n'est pas utile au diagnostic positif, les aspects histologiques observés étant non spécifiques [7]. Ce geste est de plus susceptible d'accentuer la douleur.

Les prélèvements microbiologiques, mycologiques ou virologiques ne seront effectués qu'en cas de suspicion de candidose ou d'herpès génital. La pertinence des prélèvements bactériologiques vaginaux devra elle aussi être appréciée [3].

#### ■ Enjeu n° 5 : nommer la maladie

Nommer la maladie – la vulvodynie – permet de répondre à l'anxiété liée à l'absence de cause identifiable, à la résistance de l'inconfort aux différents

## POINTS FORTS

- La vulvodynie est fréquente et mal connue, avec un retard diagnostique de plusieurs années.
- Une errance diagnostique et thérapeutique caractérise souvent le parcours de soins des patientes souffrant d'une vulvodynie, ce qui majore leur anxiété et leur désarroi.
- Les enjeux d'une première consultation sont les suivants :
  - repérer les éléments du diagnostic dans une histoire souvent longue et complexe ;
  - affirmer qu'il n'existe pas de lésion pertinente visible expliquant la douleur ;
  - éliminer le principal diagnostic différentiel : la névralgie pudendale ;
  - objectiver la douleur par le test au coton-tige ;
  - éviter les examens complémentaires inutiles ;
  - nommer la maladie et l'expliquer ;
  - proposer une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire et un suivi.
- Mettre fin à l'errance diagnostique et thérapeutique des patientes souffrant de vulvodynie constitue l'enjeu majeur d'une première consultation.

traitements proposés, à la perplexité des médecins consultés ainsi qu'à la crainte que la douleur ne relève d'une maladie grave qui n'aurait pas été identifiée [8].

Poser le diagnostic permet aussi de délivrer les "six messages de la première consultation" tels que les ont définis Micheline Moyal-Barracco et Jean-Jacques Labat (**tableau 1**) [3], parmi lesquels on retiendra :

- la vulvodynie n'est pas une maladie imaginaire ;
- la vulvodynie n'est pas une maladie incurable mais il n'y a pas de recette miracle ;
- une approche multifactorielle est nécessaire, elle sera d'abord corporelle.

#### ■ Enjeu n° 6 : proposer une prise en charge thérapeutique

Il est alors possible de proposer une prise en charge thérapeutique à la patiente, mais avec des objectifs réalistes. Les trai-

1. Nommer la maladie (vulvodynie) et expliquer que c'est actuellement le motif le plus fréquent de consultation dans les centres de pathologie vulvaire.
2. La vulvodynie n'est pas une maladie "imaginaire" : la douleur est réelle.
3. La vulvodynie n'est pas une maladie sexuellement transmissible, ni un cancer, ni un état précancéreux.
4. "Ce n'est pas dans la tête" : la vulvodynie ne reconnaît actuellement aucune étiologie organique mais l'on ne saurait affirmer pour autant que sa cause est "psychologique". La dimension psychologique de cet inconfort chronique doit néanmoins être prise en compte.
5. Comme pour toute douleur chronique, il n'y a pas de "recette miracle" : une approche multifactorielle du problème (dermatologique, psychologique, physiothérapique, sexuelle) est souhaitable. Cette approche sera d'abord corporelle, centrée sur la douleur physique et ses conséquences. L'orientation vers un psychothérapeute nécessite une maturation qui se fait souvent au fil des consultations.
6. La vulvodynie n'est pas une maladie incurable.

**Tableau I :** Les 6 messages de la première consultation d'après [3].

| Vestibulodynie provoquée                                                                                     | Vulvodynie spontanée                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Physiothérapie périnéale en 1 <sup>re</sup> intention<br>Émoullients<br>Lidocaïne gel 10' avant les rapports | Antalgique de type antidépresseur tricyclique à faible dose : amitriptyline 5 à 10 gouttes le soir |
| <b>Qualité de la relation médecin/malade</b>                                                                 |                                                                                                    |
| <b>Réseau multidisciplinaire de prise en charge +++</b>                                                      |                                                                                                    |
| Dermatologue, gynécologue, kinésithérapeute, sage-femme, psychologue                                         |                                                                                                    |
| Prise en charge psychosexuelle à adapter au contexte                                                         |                                                                                                    |

**Tableau II :** Prise en charge schématique de la vulvodynie.

tements proposés dans la prise en charge de la vulvodynie sont multiples, et il est recommandé de les proposer en association [7]. Une prise en charge multidisciplinaire est très souvent utile. L'écoute et l'empathie font partie intégrante de cette prise en charge [3, 8]. Les principales modalités thérapeutiques de la vulvodynie, qui ne seront pas détaillées dans

cet article, sont très brièvement résumées dans le **tableau II**.

## ■ Conclusion

Mettre fin à l'errance diagnostique et thérapeutique des patientes souffrant de vulvodynie constitue l'enjeu majeur

d'une première consultation. Engager une relation de confiance avec la patiente permettra alors de lui proposer une prise en charge spécifique et un suivi.

**Photos de l'article :** collection S. Ly.

## BIBLIOGRAPHIE

1. MOYAL-BARRACCO M, LYNCH PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodinia: a historical perspective. *J Reprod Med*, 2004;49:772-777.
2. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/enjeu/29621>
3. MOYAL-BARRACCO M, LABAT JJ. Vulvodynies et douleur pelvipérinéales chroniques. *Progrès en Urologie*, 2010;20:1019-1026.
4. REED B, HARLOW SD, SEN A *et al*. Prevalence and demographic characteristics of vulvodinia in a population-based sample. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;206:170.e1-170.e9.
5. PELLETIER F, PARRATTE B, PENZ S *et al*. Efficacy of high doses of botulinum toxin A for treating provoked vestibulodynia. *Br J Dermatol*, 2011;164:617-622.
6. REED BD, HARLOW SD, SEN A *et al*. Relationship between vulvodinia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet Gynecol*, 2012;120:145-151.
7. NUNNS D, MANDAL A, BYRNE M *et al*. Guidelines for the management of vulvodinia. *Br J Dermatol*, 2010;162:1180-1185.
8. MOYAL-BARRACCO M, DO PHAM G. Vulvodynie. Thérapeutique dermatologique <http://www.therapeutique-dermatologique.org/>

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

## ■ Endométriose

# Endométrioses et travail

**RÉSUMÉ :** Depuis quelques années, on observe un intérêt particulier et nouveau pour les endométrioses, dont les principales manifestations sont des algies importantes et des troubles de la fertilité. Ces problèmes peuvent avoir un retentissement important sur l'activité professionnelle des femmes, d'autant plus qu'il semblerait que ces pathologies les exposent plus fortement aux risques psychosociaux (RPS) dans les entreprises et à certains dysfonctionnements immunitaires. Quelques questions suffisent pour les suspecter au cours de toute visite médicale.



**B.-F. DERREUMAUX**  
Cabinet de Gynécologie, PARIS.

Il peut paraître curieux de s'intéresser à l'endométriose dans le cadre du travail. Pourtant, le médecin spécialiste en médecine du travail peut être, paradoxalement, l'un des mieux placés pour suspecter cette pathologie chez les femmes qui travaillent, pathologie dont les conséquences médicales et les coûts socio-économiques peuvent être très lourds.

En France, les femmes sont de plus en plus nombreuses à exercer un métier. Elles sont déjà majoritaires dans certains secteurs (banques, administrations, médecine). Ces femmes vont passer une partie importante de leur vie en activité professionnelle, période qui recouvre celle de leur période d'activité hormonale et qui est, aussi, celle où l'on observe la grande majorité des endométrioses.

L'intérêt d'un diagnostic précoce de cette affection est fondamental car la gravité des lésions est souvent liée au retard du diagnostic (5 à 10 ans). Celui-ci peut avoir des conséquences graves et prolongées sur l'avenir obstétrical et sur la vie socio-professionnelle des personnes qui en sont atteintes.

### ■ Circonstances du diagnostic

À l'occasion de la première consultation d'embauche (visite d'information et de prévention initiale) ou au cours d'un examen de surveillance (visite d'infor-

mation périodique et de prévention), l'attention d'un médecin du travail peut être attirée par des signes médicaux particuliers, parmi lesquels :

- **Des signes d'appel gynécologiques :** dysménorrhées primaires ou secondaires parfois invalidantes (très évocatrices si elles ont été responsables d'évictions scolaires, sportives ou d'arrêts de travail), ménorragies abondantes, douleurs pelviennes chroniques, dysuries, dyschésies, dyspareunies, pubalgies chroniques. Ces douleurs sont généralement importantes (EVA [échelle visuelle analogique] supérieure à 7/10), à caractère cyclique et à renforcement prémenstruel.

- **Des antécédents gynécologiques, obstétricaux et/ou endocriniens particuliers :**
  - un premier épisode de règles particulièrement douloureux au moment de la puberté (dysménorrhée primaire avec éviction scolaire), mais les dysménorrhées peuvent parfois s'installer progressivement ou beaucoup plus tardivement ;
  - une infertilité ou une dysfertilité, traitée ou non ;
  - des antécédents de grossesses pathologiques ou difficiles : fausses couches spontanées et souvent à répétition, œufs clairs, interruption volontaire de grossesse (IVG), décollements placentaires précoces, épisodes de contractions utérines inexpliqués, hypertensions artérielles (HTA) gravidiques, diabète

gestationnel, accouchements dystociques, césariennes non programmées, prématurités, dépressions dans le post-partum ;

– des dysfonctionnements thyroïdiens (kystes, hyperthyroïdies) ou ovariens (kystes, ovaires micro-polykystiques).

● **Des symptomatologies douloureuses** variées, multiples, associées ou non, souvent importantes, à renforcement menstruel, et parfois ovulatoire : sciatalgies, cruralgies, pudendalgies, scapulargies isolées et augmentées par la toux (souvent droites), cystalgies et/ou “mycoses” à répétition, prurit vulvaire chronique, vulvodynies, dyspareunies positionnelles, céphalalgies, migraines plus rarement, douleurs articulaires unilatérales, pneumothorax parfois.

● **L'association et la succession pendant la période prépubertaire et pendant la petite enfance** de :

– pathologies ORL répétitives (angines et/ou otites, “réglées” par une adénoïdectomie ou par une amygdalectomie, sinusites, bronchites, caries dentaires récidivantes) et de manifestations d’hypersensibilité et/ou d’allergie (asthme, eczéma, urticaire, œdème de Quincke, rhinites chroniques) ;

– comportements particuliers : spasmodie, tétanie, hyperactivité, hypersensibilité, hyperémotivité, hyperréactivité, manifestations anxieuses, troubles du sommeil, douleurs abdominales souvent à droite (“réglées” par une appendicectomie), troubles du comportement alimentaire (anorexie, boulimie, alternance des deux) ;

– épisodes traumatiques divers (+++) : violences physiques, violences psychiques, violences verbales et/ou agressions sexuelles de toutes natures (30 à 50 % des cas), pertes affectives significatives (ruptures et deuils de toutes natures), événements familiaux marquants (mises en nourrice, séparations, divorces, déménagements, etc.).

Il n’y a pas de tableau typique. Tous les cas de figure et toutes les combinaisons

peuvent être rencontrés, d’autant plus qu’il n’y a pas de parallélisme entre l’intensité des douleurs et l’étendue ou la gravité des lésions.

À l’occasion d’une visite d’information périodique et de prévention (VIP), d’un examen de contrôle ou d’une demande de l’employeur, l’attention du médecin du travail peut être retenue par plusieurs éléments :

● **Les caractéristiques des arrêts de travail :**

– soit courts et nombreux, à caractère cyclique (1 ou 2 jours par mois), pouvant être masqués par les week-ends ou par des demandes de journées de RTT ou de repos à répétition ;

– soit longs, en rapport avec des explorations dans le petit bassin, des traitements de procréation médicalement assistée (PMA), des interventions chirurgicales pelviennes, des grossesses difficiles ou à risque, des accouchements compliqués ou pathologiques, des épisodes anxio-dépressifs ou dysthymiques.

● **Les demandes particulières** d’une employée féminine, souvent au retour d’un arrêt de travail prolongé : demandes d’aménagement du temps de travail, du poste de travail, ouverture d’un dossier pour une demande de reconnaissance de handicap, demandes de mutation ou de changement de poste.

● **La présence ou la découverte de maladies auto-immunes**, plus fréquemment observées à partir de la cinquantaine (thyroïdites, Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde [PR], spondylarthrite ankylosante [SPA], lupus érythémateux disséminé [LED], sclérose en plaques [SEP], Gougerot, fibromyalgies, myasthénies, leucoplasies lymphocytaires, lymphomes non hodgkiniens, pertes progressives ou brutales uni- ou bilatérales de l’audition), l’association à un handicap physique n’étant pas rare.

Dans tous les cas, du fait de leur sensibilité et de leur réactivité particulières

(orientées vers l’hyper), ces sujets féminins sont très sensibles aux conditions de travail et nettement plus exposés aux situations de souffrance dans les milieux professionnels, constituant une partie importante de la clientèle des risques psychosociaux (RPS).

Le matériel est fréquemment mis en cause (ventilation, insonorisation, hygrométrie, éclairage, ergonomie du poste) et les plaintes récurrentes.

Les situations de tension ou de conflit avec la hiérarchie ou avec les collègues leur sont difficiles à gérer, sources d’appréhension et d’anxiété. Leurs difficultés à endurer les situations de pression ou d’agressivité peuvent induire des réactions phobiques, en particulier dans les postes exposés à la clientèle, et quelquefois des comportements paranoïdes.

Particulièrement réceptives aux manifestations de stress interne et aux situations de stress extérieur, ces personnes expriment une propension à l’hyperactivité, en même temps qu’une méconnaissance des signaux d’alarme de leur propre corps (fatigue, douleurs, appétit, sommeil) qui les exposent davantage au *burn out* professionnel (par épuisement physique et psychique) et aux addictions.

L’hypersensibilité et la relative fragilité émotionnelle qui caractérisent aussi ces sujets les rendent perméables aux événements traumatiques récents et anciens de leur vie personnelle et de l’existence : chocs psychologiques, traumatismes divers, état de stress post-traumatique (ESPT), (PTSD, *posttraumatic stress disorder*), pertes affectives significatives.

## ■ Conduite à tenir

La connaissance ou la découverte de quelques-uns de ces symptômes ou de ces événements chez une femme en période d’activité génitale (et plus particulièrement en période d’activité hormonale) doit inciter le praticien à :

## Endométriose

● **Diriger cette personne vers un gynécologue** (de préférence spécialisé) ou vers un centre dédié ou référent pour ces pathologies. L'enquête anamnestique et les examens complémentaires (échographie endovaginale, IRM, coloscanner, recto-écho-endoscopie, HSG, biologie) permettront d'affirmer le diagnostic d'endométriose (et/ou d'adénomyose), et d'apprécier la profondeur (péritoine, organes) et l'étendue des lésions (utérus, ovaires, trompes, ligaments utérosacrés [LUS], cloison rectovaginale, rectum, sigmoïde, vessie, uretères, localisations ectopiques).

● **Lui expliquer les possibilités thérapeutiques** réactualisées par les récentes recommandations de l'HAS en décembre 2017 basées sur l'utilisation de l'hormonothérapie (continue plutôt que discontinue) avec les estroprogestatifs (en première intention), les progestatifs (micro ou macro) en deuxième intention, les dispositifs intra-utérins (DIU) (au lévonorgestrel), les agonistes de la GnRH (avec *add-back* thérapie) et/ou la chirurgie gynécologique et digestive.

● **Lui recommander une surveillance prolongée** car les traitements ne sont généralement que suspensifs. Les récurrences ne sont pas rares à l'arrêt des traitements, et même pendant, ce qui laisse à penser que les étiologies de cette affection sont peut-être plus complexes que celles envisagées.

● **Lui conseiller d'observer des mesures hygiéno-diététiques adéquates** et de s'orienter vers une prise en charge sérieuse par des structures de soins psychologiques adaptées et reconnues (psychothérapies comportementales, psychothérapies cliniques, sophrologie, relaxation, EMDR [*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*], acupuncture, etc.).

L'endométriose est un processus multifactoriel très complexe qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et prolongée.

### POINTS FORTS

- Les endométrioses ne concernent pas que les médecins hospitaliers et les gynécologues. Leur diagnostic intéresse tout autant les médecins généralistes et les médecins des centres de santé au travail.
- La symptomatologie des endométrioses est très variée et ne se limite pas aux conséquences les plus connues, dysfertilité et dysménorrhées.
- Les endométrioses sont vraisemblablement multifactorielles ; leur prise en charge est longue et complexe, nécessitant des équipes pluridisciplinaires et complémentaires.
- Les endométrioses ont un coût économique important et peuvent avoir des conséquences non négligeables dans certains milieux professionnels.

### Applications pratiques

L'application pratique de ces observations dans le cadre de la surveillance médicale professionnelle de la population féminine (70 %) d'une grande banque parisienne a permis de :

- **Confirmer** que 10 % de la population féminine (en âge de procréer), au minimum, sont concernés par la maladie endométriosique, même dans le milieu professionnel.
- **Constater** que (plus de) la moitié des cas suspectés à l'occasion d'une consultation de médecine du travail ne l'avait pas été auparavant ni diagnostiquée ailleurs.
- **Noter** la fréquence des associations de la maladie endométriosique avec d'autres dysfonctionnements endocriniens, des pathologies dysimmunitaires et quelquefois avec des situations de handicap physique.
- **Réorienter** vers les services compétents des femmes qui étaient en état de souffrance physique et/ou psychique, dont l'avenir professionnel aurait pu être sérieusement menacé.

● **Alerter** les employeurs et les services RH sur l'intérêt d'une écoute plus attentive et plus adéquate de leurs employées féminines pour gérer les arrêts de travail courts et répétés, les arrêts prolongés en rapport avec les événements obstétricaux, les demandes particulières d'aménagement de poste, les situations de stress prolongé et les risques majorés d'épuisement physique et psychique.

● **Suggérer** aux décideurs de s'inspirer des initiatives élaborées dans certains pays de l'hémisphère Sud pour proposer des aménagements des conditions de travail et des dispositions pragmatiques pour cette population, telles que :  
 – l'autorisation d'une absence d'un jour par mois, sans justificatif ;  
 – la possibilité de prendre des jours de repos mensuels sur le compte RTT, sans justification ;  
 – la diffusion d'une information éclairée et pertinente au cours de la scolarité des jeunes filles et dans les milieux professionnels, particulièrement ceux à majorité féminine ; information concernant les conséquences du stress chronique et les techniques pour en réduire les effets sur les individus (relaxation, sophrologie, pleine conscience, respiration abdominale, etc.) ;

– œuvrer auprès des organismes sociaux et des politiques pour améliorer la prise en charge des maladies endométriosiques et les faire reconnaître comme pathologies chroniques et de longue durée.

## ■ Conclusion

Première cause des infertilités, deuxième des arrêts de travail (aux États-Unis), imposant une moyenne de 3 jours d'arrêt de travail par an, coûtant plusieurs milliards d'euros à la Sécurité sociale, les endométrioses impactent lourdement la vie des femmes dans leurs développements privés et professionnels.

Si les experts s'accordent sur les origines plurifactorielles de l'endométriose, les analyses chronologique et systémique de cette affection permettent de retrouver un certain nombre d'éléments communs à beaucoup de patientes, éléments qui incitent à l'étudier sous l'angle d'un processus dysfonctionnel et évolutif de nature dysimmunitaire. Celui-ci s'inscrit dans une histoire personnelle et particulière nécessitant une prise en charge globale qui ne peut se limiter aux seuls traitements médicaux et chirurgicaux.

Il est souhaitable de faire évoluer la reconnaissance de cette pathologie dans le cadre des affections de longue durée car les conséquences humaines et matérielles peuvent impacter lourdement l'avenir personnel, familial, social et professionnel des personnes qui en sont atteintes.

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Recommandations HAS et CNGOF : prise en charge de l'endométriose. Décembre 2017.
- BELAISCH J. L'Endométriose. Masson, 2003.
- BELAISCH J, ALLARD JP. Endométriose et vécu de l'adolescence. *Gynécologie-Obstétrique et Fertilité*, 2006.
- AUDEBERT A. L'endométriose de l'adolescence. 2002 (web).
- AUDEBERT A. La femme endométriosique est-elle différente ? *Gynécologie-Obstétrique et Fertilité*, 2005.
- AUDEBERT A. Endométriose : pistes pour de nouvelles voies thérapeutiques. *Réflexions en Gynécologie-Obstétrique* n°50, 2018.
- CABON P. Aspects biologiques et psychosociaux du stress. Enseignement Université Paris Descartes, 2012.
- CHABY L. L'endométriose une subjectivité en souffrance. *Gynécologie (Abstract)*, 2008.
- CHOUANIÈRE D. Dossier Stress et Risques psycho-sociaux. INRS, 2006.
- CROCC L. Clinique de la névrose traumatique. *Journal des psychologues* n°210, 2003.
- DALIDAN L. Les effets de la violence sur les femmes. *Revue francophone du stress et du trauma* n°1, 2001.
- DARAI E. FMC-UPMC. Optimiser le diagnostic des endométrioses symptomatiques. Mars 2016.
- DERREUMAUX BF. Diagnostic précoce des endométrioses. *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, septembre 2017.
- DERREUMAUX BF. Endométrioses et psycho-traumatismes. DU Paris Descartes, septembre 2012.
- Dossier Endométriose. *La revue du gynécologue* n°351, 2010.
- HARRIS HR, WIESER F, VITONIS AF *et al.* Early life abuse and risk of endometriosis. *Hum Reprod*, 2018;33:1657-1168.
- HIRIGOYEN MF. Le harcèlement moral. Pocket, 1998.
- Décret 2016-1908 du 27 décembre 2016 relatif à la modernisation de la médecine du travail.
- MIMOUN S. Traité de gynécologie-obstétrique psychosomatique. Flammarion, 1999.
- Questionnaire de santé et de bien-être au travail SATIN. INRS.
- Les dysménorrhées et leur prise en charge. *Réflexions en Gynécologie-Obstétrique* numéro spécial, septembre 2018.
- SALMONA M. Le livre noir des violences sexuelles. Dunod, 2016.
- STORA JB. Quand le corps prend la relève. Stress, traumatismes et maladies somatiques. Odile Jacob, 1999.
- TRON F. Maladies auto-immunes. L'Harmattan, 2015.

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

## I Fertilité

# Formes débutantes et fluctuantes d'insuffisance ovarienne primitive : difficultés diagnostiques et thérapeutiques

**RÉSUMÉ :** L'insuffisance ovarienne primitive dans sa forme occulte et débutante est un challenge pour le médecin qui devra dépister les formes particulières, prescrire un bilan étiologique adapté et donner les informations appropriées, non seulement en cas de désir de grossesse mais aussi sur le suivi à long terme.

Quelques étiologies développées dans cet article sont à reconnaître et à dépister pour adapter la prise en charge.



**H. BRY-GAILLARD**

CHU Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE,  
Service de Médecine de la reproduction,  
CHIC CRÉTEIL.

L'insuffisance ovarienne primitive (IOP) est définie classiquement par une aménorrhée de plus de 6 mois avant l'âge de 40 ans, associée à un taux élevé de FSH (hormone folliculostimulante) et un estradiol bas. Sa prévalence est estimée d'après certaines études à 1/10 000 chez les femmes de moins de 20 ans, 1/1 000 chez les femmes de moins de 30 ans et 1 % chez les femmes de moins de 40 ans. Le plus souvent, elle se manifeste par une aménorrhée secondaire chez une femme ayant un passé de puberté normale.

En dehors des causes iatrogènes (radio- ou chimiothérapie, chirurgie...), les causes les plus fréquentes sont génétiques ou chromosomiques, comme le syndrome de Turner et le syndrome de l'X fragile. Malgré les investigations à visée étiologique, l'insuffisance ovarienne prématurée reste inexpliquée dans environ 70 % des cas, surtout en cas d'aménorrhée secondaire.

Cependant, les techniques de séquençage actuelles (NGS) nous permettent

de trouver de nouveaux gènes impliqués et de mieux comprendre les relations phénotype/génotype. Mais nous n'en sommes qu'au début ! À titre d'exemple, dans une très belle étude [1], l'équipe du Dr Bouilly a dépisté plus de 20 % de mutations génétiques dans une cohorte de 100 patientes présentant une IOP idiopathique. 8 patientes avaient des mutations de 2 gènes impliqués dans l'IOP. Ceci évoque le caractère oligogénique de cette pathologie qui pourrait en partie expliquer la variabilité des phénotypes.

L'insuffisance ovarienne peut aussi être moins typique dans les formes débutantes, appelées également insipiens, occultes ou encore fluctuantes. Elle peut être dépistée à l'occasion d'un bilan d'infertilité (**cas clinique 1**) ou de cycles qui deviennent plus courts ou irréguliers, avec une alternance possible d'aménorrhée et de cycles relativement réguliers. Chez ces patientes, les dosages de FSH et d'estradiol réalisés en début de cycle peuvent être dans les limites des valeurs normales, ou montrer une FSH normale en regard d'un estradiol déjà élevé en

début de phase folliculaire, reflétant une phase folliculaire courte fréquente dans la première phase de l'IOP. Dans les formes d'IOP débutantes ou occultes, les marqueurs de la réserve ovarienne tels que le compte de follicules antraux (CFA) et l'hormone antimüllérienne (AMH) sont abaissés, sauf exception.

Dans ces cas, il est important de faire le caryotype, à la recherche d'une mosaïque Turner par exemple, et une recherche de la prémutation du gène *FMR1* (**cas clinique 1**). Le gène *FMR1* (*Fragile X mental retardation 1*) présente sur l'exon 1 du chromosome X une répétition de triplets CGG dont le nombre normal est entre 6-50. La prémutation correspond à un nombre entre 51-199 et la mutation à un nombre supérieur à 200, conduisant à l'absence de production de la protéine FMRP responsable du syndrome de l'X fragile. Ce syndrome, responsable entre autres d'un retard mental, touche essentiellement les garçons, mais les filles peuvent également avoir des signes cliniques atténués.

La prémutation serait présente dans 2 à 5 % des IOP sporadiques et 13 % des formes familiales [2]. Elle nécessite un

conseil génétique. En effet, une patiente porteuse de la prémutation peut avoir un enfant ayant une mutation, donc atteint du syndrome, du fait du phénomène d'anticipation (augmentation du nombre de triplets de génération en génération). Elle doit donc être informée au préalable et suivie en conséquence en cas de grossesse. Elle peut bénéficier d'un diagnostic préimplantatoire (DPI), si toutefois le capital folliculaire le permet.

### Cas clinique 1

- Mme S. consulte pour infertilité d'origine masculine depuis 2 ans.
  - Cycles réguliers normaux ovulatoires.
  - Bilan hormonal en 2016 à J3 : FSH 6 UI/L ; LH 3,3 UI/L ; E2 28 pg/mL ; AMH 1 ng/mL.
  - ICSI réalisée pour indication masculine : réponse faible sous FSH 3 000 UI ; après 10 jours de traitement par FSHr : E2 550 pg/mL, 4 follicules > 14 mm. 3 ovocytes prélevés à la ponction.
- ➔ Bilan génétique : prémutation *FMR1* ; 1 des allèles présente 102 triplets CGG.

Il existe une forme particulière d'IOP : l'ovarite auto-immune. Elle est à dépister devant un tableau évocateur (**cas clinique 2**) et/ou sur un terrain auto-immun, en particulier en cas d'insuffisance surrénalienne par maladie d'Addison ou s'il existe des anticorps (AC) anti-21 hydroxylase positifs. Dans la forme précoce d'ovarite auto-immune, le tableau hormonal montre une atteinte élective des cellules de la thèque, avec préservation de la réserve folliculaire et de la fonction des cellules de la granulosa (AMH et inhB non diminuées, CFA normal). Les cellules de la thèque, cibles initiales des anticorps, ne synthétisent plus les androgènes, substrats nécessaires à la synthèse des estrogènes dans l'ovaire : le dosage d'E2 est donc effondré ainsi que celui de la testostérone, et les taux d'hormone lutéinisante (LH) sont souvent plus élevés que la FSH. En conséquence, la patiente a assez vite une spanioménorrhée puis une aménorrhée, alors que l'échographie montre une réserve ovarienne conservée.

Ce tableau atypique doit faire rechercher, en l'absence d'insuffisance surrénalienne connue, la présence d'anticorps anti-21 hydroxylase. En effet, le dosage

### Cas clinique 2

- 31 ans, 3 enfants dont le dernier en 2012.
- 2012 : insuffisance surrénale aiguë avec anticorps anti-21 hydroxylase positifs.
- 2013 : hypothyroïdie auto-immune.
- Cycles réguliers, puis aménorrhée depuis 05/2014.

|                                 | E2<br>(pg/mL) | Testo T<br>(ng/mL) | Delta<br>(ng/mL) | FSH<br>(UI/L) | LH<br>(UI/L) | AMH<br>(pmol/L) | InhB<br>(pg/mL) | Echo<br>P                                                                   |
|---------------------------------|---------------|--------------------|------------------|---------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 12/2013<br>(J27)                | 31            |                    |                  | 5,5           | 15           |                 |                 |                                                                             |
| 10/2014<br>(ville)              | < 5           |                    |                  | 16            | 43           |                 |                 |                                                                             |
| 01/2015<br>(hôpital<br>Bicêtre) | 10            | 0,03               | < 0,05           | 23            | 29           | 22              | 102             | OD : 4,6 cm <sup>2</sup><br>CFA : 11<br>OG : 3,6 cm <sup>2</sup><br>CFA : 9 |

- Tableau hormonal d'IOP atypique montrant une atteinte élective des cellules de la thèque avec préservation de la réserve folliculaire et de la fonction des cellules de la granulosa (AMH et inh B non diminuées, CFA normal).
- Tableau clinique et hormonal typique de l'ovarite auto-immune.

## Fertilité

des anticorps anti-ovariens sont peu spécifiques. Dans cette forme particulière à cette phase précoce, il faut proposer une préservation ovocytaire encore possible. En effet, les rares études sur ce sujet montrent que les patientes complètent leur IOP dans les années qui suivent le diagnostic [3, 4].

### Problème posé par la découverte d'une IOP dans un bilan d'infertilité

Il n'est pas rare que l'on dépiste une IOP occulte dans un bilan d'infertilité devant une AMH basse et un CFA diminué.

L'AMH basse, alors que la patiente a des cycles réguliers ovulatoires, n'est pas un facteur d'infertilité en lui-même. En effet, dans une population de 750 femmes (âge moyen 33 ans, intervalle entre 30-44 ans) sans antécédent d'infertilité essayant de concevoir depuis moins de 3 mois, la probabilité de conception est la même chez les patientes ayant une AMH < 0,7 ng/mL que chez les patientes ayant une AMH > 0,7 ng/mL [5].

En revanche, en cas de nécessité d'assistance médicale à la procréation (AMP) lourde, d'indication tubaire ou masculine par exemple, la présence d'une IOP occulte peut compromettre les chances de grossesse en FIV. En effet, l'AMH ainsi que le CFA sont prédictifs du nombre d'ovocytes récupérés à la ponction ovocytaire, lui-même corrélé aux chances de grossesse et de naissances vivantes. La découverte d'une IOP occulte dans un parcours d'AMP lourde, si celle-ci est nécessaire, peut donc amener rapidement les équipes à orienter les couples vers un don d'ovocytes après l'analyse des autres paramètres, tels que l'âge de la patiente et le bilan masculin.

### Conclusion

L'IOP débutante et fluctuante est fréquente et peut poser des problèmes diagnostiques et de prise en charge. Les nouvelles techniques d'analyse géné-

tique vont permettre de déterminer de plus en plus de gènes impliqués dans cette pathologie. Concernant la prise en charge, il faut savoir dépister quelques formes particulières, en particulier les formes dissociées où une préservation est possible et indiquée.

Dans les formes d'IOP occultes ou fluctuantes, le médecin doit rassurer la patiente en expliquant que la grossesse est possible, mais également l'informer que la durée de fertilité est réduite. En l'absence de projet parental, une préservation ovocytaire est discutée selon l'âge, si toutefois la réserve folliculaire est suffisante pour espérer recueillir suffisamment d'ovocytes à la ponction.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BOUILLY J, BEAU I, BARRAUD S *et al.* Identification of multiple gene mutations accounts for a new genetic architecture of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101:4541-4550.
2. CONWAY GS. Premature ovarian failure and FMR1 gene mutations: an update. *Ann Endocrinol*, 2010;71:215-217.

## POINTS FORTS

- Dans les formes débutantes et fluctuantes d'insuffisance ovarienne primitive (IOP), il faut penser à faire un bilan génétique et, si possible, envoyer la patiente dans un centre de référence pour les IOP, pour une analyse plus approfondie par NGS d'un panel de gènes impliqués dans l'IOP.
- Un terrain auto-immun, en particulier une maladie d'Addison associée à une forme dissociée d'IOP, doit évoquer une ovarite auto-immune. Dans cette étiologie, il faut proposer une préservation ovocytaire.
- En cas d'AMH basse isolée, la fertilité est conservée mais sur une durée plus courte, incitant à ne pas différer le projet parental.
- En cas de nécessité d'AMP lourde, pour une étiologie tubaire ou masculine par exemple, la prise en charge en "intraconjugale" est discutée au cas par cas selon la profondeur de l'IOP, l'âge et les autres paramètres d'infertilité. Si elle n'est pas possible, la patiente est orientée vers un don d'ovocytes.

3. WELT CK, FALORNI A, TAYLOR AE *et al.* Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:3069-3076.
4. LA MARCA A, MARZOTTI S, BROZZETTI A *et al.* Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:3816-3823.
5. STEINER AZ, PRITCHARD D, STANCZYK FZ *et al.* Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. *JAMA*, 2017;318:1367-1376.

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

## Allaitement

# Les maux de la femme allaitante

**RÉSUMÉ :** La prise en charge des inflammations du sein doit être précoce. Le drainage du sein est primordial, associé à un antidouleur, et la guérison doit être rapide. Si ce n'est pas le cas, la réactivité est essentielle pour passer à l'étape suivante et éviter des complications qui mettraient en péril l'allaitement.

Pour les douleurs du sein ou plus spécifiquement du mamelon, l'examen clinique est essentiel ainsi que la surveillance rapprochée.

La plupart des médicaments peuvent être prescrits durant l'allaitement. Le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) est une référence de choix en cas de doute.

Enfin, l'inhibition de la lactation par traitement médicamenteux doit se faire au cas par cas et la cabergoline est à privilégier.



**C. CADET**

Sage-femme, Hôpital Robert-Debré,  
PARIS.

### ■ Pathologies les plus courantes

- **Fièvre :** trouver la cause.
- **Infection :** pas d'arrêt de l'allaitement mais un renforcement des mesures d'hygiène et, en cas d'infection bactérienne, des antibiotiques compatibles.

### ■ Pathologies plus spécifiques

#### 1. Syndrome du canal bouché

Le début est progressif. Il s'agit d'une zone du sein rouge, indurée, sensible. Une "bulle" sur la pointe du mamelon peut être associée. Cela est dû à une stase du lait dans un canal qui finit par passer dans le système lymphatique et provoquer une inflammation. Des cas de lymphangite peuvent aussi être évoqués lors de cette clinique. La fièvre peut se surajouter mais, lors de l'auscultation, il n'y a pas de masse palpable.

Dans tous les cas, la guérison doit être rapide. Une vidange efficace du sein est encouragée, par la succion du bébé ou *via* l'expression manuelle. On peut installer le bébé avec le menton dirigé vers

le placard rouge (type ballon de rugby car une inflammation du cadran externe est souvent présente). La patiente peut aussi mettre du chaud ou compresser l'endroit douloureux lors de la vidange. Une prescription de paracétamol est également préconisée.

#### 2. Mastite

Les symptômes sont les suivants : début progressif, sur plusieurs jours, accident vers les 12-15<sup>e</sup> jours, fièvre modérée à 38-38,5°, douleur de tout le sein qui est plus ferme que l'autre. Il s'agit très souvent d'une lymphangite mal traitée.

Les mastites seront favorisées par la présence de lésions sur les mamelons et par la stase lactée (raison pour laquelle ce type de pathologie est exceptionnel chez une femme non lactante). Elles constituent un continuum en fonction de l'importance de l'atteinte locale, de la virulence du germe en cause et de sa prolifération.

Les mastites dites épidémiques surviennent habituellement pendant les premiers jours du post-partum et sont causées par un germe hospitalier, souvent un staphylocoque doré résistant.

## I Allaitement

Ces mastites sont rares et le risque d'abcès est relativement important même avec un traitement antibiotique rapide.

Les mastites sporadiques sont moins graves et répondent habituellement bien au traitement. Pendant longtemps, on a recommandé aux mères de cesser l'allaitement du côté atteint jusqu'à ce que l'on constate que le fait de "vider" régulièrement les seins était une composante majeure du traitement, afin d'éviter la prolifération microbienne, et que la mastite ne pose normalement aucun problème au bébé allaité.

Le traitement de première intention reste le même que précédemment mais en l'absence d'amélioration sous 24-48 heures, on ajoutera de l'ibuprofène 200 à 400 mg 3 fois par jour. Si aucun changement ne survient dans un délai de 24-48 heures, il faut lui associer un traitement antibiotique par pristinamycine à raison de 1 g toutes les 8 heures pendant 7 jours sans jamais oublier que le drainage reste le traitement de choix.

### 3. Abcès du sein

Exceptionnel, il complique une mastite négligée ou mal traitée. Il se traduit par une infection suppurée d'un lobe mammaire vers J15.

#### ● Clinique

Le début est progressif puis les douleurs sont majorées et la fièvre devient oscillante (38-39°)

#### ● À l'examen

- sein volumineux, rouge, tendu et très douloureux (aspect de peau d'orange);
- tuméfaction sous-jacente, masse mal limitée qui devient fluctuante quand l'abcès est collecté, douleur pulsatile, parfois issue du pus à la pression du mamelon (le signe de Budin peut le confirmer). Le germe le plus souvent mis en cause reste *Staphylococcus aureus*.

#### ● Traitement

La ponction à l'aiguille, même si elle doit être répétée, serait une bonne alternative au drainage chirurgical dans un certain nombre de cas, surtout sur des abcès de petite taille. Par ailleurs, la ponction a l'avantage d'être faite sous anesthésie locale et avec de meilleurs résultats esthétiques, permettant à la patiente de ne pas être séparée de son bébé.

Lorsqu'un drainage est effectué, il est important de bien examiner l'intérieur de l'abcès et d'effectuer une biopsie de ses parois pour exclure la possibilité (rare) d'un carcinome. L'incision ou le drainage sont réalisés avec un antibiotique associé, la pristinamycine étant à privilégier (même si l'efficacité de l'antibiothérapie n'est pas tranchée) sans oublier la vidange des deux seins. L'allaitement peut être poursuivi du côté sain, l'utilisation du tire-lait du côté atteint est possible. La reprise complète de l'allaitement peut être envisageable après 48 heures d'antibiothérapie, dès que les douleurs et la cicatrisation le permettent.

### 4. Galactocèles

Les galactocèles surviennent pendant la lactation ou peu après le sevrage. Ces tumeurs liquidiennes sont des masses souples, mobiles, souvent sensibles, bien localisées. L'aspiration fait le diagnostic et constitue le traitement. Elle ramènera du lait pendant la lactation ou peu de temps après le sevrage, ou un liquide caséux si la tumeur a vieilli. Les récurrences ne sont pas rares et plusieurs aspirations pourront être nécessaires. Une mammographie est rarement utile, de même qu'un traitement chirurgical.

### 5. Cancer et allaitement

Les recommandations de l'European Society of Breast Cancer Specialists (2012) pour la gestion des jeunes femmes atteintes de cancer du sein ne contre-indiquent pas l'allaitement après un cancer du sein. La production de lait

après chirurgie mammaire conservatrice et radiothérapie est réduite, mais l'allaitement de l'autre sein est possible et sans danger pour la mère et l'enfant, à condition que la patiente soit à distance de traitements potentiellement nocifs pour le nouveau-né. Il n'existe pas de données contre-indiquant l'allaitement maternel en cas d'antécédent de cancer du sein quelle que soit la durée de la rémission. Il n'existe pas de données spécifiques sur le risque de récurrence en cas d'allaitement maternel [1].

### 6. Syndrome du tuyau rouillé

Un écoulement mammaire sanglant (syndrome du tuyau rouillé) n'est pas exceptionnel pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse en raison de la prolifération de la glande mammaire qui peut provoquer des lésions au sein des canaux lactifères. L'allaitement peut être débuté (ou poursuivi). Le saignement disparaît habituellement après la lactogénèse. Une mammographie et une biopsie seront indiquées uniquement si l'écoulement sanglant persiste 2 mois après l'accouchement, s'il est localisé à un seul canal lactifère ou s'il s'accompagne d'une masse mammaire palpable.

### 7. Mycose du sein

La clinique fait état d'une douleur vive dans le mamelon irradiant dans le sein, à type de brûlures qui durent tout au long de la tétée et même après, sans lésion cutanée. Le mamelon peut prendre une coloration framboise. La mycose du sein peut s'accompagner d'un muguet chez l'enfant.

Pour le traitement, on peut appliquer du miconazole gel buccal sur le bout du sein après chaque tétée durant 15 jours après l'arrêt des symptômes. Il faudra également envisager de traiter l'enfant par nystatine.

Si la candidose persiste, il faut envisager un traitement par fluconazole avec une durée de traitement pouvant aller

jusqu'à 15 jours après l'arrêt des symptômes. Le lait tiré peut être donné mais pas conservé car le *Candida albicans* persiste malgré la congélation.

### 8. Vasospasme ou syndrome de Raynaud

C'est une cause fréquente de douleur des mamelons. Le diagnostic se fera par un bon interrogatoire et par un test au froid avec observation de changement de coloration pour le mamelon. L'une des premières choses à faire est d'éviter l'exposition des seins au froid. Il faut noter que, dans certains cas, c'est tout le corps qu'il faudra garder au chaud pour éviter l'apparition d'un vasospasme réflexe au niveau des mamelons. Lorsqu'un vasospasme survient, l'application immédiate de chaleur peut faire céder la douleur. Les femmes atteintes doivent aussi éviter le tabac : 2 cigarettes/jour suffisent pour augmenter la résistance vasculaire de 100 % et diminuer de 40 % le flux circulatoire cutané. La caféine exacerbe les symptômes chez certaines femmes. La pratique régulière de l'exercice physique modéré s'avère bénéfique.

Parmi les traitements médicamenteux utilisables pour traiter le vasospasme des mamelons, la nifédipine, un inhibiteur calcique, représente actuellement le meilleur choix. Elle permet d'obtenir une diminution des crises de 50 à 91 % suivant les femmes. L'enfant allaité absorbe environ 5 % de la dose maternelle. Aucun effet iatrogène n'a jamais été rapporté. Les effets secondaires assez fréquents de la nifédipine (céphalées, bouffées de chaleur, œdèmes, nausées, tachycardie...) peuvent être évités en débutant par une posologie basse et en augmentant si nécessaire jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant, ou en utilisant une forme à libération lente [2].

### Allaitement, drogues et médicaments

Comme cela est décrit dans le travail d'Anne Chantry [3], les anti-

inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui ont une demi-vie courte, peuvent être utilisés. Certaines précautions sont nécessaires en cas d'utilisation d'antalgiques de palier II et III. Il n'est pas justifié de différer la mise en route de l'allaitement en cas d'analgésie locorégionale ou générale.

Les traitements antibiotiques ne justifient pas l'interruption de l'allaitement. Les anxiolytiques de la classe des antihistaminiques H1 sédatifs tels que l'hydroxyzine ne doivent pas être prescrits en cas d'allaitement maternel.

Les traitements anxiolytiques par benzodiazépines doivent être évités au cours de l'allaitement maternel. L'oxazepam peut être proposé pour un traitement d'une durée limitée et en dose quotidienne. La surveillance clinique du nourrisson est indispensable, notamment l'apparition de signes de sédation (sommeil prolongé, diminution de la succion, mauvaise prise de poids).

Les traitements antidépresseurs de la famille des inhibiteurs de la recapture

## POINTS FORTS

- Il existe peu de traitements contre-indiqués à l'allaitement et peu de pathologies empêchant une patiente d'allaiter.
- En cas de canal bouché, voire de mastite, le traitement de première intention est le drainage du sein par la succion du bébé, le tire-lait ou la vidange manuelle.
- En cas de mastite, la patiente est à voir toutes les 48 heures maximum avec comme étapes : explication de la vidange du sein avec position idéale du bébé et paracétamol, anti-inflammatoires, antibiotiques.
- En ce qui concerne les abcès du sein, une alternative de ponction à l'aiguille sous écho-guidage même répétée est à privilégier pour éviter la séparation du bébé et de sa mère et pour de meilleurs résultats d'un point de vue esthétique (si les conditions le permettent bien sûr).
- Il existe différentes pathologies responsables des douleurs au niveau du mamelon et du sein. L'examen et la clinique sont essentiels pour instaurer le traitement adapté.

de la sérotonine tels que la paroxétine ou la sertraline peuvent être prescrits. Ces traitements sont plus appropriés que les benzodiazépines dans le traitement des troubles anxieux au cours de l'allaitement.

Les traitements hypnotiques à base de tartrate de zolpidem et zopiclone ne sont pas contre-indiqués pendant l'allaitement. Il est cependant recommandé de prendre le traitement juste après la dernière tétée du soir.

Aucun examen d'imagerie ne justifie d'interrompre l'allaitement. Le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) reste un outil de choix en cas de doute sur un médicament [3].

Il est recommandé d'éviter la consommation de boissons alcoolisées. En cas de consommation modérée et ponctuelle d'alcool, il convient de respecter un délai minimum de 2 heures avant la mise au sein. La prise de cocaïne contre-indique l'allaitement maternel. De même, l'allaitement maternel est décon-

## Allaitement

seillé en cas de prise de cannabis. Pour les femmes atteintes d'épilepsie qui veulent allaiter le traitement doit être poursuivi. Certaines molécules telles que la gabapentine, la phénytoïne ou l'acide valproïque peuvent être utilisées sans conséquence pour le nourrisson.

En ce qui concerne les patientes fumeuses, la nicotine et la cotinine passent dans le lait maternel dans des quantités significatives. Bien qu'il soit préconisé de déconseiller la consommation de tabac aux femmes qui allaitent, celle-ci ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement maternel. Il est recommandé d'encourager les femmes à utiliser des substituts nicotiniques, en plus du soutien de professionnels de santé spécialisés. Si le sevrage tabagique complet n'est pas possible pendant l'allaitement maternel, il est recommandé de respecter un délai d'au moins 2 heures avant la mise au sein suivante [3].

L'inhibition de la lactation est proposée aux femmes qui ne souhaitent pas allaiter. Elle peut également être indiquée pour des raisons médicales comme dans les cas de fausse couche tardive, d'interruption médicale de gros-

sesse, de mort fœtale *in utero* (MFIU), de décès néonatal du nouveau-né, d'accouchement sous X ou en cas de contre-indication médicale à l'allaitement, en particulier en cas de séropositivité maternelle pour le virus de l'immunodéficience humaine de type VIH1, HTLV1 et 2, de tuberculose active non traitée, au cours d'une chimiothérapie anticancéreuse ou d'un traitement radioactif thérapeutique.

En raison des effets secondaires thromboemboliques et cardiovasculaires, potentiellement graves, et en dépit des conclusions de l'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé) et de l'EMA (Agence européenne du médicament), la prescription de bromocriptine est contre-indiquée dans l'inhibition de la lactation. Le lisuride et la cabergoline sont des alternatives acceptables à la bromocriptine. La quinagolide ne doit pas être utilisée et les traitements hormonaux (estrogène, antiestrogène et androgène), à base de pyridoxine, de prostaglandine ou d'ocytocine, n'ont aucune indication dans l'inhibition de la lactation [3].

Au total, les traitements pharmacologiques de l'inhibition de la lacta-

tion ne devraient pas être proposés de façon systématique aux femmes qui ne souhaitent pas allaiter. Le lisuride est le médicament à privilégier. En raison de sa simplicité d'utilisation et des données de pharmacovigilance rassurantes, la cabergoline est une alternative acceptable à raison de 2 comprimés en prise unique juste après l'accouchement [3].

### BIBLIOGRAPHIE

1. MARCELLIN L, CHANTRY A. Allaitement maternel (partie III) : complications de l'allaitement - Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2015;44:1084-1090.
2. Dossier "Vasospasme du mamelon" sur le site de la Leche League. D'après : Lawlor-Smith L, Lawlor-Smith C. Nipple vasospasm: a manifestation of Raynaud's phenomenon and a preventable cause of breastfeeding failure. *NMAA International Conference Proceedings*, 1997;121-23.
3. MARCELLIN L, CHANTRY A. Allaitement maternel (partie IV) : usage des médicaments, diététique et addictions. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2015;44:1091-1100.

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 : .....

## ■ Obstétrique

# Clampage retardé du cordon

**RÉSUMÉ :** Le clampage retardé du cordon ombilical est une des méthodes permettant le passage du sang résiduel placentaire au nouveau-né. Outre ses bénéfices hématologiques, certains à court et moyen terme, cette transfusion de sang oxygéné améliore la stabilité hémodynamique du nouveau-né lors de cette période d'adaptation à la vie extra-utérine.

Il semble indispensable d'attendre l'instauration des premiers cycles respiratoires pour couper le cordon afin de respecter la physiologie du nouveau-né. Des méthodes alternatives comme la traite du cordon en cas d'urgence obstétricale ou de besoin de réanimation néonatale immédiate ont montré des effets bénéfiques similaires au clampage retardé.



**O. BECQUET**

Service de Réanimation néonatale,  
Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

Dans la plupart des maternités, le clampage du cordon est réalisé rapidement après la naissance. La fréquence des accouchements en milieu hospitalier, une prise en charge active du nouveau-né et la volonté de réduire la 3<sup>e</sup> phase de l'accouchement, c'est-à-dire la délivrance du placenta et le risque d'hémorragie *post-partum* associé, ont largement contribué à ce clampage plus précoce. Autrefois pourtant, le cordon ombilical n'était clampé qu'une fois que les battements des artères ombilicales avaient cessé.

La définition du clampage retardé du cordon n'est pas très stricte. Elle varie selon les études entre 30 s et 3 min après la naissance. Les travaux de ces dernières décennies montrent que le clampage retardé du cordon apporte de nombreux bénéfices aux nouveau-nés. Sa pratique doit donc être reconsidérée au sein de nos unités.

### ■ Clampage du cordon et physiologie néonatale

Le clampage retardé du cordon ombilical permet une transfusion de sang du placenta au nouveau-né d'autant plus importante que le délai de clampage est tardif. Chez le nouveau-né à terme,

le volume transfusé par le placenta peut atteindre 20 % du volume sanguin néonatal après un clampage retardé de 3 min [1, 2].

D'autres facteurs physiologiques interviennent dans la qualité de cette transfusion placentaire (*fig. 1*). Les contractions utérines sont un déterminant majeur du volume de sang transfusé à l'enfant. Elles permettent une augmentation de la pression dans la veine ombilicale, provoquant un gradient de pression qui favorise le flux sanguin du placenta à l'oreillette droite du nouveau-né.

Idéalement, le cordon n'est clampé qu'après installation des premiers cycles respiratoires, particulièrement lors des césariennes pendant lesquelles les contractions utérines ne peuvent pas jouer leur rôle facilitateur. En effet, la respiration spontanée et les pleurs créent une pression intrathoracique négative augmentant le gradient de pression entre les vaisseaux placentaires et l'oreillette droite du nouveau-né, facilitant ainsi la transfusion placentaire (*fig. 2*).

Enfin, la gravité semble également influencer la transfusion placentaire, au moins dans la première minute. En 2012, la Cochrane n'avait pas pu répondre à cette question en raison de l'absence

## Obstétrique

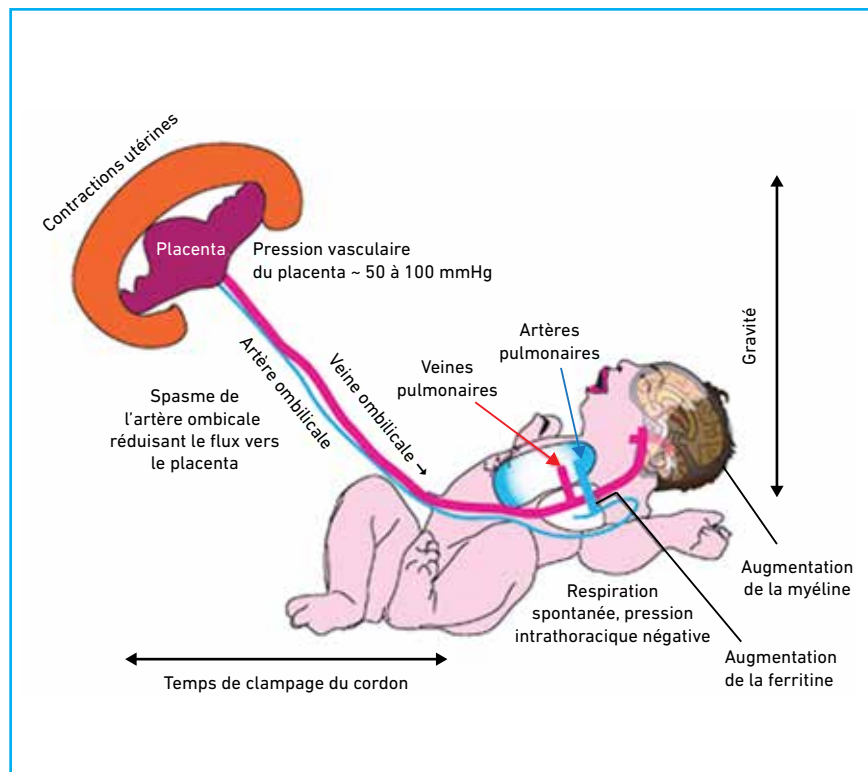


Fig. 1 : Facteurs associés au clampage tardif influençant la transfusion placentaire (d'après [3]).

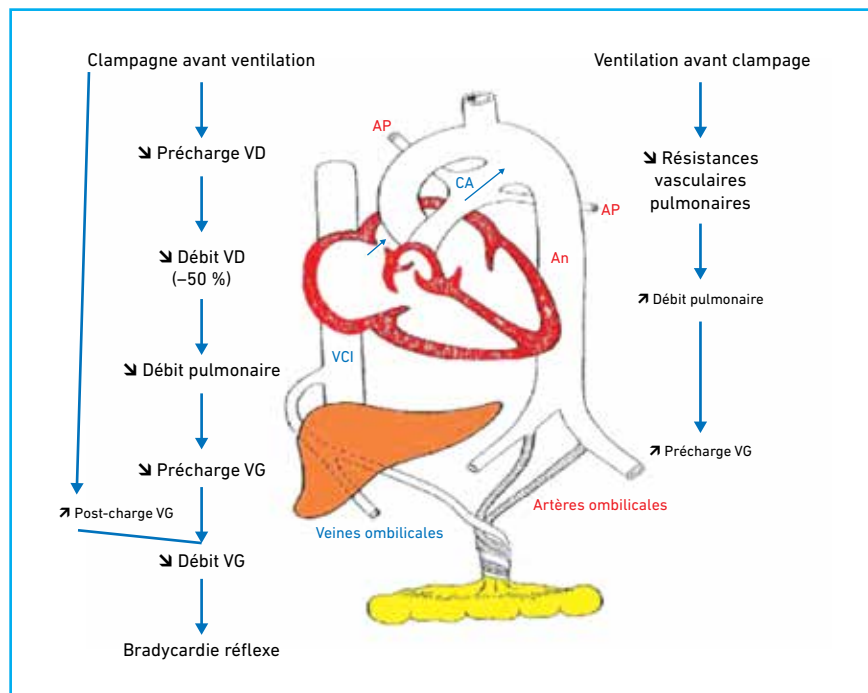


Fig. 2 : Clampage retardé du cordon et adaptation à la vie extra-utérine.

d'essais cliniques randomisés à ce sujet. Cependant, en 1969, Yao *et al.* avaient montré que le volume transfusé pouvait atteindre 35 mL/kg en 30 s si l'enfant était placé 40 cm en dessous du placenta, 35 mL/kg en 2 à 3 min si l'enfant était placé au niveau du placenta. Ce volume n'était plus que de 20 à 25 mL/kg en 3 à 5 min si l'enfant était placé 20 cm au-dessus du niveau placentaire. Aucune transfusion placentaire n'avait été observée lorsque l'enfant était placé à 40 cm au-dessus du niveau placentaire [4]. Et même si Vain *et al.* en 2014 [5] montrent qu'il n'y a pas d'effet de la gravité au bout de 2 min chez un enfant à terme né par voie basse, on peut penser qu'au moins durant la première minute, la position de l'enfant influence le volume transfusé.

### Les bénéfices du clampage retardé du cordon

#### 1. Bénéfices hématologiques

Le clampage retardé permettant une transfusion initiale de 10 à 30 mL/kg de sang diminue les besoins transfusionnels, et augmente de manière significative le taux d'hémoglobine et l'hématocrite à la naissance [6]. Si ce bénéfice transfusionnel est d'un très grand intérêt chez le nouveau-né prématuré et le nouveau-né malade hospitalisé, l'amélioration du statut en fer que procure également le clampage retardé concerne l'ensemble des nouveau-nés. En effet, l'anémie par déficit en fer est un problème majeur de santé publique. Si elle touche en moyenne 73 % des enfants de 6 à 9 mois dans les pays en voie de développement, elle atteint également à 6 mois 18 % des enfants de poids de naissance inférieur à 2 500 g allaités exclusivement.

Outre les effets connus de la carence martiale sur la croissance et la sensibilité aux infections, on sait que les enfants ayant une anémie précoce par carence martiale ont un développement

psychomoteur moins bon et peuvent garder des troubles du comportement jusqu'à l'adolescence. On sait également qu'avant même la survenue d'anémie, le déficit en fer des 6 premiers mois est responsable de moins bonnes performances psychomotrices et comportementales dans la petite enfance [7].

Parmi les facteurs qui influencent le statut en fer du nouveau-né (terme, poids de naissance, statut maternel en fer, hypoxie fœtale chronique, HTA maternelle...), le délai de clampage du cordon a une place essentielle. Des études de physiologie ont montré qu'un clampage retardé pouvait constituer un apport de fer jusqu'à 40-50 mg/kg, soit une augmentation de plus de 50 % du stock de fer néonatal du nouveau-né à terme bien portant, estimé à 75 mg/kg [1]. Les nombreuses études randomisées comparant le clampage retardé de 1 à 2 min au clampage précoce s'accordent à retrouver un meilleur statut en fer dans les mois qui suivent.

Le clampage retardé du cordon est donc une méthode simple et peu coûteuse qui participe à la prévention de la carence en fer de la première année de vie [8, 9]. L'OMS recommande cette pratique, particulièrement dans les pays en voie de développement.

## 2. Bénéfices hémodynamiques

Le nouveau-né prématuré présente une vulnérabilité circulatoire et hémodynamique, l'exposant aux hypotensions et à une moins bonne perfusion tissulaire. La transfusion placentaire permet un apport sanguin allant de 10 à 28 mL/kg pour les accouchements par voie basse et de 2 à 16 mL/kg pour les césariennes [10]. Ce volume de sang oxygéné supplémentaire améliore les tensions artérielles moyennes du nouveau-né et permet d'éviter le remplissage volémique ou le soutien inotrope. Le clampage retardé du cordon permet donc une meilleure stabilité hémodynamique initiale du nouveau-né [11].

## 3. Bénéfices neurologiques

De nombreuses études s'accordent à retrouver des bénéfices neurologiques au clampage retardé du cordon. Dans la plupart des cas, ces bénéfices se traduisent par la diminution des hémorragies intraventriculaires [6, 12], ce que l'on explique par la meilleure stabilité hémodynamique des nouveau-nés, et probablement par un débit sanguin des 24 premières heures plus important et plus stable dans la veine cave supérieure [11].

Lorsque le cordon n'est clampé qu'après l'installation des premiers cycles respiratoires, l'augmentation du débit sanguin pulmonaire qui en découle participe à l'augmentation de la précharge du ventricule gauche, à l'augmentation du débit sanguin cérébral et donc à l'amélioration de la perfusion cérébrale. Par ailleurs, dans des études animales, la transfusion autologue de sang de cordon riche en cellules souches ayant permis de diminuer les dommages cérébraux de l'encéphalopathie anoxo-ischémique a inspiré certains auteurs étudiant le potentiel neuroprotecteur du clampage retardé du cordon [13].

## 4. Autres bénéfices

En permettant une meilleure stabilité hémodynamique initiale et une meilleure perfusion tissulaire, le clampage retardé du cordon de 30 à 120 s réduit le risque de survenue d'entérococolite ulcéro-nécrosante chez le nouveau-né prématuré [6].

On retrouve également des bénéfices infectieux à la pratique du clampage retardé du cordon. Certaines études retrouvent une survenue moins fréquente d'infections tardives. Cet effet bénéfique pourrait être attribué au rôle immunitaire des cellules souches hémato-poïétiques dont la concentration est particulièrement élevée dans le sang de cordon.

## La pratique du clampage retardé du cordon présente-t-elle des risques ou effets secondaires ?

La 3<sup>e</sup> phase de l'accouchement, correspondant à la délivrance du placenta, est le moment où l'on peut craindre la survenue d'une hémorragie dont la morbidité et la mortalité sont encore élevées. Néanmoins, les études, et notamment une revue récente de la Cochrane, s'accordent à dire que le risque d'hémorragie de la délivrance n'est pas augmenté, et même que les pertes sanguines moyennes ne semblent pas plus importantes en cas de clampage retardé du cordon [6, 9].

En ce qui concerne les paramètres d'évaluation clinico-biologique du nouveau-né à la naissance, le clampage retardé ne modifie pas le pH au cordon, le score d'Apgar et la température initiale. De Paco *et al.* confirment cette analyse en montrant que le pH et les lactates ne sont pas modifiés de façon significative lorsque le prélèvement est effectué dans les 60 s [14]. De même, il n'a jamais été observé de signes de mauvaise tolérance hémodynamique de ce volume de sang supplémentaire, y compris chez les nouveau-nés présentant une cardiopathie congénitale [15].

Le clampage retardé augmentant le taux d'hémoglobine néonatale, il est de fait associé à un pic de bilirubine plus élevé. Dans la Cochrane portant sur les nouveau-nés à terme [9], plus d'enfants issus du groupe "clampage retardé" semblaient avoir nécessité un traitement par photothérapie. Cette différence n'avait pas été retrouvée dans les méta-analyses portant sur les nouveau-nés prématurés [6]. Il semble néanmoins prudent de surveiller la survenue d'ictère de manière régulière chez les enfants bénéficiant des techniques de transfusion placentaire. Par ailleurs, il n'a pas été observé non plus de polyglobulie symptomatique.

## Obstétrique

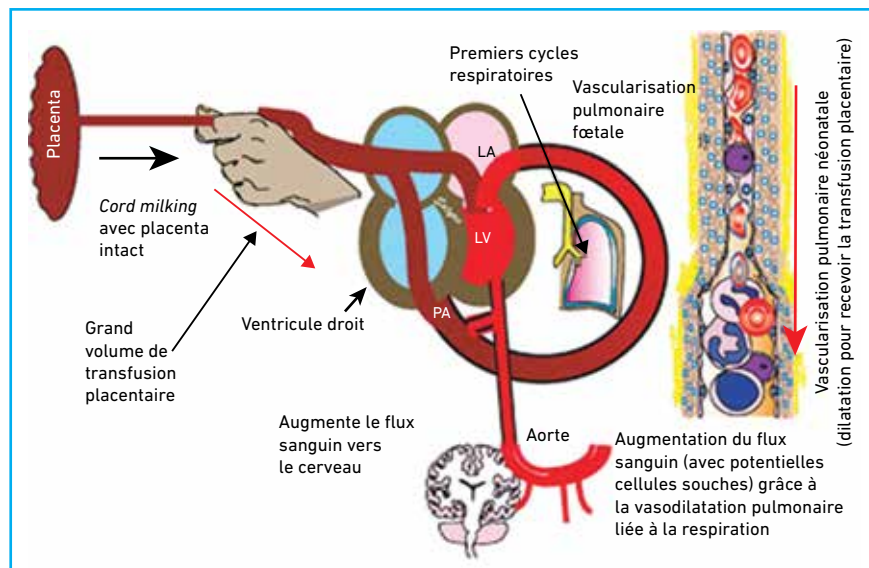


Fig. 3 : Cord milking avec cordon intact (d'après [3]).

### Le cord milking (traite du cordon)

Pour ne pas retarder les manœuvres de réanimation, la technique du *milking* ou de "traite" du cordon a été proposée comme alternative au clampage retardé (fig. 3). Elle apparaît comme une procédure intéressante, facile et sûre pouvant être à la fois pratiquée par une sage-femme, un obstétricien ou un pédiatre, avec des bénéfices comparables tant sur les plans hémodynamique, hématologique que neurologique au clampage retardé.

Cette technique se définit comme la traite du cordon vers l'ombilic sur 20 cm en 2 s, 2 à 5 fois avant clampage (plutôt 4 fois pour les enfants prématurés et 5 fois pour les nouveau-nés à terme). Le transfert de sang est alors actif et se fait dans un délai plus court que lors du clampage retardé.

Une variante de cette procédure, sous la forme d'un clampage immédiat à 30 cm de la base du cordon puis la traite de celui-ci par le néonatalogiste au cours de la prise en charge de l'enfant en salle de réanimation, a été proposée (fig. 4).

Certains auteurs ont comparé la traite après clampage *versus* la traite avant clampage. Aucune différence entre les 2 techniques sur le taux de transfusion du nouveau-né durant l'hospitalisation n'a été mise en évidence [16]. Néanmoins, dans cette alternative,

le clampage rapide du cordon ayant possiblement lieu avant l'établissement des premiers cycles respiratoires, les bénéfices hémodynamiques et neurologiques peuvent s'en trouver amoindris. Cette procédure alternative de *milking* semble intéressante en cas de difficultés obstétricales ou de besoin très rapide de réanimation.

### Conclusion

Les nombreux bénéfices hématologiques, hémodynamiques et neurologiques du clampage retardé du cordon ne sont maintenant plus à démontrer. Pour les nouveau-nés prématurés, un clampage retardé d'au moins 30 s à 1 min en laissant le nouveau-né à un niveau inférieur à celui du placenta (entre les jambes de la mère) est recommandé. Durant cette minute d'attente, la stimulation et le séchage de l'enfant permettant l'établissement des premiers cris et cycles respiratoires avant clampage est indispensable. Lors d'une naissance par césarienne, l'enfant peut être placé

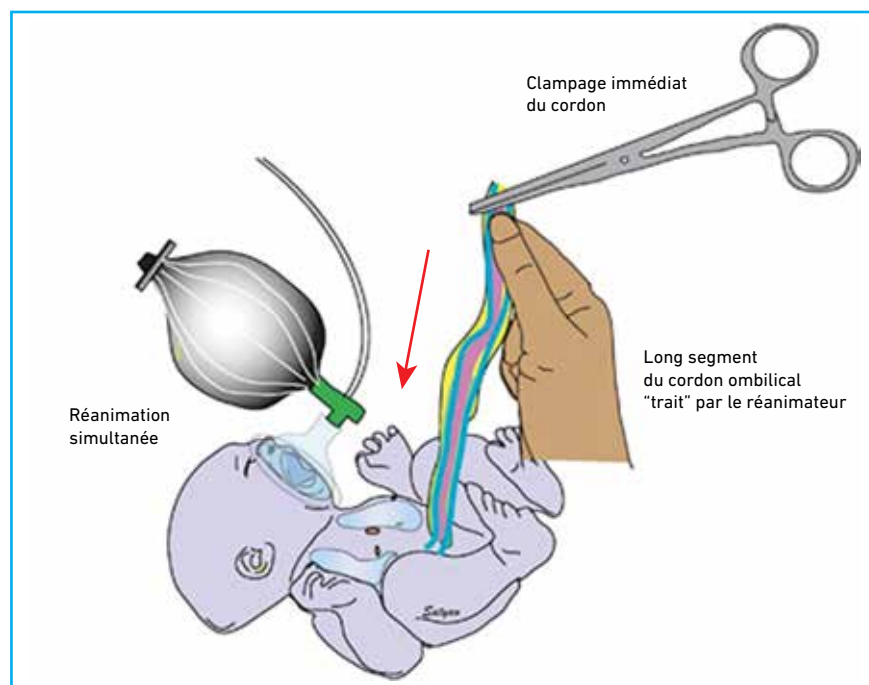


Fig. 4 : Cord milking après clampage immédiat (d'après [3]).

également entre les jambes de sa mère et éventuellement dans un sac stérile pour éviter l'hypothermie.

Si l'état de l'enfant ou les conditions obstétricales ne permettent pas d'attendre, la traite du cordon sur 20 cm, à une vitesse de 10 cm/s, au minimum 2 fois, peut être effectuée en salle de naissance, au bloc opératoire, ou par le pédiatre en salle de réanimation néonatale après clampage immédiat à une distance d'au moins 30 cm du placenta.

Pour les nouveau-nés à terme, l'avis du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) datant du 31 mai 2012 est d'encourager la pratique d'un clampage retardé d'au moins 1 min. On précisera que le délai permettant d'obtenir une transfusion placentaire complète lorsque le nouveau-né est placé en-dessous du niveau placentaire est plutôt de 3 min. Il n'y a donc aucune urgence à clamber le cordon ombilical chez un nouveau à terme bien portant et, à condition de pouvoir surveiller le risque d'ictère néonatal de manière adéquate, la généralisation des méthodes de transfusion placentaire, en particulier du clampage retardé du cordon, est donc à souhaiter.

## BIBLIOGRAPHIE

1. YAO AC, MOINIAN M, LIND J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet*, 1969;2:871-873.
2. FARRAR D, AIREY R, LAW GR. Mesuring placental transfusion for term births. *BJOG*, 2011;118:70-75.
3. KATHERIA AC, LAKSHMINRUSIMHA S, RABE H *et al.* Placental transfusion: a review. *J Perinatol*, 2017;37:105-111.
4. YAO AC, LIND J. Effect on gravity on placental transfusion. *Lancet*, 1969;2: 505-508.
5. VAIN NE, SATRAGNO DS, GORENSTEIN AN *et al.* Effect of gravity on volume of placental transfusion: a multicentre, randomized, non-inferiority trial. *Lancet*, 2014;384:235-240.
6. RABE H, DIAZ-ROSSELLO JL, DULEY L *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;15:CD003248.
7. BERGLUND SK, WESTRUP B, HÄGGLÖFF B *et al.* Effects on iron supplementation on LBW infants on cognition and behavior at 3 years. *Pediatrics*, 2013;131:47-55.
8. CHAPARRO CM. Timming of umbilical cord clamping: effect on iron endowment of the newborn and later iron status. *Nutr Rev*, 2011;69 suppl 1:S30-S36.
9. MCDONALD SJ, MIDDLETON P, DOWSWELL T *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;11:CD004074.
10. ALADANGADY N, MCHUGH S, AITCHISON TC *et al.* Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics*, 2006;117:93-98.
11. MEYER MP, MILDENHALL L. Delayed cord clamping and blood flow in the superior vena cava in preterm infants: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012;97:F484-F486.
12. MERCER JS, VOHR BR, MCGRATH MM *et al.* Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2006;117:1235-1242.
13. MEIER C, MIDDELANIS J, WASIELEWSKI B *et al.* Spastic paresis after perinatal brain damage in rats reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res*, 2006;59:244-249.
14. DE PACO C, FLORIDO J, GARRIDO MC *et al.* Umbilical cord blood acid-base and gas analysis after early versus delayed cord clamping in neonate at term. *Arch Gynecol Obstet*, 2011;283:1011-1014.
15. BACKES CH, HUANG H, CUA CL *et al.* Early versus delayed umbilical cord clamping in infants with congenital heart disease: a pilot, randomized, controlled trial. *J Perinatol*, 2015;35:826-831.
16. HOSONO S, MUGISHIMA H, TAKAHASHI S *et al.* One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at < 29 weeks of gestation: a retrospective study. *J Perinatol*, 2015;35:590-594.

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

## Thérapeutique

# Androcur : quels risques ?

**RÉSUMÉ :** L'acétate de cyprotérone (Androcur) est un progestatif à forte activité antiandrogène. Ses indications AMM sont les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.

Chez l'homme, c'est un traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate. Il est également indiqué pour réduire les pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.

Ses effets secondaires classiques sont bien connus, notamment le risque thromboembolique. Récemment, l'attention a été attirée sur le risque de méningiome sous cette molécule. Des recommandations ont été adressées aux prescripteurs par l'ANSM pour limiter les risques dans les indications de l'AMM. La prescription hors AMM est par contre à proscrire.



**B. GUILLOT**  
Département de Dermatologie,  
CHU de Montpellier.

**L'** Androcur (et ses génériques) est un progestatif, l'acétate de cyprotérone, qui a une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis de nombreuses années dans plusieurs indications.

Chez la femme, il est indiqué dans les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. C'est un traitement de première intention. Il est prescrit initialement à la dose de 50 mg/j du 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour du cycle associé à de l'éthinylestradiol. La dose d'entretien habituellement proposée est de 25 à 50 mg/j les 20 premiers jours du cycle, toujours associée à l'éthinylestradiol.

Chez l'homme, l'acétate de cyprotérone est un traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate (200 à 300 mg/j). Il est également indiqué à la dose de 100 mg/j pour réduire les pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psycho-

thérapeutique. Il est également prescrit hors AMM, notamment en dermatologie dans le traitement de l'acné et des alopecies androgénétiques ou alopecies féminines diffuses.

L'attention des prescripteurs a été attirée il y a déjà quelques années sur le risque de développement de méningiome sous acétate de cyprotérone et une étude de type exposé/non exposé toute récente vient de confirmer ce risque de manière claire. À cette occasion, il est apparu intéressant de faire le point sur les effets secondaires de cette molécule et de discuter du rapport bénéfice/risque dans son indication AMM chez la femme mais aussi lors de son usage hors AMM.

### Les risques "classiques" de l'acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone, de par son activité progestative et antiandrogène, est responsable de nombreux effets secondaires plus ou moins acceptables pour les patientes. Ces troubles peuvent

apparaître précocement et ne sont pas liés à la dose ni à la durée du traitement. Il peut s'agir de troubles gynécologiques comme des modifications des règles (règles irrégulières, *spotting*), d'une sensation de tension mammaire, de modifications de la libido mais aussi de troubles systémiques tels que des céphalées, des variations de poids ou des troubles de l'humeur (syndrome dépressif, agitation).

Lors d'une utilisation prolongée et à forte dose, notamment lors du traitement du cancer de la prostate, l'acétate de cyprotérone peut induire des effets systémiques sérieux. Ainsi, une ostéopénie induite, liée à l'activité antiandrogénique, peut-elle s'observer lors des traitements de longue durée et à forte dose. Il en est de même de la toxicité hépatique. Il peut s'agir d'hépatites toxiques [1], plus rarement de tumeurs hépatiques bénignes, voire exceptionnellement de tumeurs hépatiques malignes [2].

### ■ Les risques thromboemboliques

Ils ont été étudiés essentiellement dans le cadre de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone à faible dose (2 mg) en association à l'éthinylestradiol 25 µg. Une étude danoise publiée en 2012 [3] portant sur une cohorte de femmes suivies de 2001 à 2009 a montré que les femmes sous association éthinylestradiol 25 µg et acétate de cyprotérone 2 mg (Diane 35) avaient un risque d'événement thromboembolique veineux (ETV) multiplié par 4 par rapport aux femmes ne prenant aucun contraceptif oral. Le risque d'ETV est de 3,7 dans le groupe témoin alors qu'il est de 9 dans le groupe recevant de l'acétate de cyprotérone. Le risque relatif ajusté est de 4,10 (IC 95 % : 3,37-4,99).

Les données de pharmacovigilance françaises sur la période 1985 à 2015 font état de 347 cas d'ETV liés à la prise de Diane 35. Il s'agissait de 175 cas d'embolie pulmonaire, de 146 cas de thrombose veineuse profonde (pouvant toucher

les territoires cérébral, rétinien, cave, mésentérique, iliaque ou poplitée), 17 cas de thromboses veineuses superficielles et 9 cas de thromboses artérielles ou mixtes [4].

### ■ Les risques de méningiome

Les méningiomes sont les plus fréquentes des tumeurs cérébrales de l'adulte. L'incidence générale est de l'ordre de 8/100 000 personnes-années. Cependant, l'incidence augmente avec l'âge. Ils concernent préférentiellement les femmes avec un sex-ratio de 2/1. Les facteurs de risque les plus connus sont les radiations ionisantes et les facteurs hormonaux dont les hormones sexuelles féminines exogènes, en particulier les progestatifs.

La première description de méningiomes sous acétate de cyprotérone a été publiée en 2007 à propos d'une patiente transsexuelle traitée par éthinylestradiol et acétate de cyprotérone à forte dose [5]. Depuis, plusieurs petites séries de cas sont venues confirmer cette information et ont notamment attiré l'attention sur la régression possible du méningiome après arrêt de l'acétate de cyprotérone [6].

Des études épidémiologiques sont venues préciser l'importance de cette association et ses principales caractéristiques :

>>> Une étude de cohorte rétrospective espagnole [7] comparant l'incidence des méningiomes chez les patientes utilisant de fortes doses d'acétate de cyprotérone *versus* celles qui n'en utilisent pas montre une augmentation du risque de 11,4 (IC 95 % : 4,3-30,8) chez les utilisatrices de fortes doses d'acétate de cyprotérone.

>>> Une seconde étude de cohorte rétrospective financée par le laboratoire qui commercialise la molécule a été réalisée en 2012 en Grande-Bretagne [8]. Selon cette étude, il n'y aurait pas de

surrisque de méningiome sous acétate de cyprotérone chez les femmes mais seulement chez les hommes traités brièvement par forte dose pour cancer de la prostate. Cette étude présente plusieurs biais, notamment dans la sélection des groupes et des patients exposés ainsi que dans le mode de financement de l'étude.

>>> Une étude récente a été menée par l'Assurance Maladie en France à partir des données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) et du SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie) [9]. Il s'agissait d'une étude de cohorte de type exposé/non exposé qui s'est déroulée du 1<sup>er</sup> janvier 2007 au 31 décembre 2014. Au total, 411 163 patientes ont reçu au moins une dose d'acétate de cyprotérone pendant la période. Après ajustement sur les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude, l'analyse a porté sur 139 222 femmes ayant reçu plus de 3 000 mg d'acétate de cyprotérone en 6 mois comparées à 114 555 qui avaient reçu moins de 3 000 mg en 6 mois. Après ajustement sur l'âge, le risque relatif de méningiome dans la population recevant plus de 3 000 mg d'acétate de cyprotérone est de 6,8 (IC 95 % : 4,1-11,3). Chez les patientes ayant reçu plus de 60 000 mg d'acétate de cyprotérone, le risque relatif est de 22 (IC 95 % : 11,0-43,9). Cette étude portant sur un nombre très important de personnes/années (290 000 P/A) démontre de façon très claire le lien entre prise d'acétate de cyprotérone et méningiome. Le risque est d'autant plus important que la dose totale d'acétate de cyprotérone reçue par les patientes est élevée.

Ces études ont permis de mieux caractériser les méningiomes sous acétate de cyprotérone. Il peut s'agir de l'aggravation d'un méningiome connu ou, plus fréquemment, de l'apparition *de novo*. Il s'agit alors souvent de formes multiples, touchant la base du crâne. La régression après l'arrêt du traitement n'est pas exceptionnelle.

## Thérapeutique

### ■ Quelles alternatives ?

Si l'utilisation de l'acétate de cyprotérone dans ses indications AMM garde un rapport bénéfice/risque favorable, il n'en est pas de même dans les indications hors AMM, notamment dermatologiques, et en particulier dans l'acné et l'alopécie androgénétique ou alopécie féminine diffuse. L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), dans une lettre d'information datant d'octobre 2018, rappelle que *“les indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire”* [10].

Le Centre de Preuves en Dermatologie [11] a fait une revue systématique de la littérature sur la place de l'Androcur dans l'alopécie féminine diffuse qui montre que les deux études randomisées réalisées n'ont pas permis de montrer de supériorité de l'Androcur par rapport au placebo en première intention et qu'il n'y a aucune donnée en seconde ligne. Il conclut que les données disponibles ne plaident pas en faveur de l'utilisation d'Androcur en première ou seconde ligne dans l'alopécie féminine diffuse.

Dans ces conditions, il est légitime de rechercher des alternatives thérapeutiques dans ces situations cliniques à fort retentissement psycho-social.

Concernant l'acné, la spironolactone est largement utilisée, notamment aux États-Unis. Il existe peu d'études de fort niveau de preuve de son efficacité. Dans une étude rétrospective récente, l'équipe de Nantes [12] a publié de bons résultats dans l'acné résistante de la femme de plus de 20 ans. Dans cette étude, 70 patientes prenaient une dose quotidienne inférieure à 150 mg de spironolactone. À 6 mois, 71 % des femmes obtenaient une rémission de leur acné.

Une revue Cochrane datant de 2009 [13] rapporte les résultats de 2 études comparant 100 mg/j de spironolactone *versus* placebo prescrit dans l'acné ou l'hirsu-

tisme. Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet dans l'acné.

Une revue systématique plus récente portant sur le traitement de l'acné par spironolactone [14] donne les résultats de 10 essais contrôlés et 21 séries de cas. Les études ont un risque élevé de biais. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'études de bonne qualité mais :

– qu'il existe des preuves d'une supériorité de la spironolactone à dose supérieure ou égale à 200 mg/j *versus* placebo dans le contrôle des lésions inflammatoires ;

– qu'il n'existe pas de preuve d'une supériorité de la spironolactone à dose inférieure à 200 mg/j par rapport au placebo.

Dans l'alopécie féminine diffuse, la revue Cochrane [13] conclut que les études retenues sont en faveur d'une diminution de la pilosité sous spironolactone à 100 mg/j.

Dans les hyperpilosités non majeures qui ne rentrent pas dans l'indication de l'AMM, l'alternative la plus couramment utilisée reste l'usage du laser, notamment Nd:YAG ou laser diode. Cette approche thérapeutique recommandée par des *guidelines* européennes [15] est malheureu-

## POINTS FORTS

- Androcur ne doit plus être utilisé en dehors de l'AMM en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, notamment au cours de l'acné ou de l'alopécie féminine diffuse.
- Le risque de méningiome sous Androcur est multiplié par 7 chez les patientes traitées plus de 6 mois à la dose de 50 mg/j sur un cycle et par 20 au-delà de 5 ans.
- La prescription d'Androcur dans le cadre de l'AMM doit être précédée de la réalisation d'une IRM à la recherche d'un méningiome.
- Les alternatives à l'Androcur dans les indications hors AMM ont actuellement un niveau de preuve faible : il s'agit notamment de la spironolactone dont la dose optimale n'est pas déterminée actuellement afin d'obtenir le meilleur rapport efficacité/tolérance.

sement freinée par l'absence de prise en charge financière des patients pour cette pathologie qui, même si elle n'est pas majeure ou associée à une endocrinopathie, n'en reste pas moins affichante.

L'utilisation d'éflornithine utilisée seule en applications locales peut apporter un résultat modeste [16]. Dans un essai randomisé, ce produit semble pouvoir consolider le résultat obtenu par photo-épilation [17].

### ■ En pratique

Les recommandations de l'ANSM doivent être suivies avec attention compte tenu de la gravité des effets secondaires potentiels de l'acétate de cyprotérone à forte dose, notamment le risque de méningiome. Il convient donc de ne plus prescrire l'Androcur dans les indications hors AMM, notamment l'acné ou l'alopécie féminine diffuse, d'autant que la preuve d'efficacité n'est pas apportée. Le rapport bénéfice/risque devient donc clairement défavorable. Ces recommandations ne concernent pas le traitement de l'acné par très faibles doses d'acétate de cyprotérone telles qu'utilisées dans Diane 35.

Dans les indications de l'AMM, la prescription d'Androcur reste légitime sous réserve du respect des RCP du produit revues en 2011, notamment la pratique d'une IRM avant toute mise en route d'un traitement par Androcur et la contre-indication formelle de ce traitement chez les patientes présentant un méningiome. Les précautions rappelées par l'ANSM dans sa lettre aux professionnels de santé [10] doivent être respectées, à savoir :

- la prescription (indication et posologie) doit être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel et de l'évolution des symptômes ;
- la posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée ;
- les utilisations prolongées et à forte dose sont à proscrire (effet dose cumulé avec risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes traitées pour une durée de plus de 6 mois et par 20 au-delà de 5 ans de traitement à la dose de 50 mg/j sur un cycle).

La réalisation d'une IRM préthérapeutique est indispensable. Cet examen sera renouvelé à 5 ans puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.

En cas de découverte d'un méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement et un avis chirurgical demandé. Devant la régression possible après arrêt de l'Androcur, une attitude conservatrice et une surveillance peuvent parfois être proposées.

Devant le faible niveau de preuve des alternatives, il semble urgent de promouvoir des essais thérapeutiques de bonne qualité pour pouvoir proposer aux malades des traitements au rapport bénéfice/risque favorable.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BESSONE F, LUCENA MI, ROMA MG *et al.* Cyproterone acetate induces a wide spectrum of acute liver damage including corticosteroide-responsive hepatitis: report of 22 cases. *Liver Int*, 2016;36:302-310.
2. THOLE Z, MANSO G, SALGUEIRO E *et al.* Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int*, 2004;73:289-295.
3. LIDEGAARD Ø, NIELSEN LH, SKOVHUND CW *et al.* Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*, 2011;343:d6423.
4. <http://www.anism.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/Documents-visant-a-minimiser-le-risque-thrombolique>
5. GAZZERI R, GALARZA M, GAZZERI G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med*, 2007;357:2411-2412.
6. CEBULA H, PHAM TQ, BOYER P *et al.* Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochir*, 2010;152:1955-1956.
7. GIL M, OLIVA B, TIMONER J *et al.* Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based study. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72:965-968.
8. CEA-SORIANO L, BLENK T, WALLANDER MA *et al.* Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer Epidemiol*, 2012;36:198-205.
9. WEILL A, CADIER B, MEZZAROBBA M *et al.* Acétate de cyprotérone et méningiome. 35<sup>e</sup> Congrès de la Société Française d'Endocrinologie – Nancy, le 13 septembre 2018.
10. <http://anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-generique>
11. PHAM AD, GUILLOT B, BEYLOT-BARRY M *et al.* Place de l'Androcur dans le traitement de l'alopecie diffuse féminine. *Ann Dermatol Venerol*, 2019;146:311-312.
12. ISVY-JOUBERT A, NGUYEN JM, GAULTIER A *et al.* Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases. *Eur J Dermatol*, 2017;27:393-398.
13. BROWN J, FARQUHAR C, LEE O *et al.* Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;15:CD000194.
14. LAYTON AM, EADY EA, WHITEHOUSE H *et al.* Oral spironolactone for acne vulgaris in adult female: a hybrid systematic review. *Am J Clin Pathol*, 2017;18:169-191.
15. MARTIN KA, ANDERSON RR, CHANG RJ *et al.* Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women : an endocrine society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;103:1233-1257.
16. BALFOUR JA, MCCLELLAN K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol*, 2001;2:197-201.
17. VISSING AC, TAUDORF EH, HAAK CS *et al.* Adjuvant eflornithine to maintain IPL-induced hair reduction in women with facial hirsutism: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2016;30:314-319.

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



UN VÉRITABLE BIJOU D'INNOVATION  
CRÉÉ POUR TOUTES LES FEMMES

## LE PREMIER DIU\* NON HORMONAL SPHÉRIQUE ET À MÉMOIRE DE FORME



[www.iub-ballerine.fr](http://www.iub-ballerine.fr)

\* Dispositif Intra-Utérin

Les DIU sont destinés à toute femme en âge de procréer, non enceinte, désirant minimiser le risque de grossesse et dont l'examen gynécologique est normal. Le choix du DIU sera déterminé par le médecin en fonction des critères de risques, d'âges, de parité, de taille, de morphologie d'utérus. Pour une information complète, se reporter à la monographie du dictionnaire VIDAL.

Laboratoire CCD – 48, rue des Petites Écuries – 75010 PARIS – 01 44 94 14 95 – N° Vert : 0800 35 80 00 – [infomed@ccdlab.com](mailto:infomed@ccdlab.com) – [www.laboratoire-cdd.fr](http://www.laboratoire-cdd.fr)



Laboratoire C C D