

réalités

n° 204

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

**Traitements complémentaires et alternatifs non médicamenteux
dans l'endométriose**

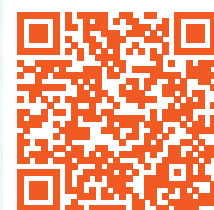
Les ménométrorragies fonctionnelles et la contraception hormonale

Aménorrhée primaire : bien la comprendre pour bien la traiter

Prise en charge des fibromes en périménopause

Insuffisance ovarienne et désir de grossesse

La mastectomie prophylactique



Et maintenant, Leeloo en continu...

NOUVEAU

Leeloo® Continu Gé

Lévonorgestrel 100 µg/Ethinylestradiol 20 µg

21
Comprimés
actifs
100 µg LNG/20 µg EE



Comprimés
placebos

CONTRACEPTION ORALE

La décision de prescrire Leeloo® Continu doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Leeloo® Continu en comparaison aux autres Contraceptifs Hormonaux Combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'utilisation de tout Contraceptif Hormonal Combiné (CHC) augmente le risque thrombo-embolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP Leeloo® Continu). Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre visiteur médical, en appelant le service d'information médicale au 0800 100 350, en écrivant à infomed.fr@theramex.com, ou sur le site www.ansm.sante.fr

Liste I. Remb. Séc. Soc. : 65 % - Agréé aux Collectivités.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



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. Monrozier,
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^e trimestre 2020

Sommaire

Septembre 2020

n° 204



CONTRACEPTION

4 Les ménoménorrhagies fonctionnelles et la contraception hormonale

P. Merviel, S. Bouée,
M. Le Guillou, A.-S. Jacamon,
S. Roche, N. Witwoet

ENDOMÉTRIOSE

28 Traitements complémentaires et alternatifs non médicamenteux dans l'endométriose

B.-F. Derreumaux

MÉNOPAUSE

12 Prise en charge des fibromes en périménopause

V. Bernard, C. Hocké

FERTILITÉ

36 Insuffisance ovarienne et désir de grossesse

J.-M. Antoine

CANCÉROLOGIE

18 La mastectomie prophylactique

M. Chaouat

GYNÉCOLOGIE

23 Aménorrhée primaire: bien la comprendre pour bien la traiter

C. Delcour

Un bulletin d'abonnement est en page 22.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova@shutterstock.com

Contraception

Les ménométrorragies fonctionnelles et la contraception hormonale

RÉSUMÉ : Les ménorragies correspondent à une augmentation en durée, en fréquence et en abondance des règles. Les métrorragies sont des saignements inter-menstruels. Les saignements utérins fonctionnels peuvent être secondaires à la prescription d'une contraception hormonale et la prescription ou l'adaptation d'une contraception hormonale peut constituer l'un de leurs traitements. Après avoir exclu une cause organique, on proposera le système intra-utérin (SIU) au lévonorgestrel, de l'acide tranexamique ou une contraception estroprogestative.



**P. MERVIEL, S. BOUÉE,
M. LE GUILLOU, A.-S. JACAMON,
S. ROCHE, N. WITWOET**
Service de Gynécologie-obstétrique
et Médecine de la reproduction,
CHU Brest, hôpital Morvan, BREST.

Les hémorragies génitales (AUB en anglais pour *Abnormal Uterine Bleeding*) représentent un motif très fréquent de consultation chez le gynécologue ou le généraliste, en urgence ou non. La prévalence des ménométrorragies est de 9-14 % des femmes [1], s'élevant à plus de 24 % après l'âge de 36 ans. Les causes peuvent varier en fonction de la période de la vie : adolescence, âge adulte, grossesse et ménopause. Dans cet article consacré à l'impact de la contraception hormonale sur les ménométrorragies, la grossesse et la ménopause en sont donc exclues.

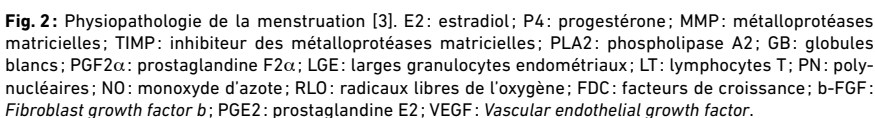
Les ménorragies (HMB en anglais pour *Heavy Menstrual Bleeding*) correspondent à une augmentation en durée (> 7 jours), en fréquence (intervalle < 21 jours) et en abondance des règles (> 80 mL, plus de 6 protections par jour). L'importance des règles est jugée sur le score de Higham, utilisant le PBAC (*Pictorial Blood Assessment Chart*) (fig. 1) [2]. Un score supérieur à 100 équivaut à des pertes sanguines > 80 mL, avec une sensibilité/spécificité de 80 %. L'hypertrophie endométriale, secondaire à une hyperestrogénie, peut être la cause des ménorragies. Il y a deux périodes dans la vie où existe une hyperestrogénie :

- avant 20 ans : absolue, avec ou sans anovulation et des cycles parfois irréguliers ;
- après 38 ans : absolue ou relative (insuffisance lutéale), avec des cycles parfois raccourcis.

Les métrorragies sont des saignements inter-menstruels. Elles se manifestent parfois sous forme de spottings (minimes traces de sang ± foncées), en lien avec une atrophie normo-estrogénique (ce qui la différencie de l'atrophie hypo-estrogénique qui ne saigne pas). Les métrorragies peuvent s'associer à des ménorragies, définissant le terme de ménométrorragies.

La menstruation normale est liée à plusieurs facteurs comme le développement régulier et harmonieux de l'endomètre sous l'influence des estrogènes puis de la progestérone, et aux facteurs d'hémostase locaux (plaquettes, fibrinogène, prostaglandines vasoconstrictrices (PGF2 α) ou vasodilatatrices (PGE2, PGI2) [3]. L'administration de progestérone inhibe la menstruation en se substituant à la sécrétion du corps jaune et par son action anti-inflammatoire. La figure 2 rapporte la physiopathologie des menstruations.

Fig. 1 : Score de Higham (PBAC) [2].



- Coagulopathie : 17 % des femmes avec ménorragies fonctionnelles ont un trouble constitutionnel de la coagulation (13 % de maladie de Willebrand);
- dysfonction Oulatoire : hyperestrogénie avec hypertrophie endométriale (cas du syndrome des ovaires polykystiques ou de la préménopause), immaturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire de l'adolescente, hyperprolactinémie suite à la prise de phénothiazines, d'antidépresseurs tricycliques, hypothyroïdie;
- Endomètre : hypertrophique avec hyperestrogénie, eutrophique ou atrophique avec hypoestrogénie;
- Iatrogène : traitements hormonaux ou arrêt de ceux-ci, endométrite avec DIU/SIU. La contraception hormonale fait partie des causes fonctionnelles iatrogènes;
- Non classées : malformations artérioveineuses, endométrite sans DIU/SIU (déséquilibre local en prostaglandines).

- contraception estroprogestative par inhibition hypothalamo-hypophysaire et atrophie endométriale. On note de 35 % à 77 % [5] de réduction du flux menstruel au bout de 12 mois de traitement ;
- SIU au lévonorgestrel par atrophie endométriale. La réduction du flux

Contraception

Recommandations AUB/HMG (ordre d'efficacité)					
	France/CNGOF 2010 [1]	Canada 2013 [12]	Finlande 2016 [13]	GB/NICE 2016 [14]	USA/ACOG 2013 [15]
COP	3	Réduction	Recommandé	2	2
Pg Ph lutéale 15-25	NA	Sans effet	Sans effet	Sans effet	3
Pg 5-25	4	Réduction	Recommandé	3	-
DMPA	NA	Réduction	Non recommandé	3	-
SIU Lng	1	Réduction	Recommandé	1	1
Ac tranexamique	2	Utilisable	Recommandé	2	2
AINS	5	Utilisable	Recommandé	2	3

Tableau 1 : Recommandations nationales et internationales pour les ménométrorragies fonctionnelles. 1 : plus efficace → 5 : moins efficace ; NA : non étudié ; COP : contraception estroprogestative ; Pg Ph lutéale : progestérone en phase lutéale ; Pg 5-25 : progestatif du 5^e au 25^e jour du cycle ; DMPA : acétate de médroxyprogestérone ; SIU Lng : système intra-utérin au lévonorgestrel ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

menstruel est de 86-97 % au bout de 6 à 12 mois de traitement [6, 7] ;

– progestatifs ± atrophians (lévonorgestrel, norprégnanes, norstéroïdes, acétate de médroxyprogestérone). Sous progestatif en phase lutéale, 22 % des femmes présentent une réduction du flux menstruel au bout de 6 mois [8], alors que sous norstéroïdes (acétate de noréthistérone du 5^e au 25^e jour du cycle), la proportion atteint 87 % au bout de 3 mois [9], avec seulement 22 % de continuation ;

– agonistes de la GnRH, aux nombreux effets secondaires. Leur prescription au-delà de 6 mois nécessite une *add-back* thérapie ;

– anti-inflammatoires non stéroïdiens (33 à 55 % d'efficacité [10], risques gastriques, allergie) ;

– acide tranexamique (34 à 59 % d'efficacité [11], avec peu de risque thrombotique du fait de son action antifibrinolytique, y compris chez des femmes avec facteurs de risque. Comme pour les AINS, il s'agit d'un traitement symptomatique qui ne peut être utilisé en préventif ou au long cours ;

– chirurgie conservatrice (endométréctomie) ou radicale (hystérectomie).

Plusieurs recommandations ont été produites par des sociétés savantes [1, 12-15]. Le **tableau 1** reprend par ordre d'efficacité les différents traitements des ménométrorragies fonctionnelles.

Contraception estroprogestative

Depuis la crise de 2013 sur les risques thromboemboliques des estroprogestatifs, il faut privilégier l'utilisation de pilules contenant du lévonorgestrel ou du norgestimate. Les schémas d'administration peuvent être continus, en particulier en cas d'endométriose, de symptômes cataméniaux, de métrorragies fonctionnelles ou par convenance. On démarrera la contraception estroprogestative au 1^{er}-2^e jour du cycle ou à n'importe quel moment du cycle (*quick start*). Dans ce cas-là, des métrorragies fonctionnelles peuvent survenir au cours de la première plaquette.

La contraception estroprogestative réduit les ménorragies fonctionnelles (NP1) [16]. La réduction des saignements

utérins est liée à une diminution des récepteurs endométriaux aux estrogènes et à une imprégnation prolongée aux progestatifs [17]. Deux études ont montré la diminution des ménorragies sous estroprogestatifs à 1 an :

– la première, égyptienne [18], utilisant une pilule avec 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel montrait une diminution de 35 % des pertes sanguines ;

– la seconde, canadienne [19], montrait une diminution de 68 % sous 20 µg d'éthinylestradiol et 1 mg d'acétate de noréthistérone.

Une autre étude [20] a été conduite avec l'anneau vaginal (Nuvaring®, MSD, Puteaux – France) montrant un résultat équivalent à 5 mg d'acétate de noréthistérone pendant 20 j, avec 69 vs 70 % de diminution des saignements après 3 mois et une meilleure tolérance du traitement avec l'anneau (77 % de continuation). Sous pilule Qlaira® (valérate d'estradiol et diénogest, Bayer Healthcare SAS, Loos – France), cette réduction atteint 60 % au bout de 7 mois de traitement [21]. Les hémorra-

Oedien®

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

œstrogène + dienogest

Bailleul
LABORATOIRES



Prise en
continu :
28 comprimés

DOUBLE
INDICATION⁽¹⁾

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

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

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

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

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

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

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

*Commercialisation de l'Erythromycine Bailleul en 1991.

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

Contraception

gies de privation sont absentes, du fait de leurs schémas d'administration, dans 20 % des cas sous Qlaira® (schéma 26 j de produit actif + 2 jours de placebo) et 30 % sous Zoely® (17β estradiol et acétate de noméggestrol, Theramex, Puteaux – France) (schéma 24 + 4) [22]. La dose d'estrogènes et de progestérone, la prise en continu ou non interviennent dans l'efficacité des estroprogestatifs sur les ménorragies (NP1) [1].

Les métrorragies fonctionnelles peuvent survenir au cours de toute contraception estroprogestative. Dans ce cas, il faut éliminer une cause organique (examen clinique, hCG, prélèvement vaginal et échographie). Il s'agit le plus souvent d'un surdosage en progestatif, provoquant une fragilité de l'endomètre qui saigne facilement, lors des contractions utérines physiologiques en particulier. En cas de persistance au-delà de 3 mois, il faudra changer de contraception, en augmentant la dose d'éthinylestradiol voire en ajoutant de faibles doses d'estrogènes, en modifiant le progestatif ou en proposant une voie extra-orale. Par contre, on ne proposera pas de pilule triphasique ou d'augmentation de la dose du progestatif.

Progestatifs

Le **tableau II** résume les différents progestatifs avec AMM "contraception". Ces progestatifs sont parfois associés à des spottings, cependant leur continuation au bout d'un an est de 68 % pour les microprogestatifs et de 84 % pour l'implant (OMS, 2005). Ils entraînent une aménorrhée chez 20 % des femmes (pilule au désogestrel). Une étude récente [23] a comparé une pilule à la drospirénone seule (progestatif de 4^e génération, dosé à 4 mg ; pilule Slinda®, Exeltis Santé, Sèvres – France) à un microprogestatif (désogestrel 0,075 mg). La proportion de femmes présentant des saignements anormaux a diminué de 69 % au cycle 2 et de 56 % au cycle 9 sous pilule à la drospirénone

Type	Nom commer	Progestatif	Dose (mg)	Indice Pearl
Faible dose	Cerazette®	Desogestrel	0,075	0,52 %
	Microval®	Lévonorgestrel	0,003	1
Injectable	Dépo-Provera®	MPA	150	0,3
Implant	Nexplanon®	Étonogestrel	68	0,06

Tableau II : Différents progestatifs avec autorisation de mise sur le marché (AMM) contraception. Nom commer : nom commercial ; MPA : acétate de médroxyprogestérone.

(vs 74 et 45 % sous désogestrel ; $p = 0,0001$ à chaque cycle au-delà du 7^e).

À côté de ces progestatifs existent des macroprogestatifs norpregnanes, souvent prescrits hors AMM dans un but contraceptif, en particulier après 40 ans. On y retrouve la chlormadinone (Lutéran®, Sanofi-Aventis, Gentilly – France, dérivé de la 17-hydroxyprogestérone), les norpregnanes noméggestrol (Lutényl®, Theramex, Puteaux – France) et proméggestone (Surgestone®, SERB, Paris – France). Depuis 2019, une mise en garde sur la prescription des macroprogestatifs concernant la survenue de méningiomes a été promulguée, car ces tumeurs expriment des récepteurs de la progestérone.

SIU au lévonorgestrel

Le SIU au lévonorgestrel a été montré efficace pour diminuer la quantité des saignements (96 % après 1 an) [24], bien toléré, d'un coût acceptable et augmentant la qualité de vie. Son action passe par une réduction des glandes endométriales et une réaction déciduale du stroma comparable à ce qui est observé en début de grossesse [25]. Les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone sont diminués et l'estradiol est transformé en estrone par l'activation de la 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 [26]. L'augmentation de l'IGFBP-1 diminue l'effet trophique de l'IGF-1 sur l'endomètre [27]. Enfin, le SIU au lévo-

norgestrel a un effet sur l'hémostase locale (augmentation de PAI-1 et 2) [28]. Le lévonorgestrel n'est pas métabolisé par l'endomètre aussi rapidement que la progestérone, ce qui explique son action plus uniforme et plus prononcée que la progestérone.

Dans les différentes recommandations (**tableau I**), le SIU au lévonorgestrel est cité comme le plus efficace et à prescrire en première intention. De plus, il semble très bien toléré, avec plus de 80 % de continuation à 1 an (OMS, 2005). La réduction du flux menstruel est en général effective au bout de 2 mois d'utilisation du Mirena® (Bayer Healthcare SAS, Loos – France) et reste stable ensuite. Néanmoins, les femmes porteuses d'un SIU au lévonorgestrel peuvent garder des saignements durant 3 à 6 mois, et certaines après 6 mois (20 % des femmes) [29]. Ces saignements persistants seraient liés à une fragilité vasculaire endométriale liée à l'exposition au progestatif et à la diminution des récepteurs stéroïdiens (entraînant une diminution de l'imprégnation estrogénique).

Goldthwaite [30] a publié une étude sur les différents types de SIU au lévonorgestrel. Trois SIU existent : à 52 mg de lévonorgestrel (Mirena®), à 19,5 mg (Kyleena®) et à 13,5 mg (Jaydess®). Cet auteur se base sur la classification WHO de Belsey [31] définissant l'aménorrhée (absence de saignement depuis 3 mois) et les différents types de saignements (sur 3 mois). Le saignement est dit peu

fréquent (oligoménorrhée) s'il existe 1 ou 2 épisodes, fréquent (polyménorrhée) lorsque plus de 5 saignements surviennent, prolongé (ménorrhagie) si les saignements durent plus de 14 jours, et irrégulier (spotting) si 3 à 5 épisodes de saignements et moins de 3 périodes de plus de 14 jours surviennent au cours des 3 mois.

La **figure 3** montre les différents types de saignements en fonction du SIU utilisé. En résumé, avec le SIU à 52 mg, 18 % des femmes sont en aménorrhée à 1 an et 36 % à 3 ans, 5 % présentent des ménorrhagies à 1 an et 2 % à 2 ans, et 42 % des métrorragies à 1 an et 38 % à 2 ans (dont 30 % peu fréquentes). Avec le SIU à 19,5 mg, 12 % sont en aménorrhée à 1 an (20 % à 3 ans), 6 % ont des ménorrhagies (4 % à 2 ans) et 47 % des métrorragies (43 % à 2 ans, dont 26 % peu fréquentes). Enfin, avec le SIU à 13,5 mg, l'aménor-

rhée est présente dans 6 % des cas à 1 an (11 % à 3 ans), les ménorrhagies dans 9 % à 1 an et 6 % à 2 ans, et les métrorragies

dans 50 % à 1 an, 47 % à 2 ans (dont 40 % peu fréquentes et irrégulières). L'introduction du SIU au lévonorgestrel

POINTS FORTS

- On ne parle de ménométrorragies fonctionnelles qu'après avoir éliminé une cause organique (PALM).
- Les causes des saignements utérins fonctionnels sont multiples : Coagulopathie, dysfonction Ovulatoire, anomalies Endométriales, causes Iatrogènes (dont la contraception hormonale) et les étiologies Non classées (COEIN).
- Le SIU au lévonorgestrel, l'acide tranexamique et la contraception estroprogestative sont les thérapeutiques les plus utilisées pour traiter les ménométrorragies fonctionnelles.
- Les macroprogestatifs sont efficaces mais présentent des effets secondaires ; les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne peuvent pas être utilisés au long cours.

**SIU LNG 52, 19,5 et 13,5 mg :
type de saignement (%)**

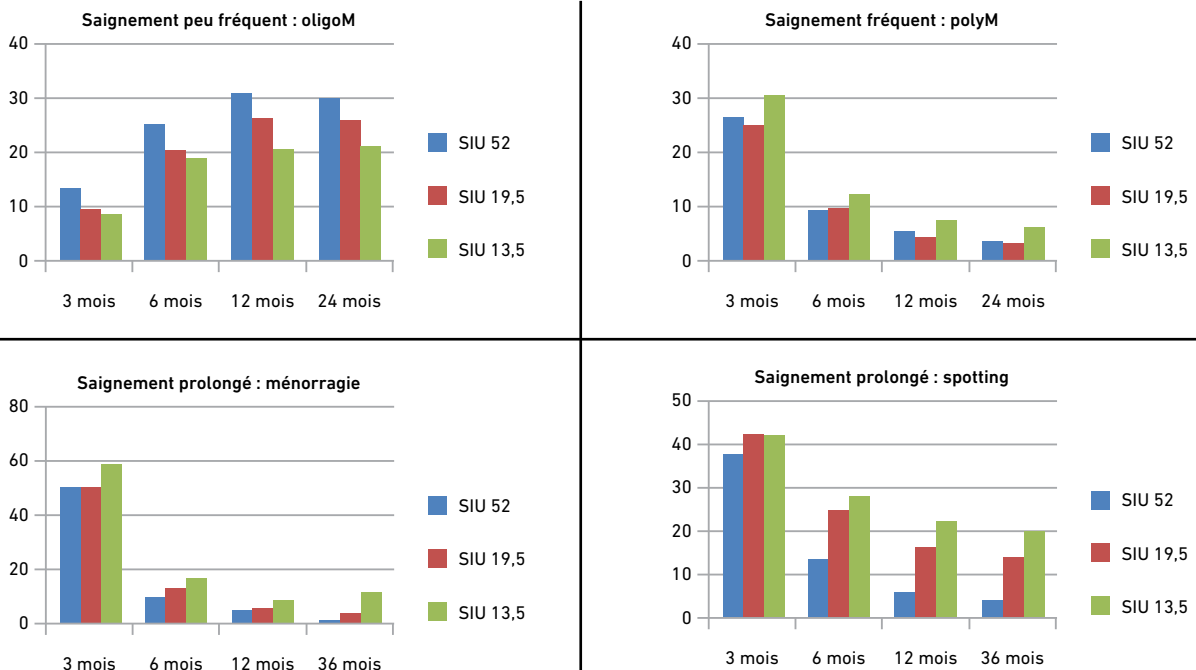


Fig. 3 : Étude de Goldthwaite [30] évaluant le type de saignement sous SIU. OligoM : oligoménorrhée ; polyM : polyménorrhée.

Contraception

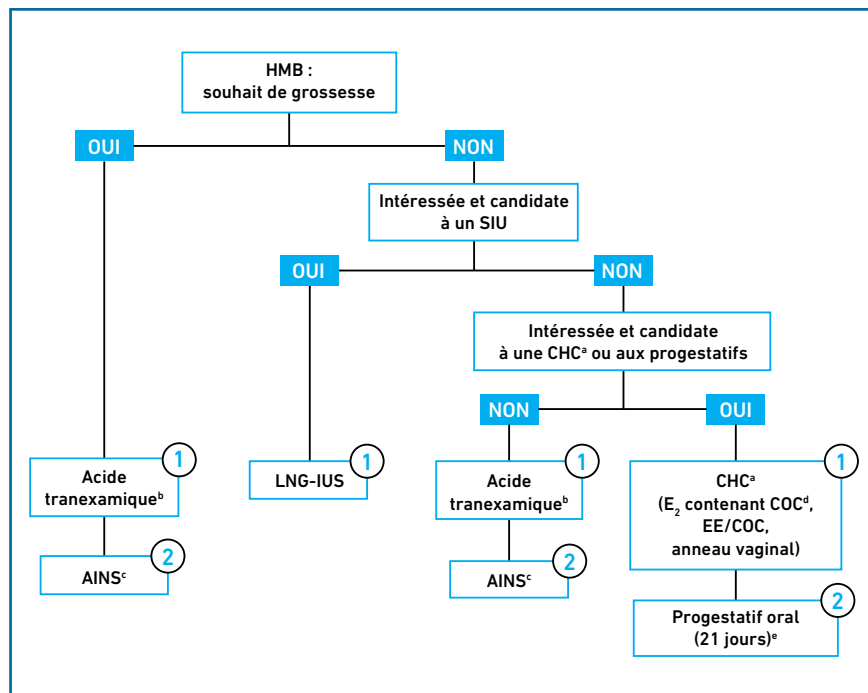


Fig. 4 : Algorithme de Bitzer [34]. ^a: attention aux contre-indications; ^b: non hormonal; ^c: choix si dysménorrhée associée; ^d: estroprogestatif avec valérate d'estradiol et diénogest; ^e: pas d'AMM en contraception; HMB: ménorragies; LNG-IUS: système intra-utérin au lévonorgestrel; AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; CHC: contraception hormonale combinée; E2: estradiol; EE: éthinylestradiol; COC: contraception orale combinée.

dans les recommandations a permis une diminution d'environ 40 % des hystérectomies en Italie, Finlande et Australie.

Comparé à l'endométréctomie, le SIU au lévonorgestrel donne des résultats équivalents en termes de réduction des saignements [6, 32], cependant la méta-analyse Cochrane [33] retrouve une supériorité de l'endométréctomie à 1 an. Le SIU au lévonorgestrel est moins efficace qu'une hystérectomie et, 10 ans après son utilisation, près de 50 % des femmes ont recours à un geste radical [33].

Bitzer [34] a proposé un algorithme pour la prise en charge des ménorragies fonctionnelles (fig. 4).

Conclusion

Les ménométrorragies fonctionnelles sont un motif fréquent de consultation. Leurs causes sont multiples, mais elles

peuvent être secondaires à la prescription d'une contraception hormonale et être prises en charge par la prescription ou l'adaptation d'une contraception hormonale. On éliminera en premier lieu une cause organique (grossesse, pathologie intracavitaire, adénomyose, cancer). Le SIU au lévonorgestrel, l'acide tranexamique et la contraception estroprogestative sont les thérapeutiques les plus utilisées pour traiter ces saignements utérins fonctionnels.

BIBLIOGRAPHIE

- MARRET H, FAUCONNIER A, CHABBERT-BUFFET N *et al.* Clinical practice guidelines on menorrhagia management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010;152:133-137.
- HIGHAM JM, O'BRIEN PM, SHAW RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990;97:734-739.

- MERVIEL P, BOUÉE S, RINCÉ C *et al.* Cycle menstruel. EMC - Gynécologie 2019; 0(0): 1-16 [Article 30-A-10]. Disponible sur www.em-consulte.com
- MUNRO MG, CRITCHLEY HO, FRASER IS *et al.* The FIGO classification of cause of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*, 2011;95:2204-2208.
- BRADLEY LD, GUEYE NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;214:31-44.
- KAUNITZ AM, BISSONNETTE F, MONTEIRO I *et al.* Levonorgestrel-releasing intra-uterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2010;116:625-632.
- MILSOM I, ANDERSSON K, ANDERSCH B *et al.* A Comparison of Flurbiprofen, Tranexamic Acid, and a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Contraceptive Device in the Treatment of Idiopathic Menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;164:879-883.
- LETHABY A, IRVINE GA, CAMERON IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;(1):CD 001016.
- MATTESON KA, RAHN DD, WHEELER 2ND TL *et al.* Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2013;121:632-643.
- LETHABY A, DUCKITT R, FARQUHAR C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;(1):CD000400.
- LETHABY A, FARQUHAR C, COOKE I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000;(4):CD000249.
- SINGH S, BEST C, DUNN S *et al.* Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018;40:e391-e415.
- www.kaypahoito.fi/web/kh/suositus-set/suositus?id=hoi50033. 2016.
- www.nice.org.uk/guidance/cg44/chapter/I-Guidance#choice. 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction – practice bulletin. *Obstet Gynecol*, 2013;122:176-185.
- AMAT L, BULACH A, LECLERCQ M *et al.* Additional non-contraceptive effects of contraception: CNGOF contraception guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:883-888.
- DINH A, SRIPARSET I, WILLIAMS AR *et al.* A review of the endometrial histologic

- effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception*, 2015;91:360-367.
18. SHAABAN MM, ZAKHERAH MS, EL-NASHAR SA *et al.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception*, 2011;83:48-54.
 19. ENDRIKAT J, SHAPIRO H, LUKKARI-LAX E *et al.* A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009;31:340-347.
 20. ABU-HASHIM H, ALSHERBINI W, BAZEED M. Contraceptive vaginal ring treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial with norethisterone. *Contraception*, 2012;85:246-252.
 21. FRASER IS, JENSEN J, SCHAEFERS M *et al.* Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest. *Contraception*, 2012;86:96-101.
 22. WESTHOFF C, KAUNITZ AM, KORVER T *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2012;119:989-999.
 23. PALACIOS S, COLLI E, REGIDOR PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet*, 2019;300:1805-1812.
 24. ANDERSSON K, ODLIND V, RYBO G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova-T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception*, 1994;49:56-72.
 25. SILVERBERG SG, HAUKKAMAA M, ARKO H *et al.* Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol*, 1986;5:235-241.
 26. BURTON KA, HENDERSON TA, HILLIER SG *et al.* Local levonorgestrel regulation of androgen receptor and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in human endometrium. *Hum Reprod*, 2003;18:2610-2617.
 27. PEKONEN F, NYMAN T, LAHTENMAKI P *et al.* Intrauterine progestin induces continuous Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-1 production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992;75:660-664.
 28. KOH SC, SINGH K. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on menstrual blood loss and the hemostatic, fibrinolytic/inhibition systems in women with menorrhagia. *J Thromb Haemost*, 2007;5:133-138.
 29. ABDEL-ALEEM H, D'ARCANGUES C, VOGELSONG K *et al.* Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;(2):CD 003449.
 30. GOLDTHWAITE LM, CREININ MD. Comparing bleeding patterns for the levonorgestrel 52 mg, 19.5 mg, and 13.5 mg intrauterine systems. *Contraception*, 2019;100:128-131.
 31. BELSEY EM, MACHIN D, D'ARCANGUES C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. *Contraception*, 1986;34:253-260.
 32. LETHABY A, COOKE I, REES M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005;(4):CD002126.
 33. MARJORIBANKS J, LETHABY A, FARQUHAR C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;2016(1):CD003855.
 34. BITZER J, HEIKINHEIMO O, NELSON A *et al.* Medical management of heavy menstrual bleeding: A comprehensive review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 2015;70:115-130.

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

I Ménopause

Prise en charge des fibromes en péri-ménopause

RÉSUMÉ : Les fibromes sont les tumeurs bénignes de l'utérus les plus fréquentes. Ils surviennent chez 50-60 % des femmes et entraînent une morbidité chez 30 % des patientes du fait de saignements anormaux, de douleur ou pesanteur pelvienne, et peuvent engendrer une infertilité ou des complications obstétricales.

Chez les patientes en péri-ménopause, la stratégie thérapeutique doit tenir compte de plusieurs facteurs que sont la sévérité des symptômes, la localisation des fibromes selon la classification FIGO, le volume des fibromes, le terrain médical et le souhait de la patiente de conserver ou non son utérus. Chez les femmes en péri-ménopause informées des alternatives et des risques de l'intervention, la prise en charge chirurgicale est le traitement le plus efficace des fibromes symptomatiques. L'embolisation des artères utérines et les traitements médicaux peuvent constituer des alternatives thérapeutiques séduisantes.



V. BERNARD, C. HOCKÉ

Service de Chirurgie gynécologique,
Gynécologie médicale
et Médecine de la reproduction,
Centre Aliénor d'Aquitaine,
CHU Pellegrin, BORDEAUX.

Les fibromes (également appelés léiomyomes ou myomes) sont les tumeurs bénignes de l'utérus les plus fréquentes [1]. Ce sont des tumeurs monoclonales développées aux dépens du muscle lisse utérin. Les fibromes surviennent chez 50-60 % des femmes et entraînent une morbidité chez 30 % des patientes du fait de saignements anormaux (pouvant conduire à l'anémie), de douleur ou pesanteur pelvienne. Ils peuvent engendrer une infertilité ou des complications obstétricales.

Parmi les facteurs de risque identifiés, l'âge de la patiente et l'origine ethnique (afro-américaine) semblent jouer un rôle important dans la survenue des fibromes. L'âge jeune à la ménarche est un facteur de risque de développer des fibromes, tandis que les grossesses semblent avoir un effet protecteur [2]. Certaines altérations génétiques ont été associées à la survenue de cette pathologie [3, 4]. Des associations ont également été décrites entre l'obésité, l'hyperten-

sion artérielle, la consommation d'alcool, de café et le risque de développer des fibromes (fig. 1).

Le diagnostic de fibrome est suspecté à l'examen clinique qui pourra révéler un utérus augmenté de taille ou une masse pelvienne. L'échographie pelvienne est

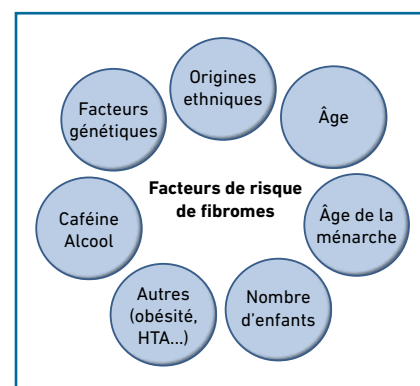


Fig. 1 : Les principaux facteurs de risque des fibromes incluent l'âge, l'origine ethnique, la ménarche précoce, la consommation de café et d'alcool, certains facteurs génétiques, l'obésité. La parité est un facteur protecteur. HTA : hypertension artérielle. D'après [2].

DÉSAGRÉMENTS DE LA PÉRIMÉNOPAUSE / MÉNOPAUSE*

Une seule gélule
pour rester
moi-même

NOUVEAU



Extraits Cytoplasmiques
Purifiés de Pollens



Séréllys®

ONE



Séréllys ONE : une seule gélule contre les désagréments de la périménopause et de la ménopause*.

Séréllys ONE est NON HORMONAL.

Une gélule végétale contient 320 mg de complexes PureCyTonin® (extraits cytoplasmiques purifiés de pollens).

*Les extraits de pollens contribuent au bien-être en périménopause et ménopause. Ils permettent notamment de réduire les bouffées de chaleur et la fatigue passagère. Ce produit n'est pas destiné aux femmes enceintes ni aux enfants. Tenir le produit hors de la portée des jeunes enfants. Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne peuvent être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. En cas d'allergies au pollen, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

En vente en pharmacies et parapharmacies. Boîte de 30 gélules. Code ACL 3665351000054. Plus d'informations : serelys.fr

Ménopause

alors l'examen de référence pour confirmer le diagnostic. La sonohystérographie ou l'hystérocopie diagnostique peuvent être utiles pour l'exploration des myomes sous-muqueux. L'hystérocopie diagnostique peut aussi permettre la réalisation de biopsies endométriales en cas d'hyperplasie endométriale associée. L'IRM pelvienne peut également apporter une aide à la réalisation d'une cartographie précise des fibromes et permettre de préciser leur rapport avec la cavité endométriale et la séreuse. Elle est indiquée en cas de fibromes multiples et de souhait de traitement conservateur.

La classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) décrit 8 types de fibromes selon leur localisation : les myomes sous-muqueux (0-1-2), les myomes intramuraux (3 et 4), les myomes sous-séreux (5-6-7) et une classe hybride, touchant à la fois l'endomètre et la séreuse [5] (**fig. 2**). La stratégie de prise en charge des patientes en péri-ménopause, qui sera détaillée dans la suite de l'article, doit tenir compte de plusieurs facteurs que sont la sévérité des symptômes (saignements, anémie, douleurs pelviennes), la localisation des fibromes selon la classification FIGO, le volume des fibromes, le terrain médical (contre-indications éventuelles) et le souhait de la patiente de conserver ou non son utérus.

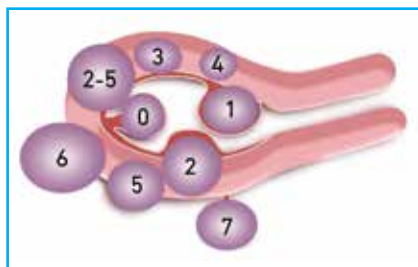


Fig. 2 : Classification FIGO des fibromes. Il existe 8 types de fibromes : 0 = intracavitaire pédiculé ; 1 = sous-muqueux, < 50 % de portion intramurale ; 2 = sous-muqueux, ≥ 50 % de portion intramurale ; 3 = contact avec l'endomètre, 100 % intramural ; 4 = intramural ; 5 = sous-séreux, ≥ 50 % intramural ; 6 = sous-séreux, < 50 % intramural ; 7 = sous-séreux, pédiculé ; 8 = autre (cervical...). Quand 2 chiffres sont donnés (par exemple, 2-5), le premier chiffre se réfère au rapport avec l'endomètre, le second au rapport avec la séreuse. D'après [5].

Les approches thérapeutiques classiques

En raison du faible nombre d'études randomisées prospectives comparant entre elles les différentes options thérapeutiques, il reste des incertitudes concernant la meilleure stratégie à adopter dans la prise en charge des fibromes [6].

1. Le traitement chirurgical

Chez les patientes péri-ménopausiques, la prise en charge des fibromes symptomatiques est classiquement chirurgicale. Après avoir informé la patiente des alternatives et des risques de l'intervention, l'hystérectomie est le traitement le plus efficace, associé à un fort taux de satisfaction. Lorsqu'elle est possible, la voie basse ou la cœlioscopie doit être préférée à la laparotomie [7].

Si la patiente en péri-ménopause souhaite conserver son utérus, la myomectomie est le traitement à privilégier. Chez les patientes présentant un myome sous-muqueux symptomatique, le traitement de première intention est la résection hystéroscopique. La patiente doit néanmoins être informée du risque de récurrence et de l'éventualité d'une seconde intervention [7]. En cas de myomes interstitiels et sous-séreux, la voie cœlioscopique est recommandée pour la réalisation des myomectomies de myomes uniques interstitiels et sous-séreux de diamètre < 8 cm. La myomectomie par laparotomie est recommandée pour les myomes multiples (> 3) ou mesurant > 9 cm. Dans les situations intermédiaires, l'évaluation est réalisée au cas par cas par le chirurgien [7].

2. Les alternatives à la chirurgie conventionnelle

Il existe différentes techniques destructrices alternatives à la chirurgie chez les patientes en péri-ménopause. L'embolisation des artères utérines est une technique de radiologie interventionnelle peu invasive qui a démontré

un effet bénéfique sur la qualité de vie des patientes identique à celui de la chirurgie [8]. Le taux de complications majeures est le même qu'après chirurgie mais l'embolisation est associée à un plus grand nombre de complications mineures (fièvre modérée, douleur, expulsion vaginale de fibromes). L'occlusion vaginale des artères utérines et la ligature cœlioscopique des artères utérines sont des alternatives possibles.

La destruction des fibromes peut également être proposée par ultrasons focalisés monitorés par IRM ou par échographie, mais ces techniques ne sont pas disponibles dans tous les centres [2].

Les stratégies thérapeutiques médicales

Chez les patientes en péri-ménopause avec lourdes comorbidités ou refusant la prise en charge chirurgicale, une alternative thérapeutique médicale doit être discutée.

1. Traitements symptomatiques des ménométrorragies

Les progestatifs *per os* (ex. : acétate de chlormadinone 10 mg/jour ou acétate de nomégestrol 5 mg/jour, *per os*, 12 jours/28 en phase lutéale ou 20 jours/28 si effet antigonadotrope souhaité) peuvent permettre de réduire les ménométrorragies en diminuant l'hyperplasie endométriale associée aux fibromes, mais ne diminuent pas la taille des fibromes. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est un autre traitement symptomatique des saignements liés aux fibromes (hors localisation sous-muqueuse). L'acide tranexamique a également démontré son efficacité dans la diminution des ménorragies [9].

2. Place des traitements médicamenteux en préopératoire

Les analogues de la GnRH ont démontré leur efficacité sur la diminution des

saignements et également sur la réduction de la taille des myomes en préopératoire [6]. En effet, la croissance des myomes est modulée par les hormones stéroïdiennes (estrogènes et progestérone) et celles-ci vont être abaissées lors du traitement par analogue de la GnRH. Ce traitement (ex. : leuproréline 3,75 mg ou triptoréline 3 mg : 1 inj/mois pendant 3 mois) a l'AMM en France pour une durée de 3 mois avant la chirurgie. Son utilisation plus prolongée n'est pas recommandée du fait des effets secondaires comme les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et l'impact osseux potentiel sur le long terme.

L'acétate d'ulipristal (UPA) est une autre alternative thérapeutique médicale. Appartenant à la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM), ce composé peut exercer un effet agoniste ou antagoniste sur les tissus cibles de la progestérone. Sur le plan moléculaire, il se fixe au récepteur de la progestérone et entraîne le recrutement de coactivateurs ou corépresseurs, afin de moduler l'activité transcriptionnelle du récepteur [10]. Les mécanismes d'action de l'UPA sur les fibromes seraient, d'une part, d'inhiber la prolifération cellulaire tumorale, d'autre part, d'induire la mort cellulaire et de réduire la matrice extracellulaire. Ce composé agirait également sur l'hypophyse en inhibant l'ovulation, mais il semblerait que le taux d'estradiol soit moins abaissé sous ce traitement qu'avec les analogues de la GnRH, ce qui conduirait à l'absence d'effets secondaires liés à la carence estrogénique [11]. Il est à noter que des modifications histologiques du tissu endométrial, bénignes et réversibles, ont été décrites sous ce traitement [12].

Des études randomisées contre placebo, de même que comparant l'efficacité de l'UPA à celle des analogues de la GnRH, ont démontré l'efficacité de ce traitement pour diminuer le volume des fibromes et la quantité de saignement dans la prise en charge préopératoire, à la dose de 5 mg/jour *per os* pendant 3 mois [11, 13].

AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR UPA	
● Contre-indication en cas de pathologie hépatique aiguë ou chronique active ● Réaliser un bilan hépatique → Contre-indication si transaminases > 2N	
PENDANT LE TRAITEMENT PAR UPA	
Traitement de 3 mois préopératoire	Bilan hépatique mensuel durant le traitement + 2 à 4 semaines après l'arrêt → Arrêt du traitement si transaminases > 3N
Traitement séquentiel de 4 cures	Bilan hépatique mensuel durant les 2 premières cures puis avant et après chaque cure → Arrêt du traitement si transaminases > 3N
À tout moment du traitement	Bilan hépatique à réaliser devant tout signe clinique évocateur d'hépatite (asthénie, nausées, vomissements, ictère, douleurs abdominales...) → Arrêt du traitement si transaminases > 3N

Tableau I : Précautions à respecter lors de la prescription d'un traitement par acétate d'ulipristal pour la prise en charge des fibromes.

L'Impact de ce traitement sur les myomectomies hystéroscopiques et laparoscopiques ultérieures a également été étudié dans une méta-analyse regroupant les données de 2 études prospectives et 4 études rétrospectives [14]. L'UPA ne semble pas augmenter la difficulté du geste hystéroscopique ou laparoscopique. Il augmenterait les chances de résection complète dans les myomectomies complexes [14].

3. Place des traitements médicamenteux sur le long terme

Comme déjà indiqué précédemment, les analogues de la GnRH n'ont pas leur place dans le traitement prolongé du fait d'effets secondaires induits par la carence estrogénique, et notamment le risque de déminéralisation osseuse en cas d'utilisation prolongée.

L'UPA peut en revanche être utilisé de manière prolongée, avec une séquence thérapeutique de 4 cures de 3 mois, à la dose de 5 mg/jour. Un intervalle libre de 8 semaines (2 menstruations) doit être respecté entre 2 cures [15]. Cette stratégie peut permettre de diminuer de manière durable la quantité de saignement et le volume des fibromes. À ce jour, il n'existe pas d'étude prospective

à long terme dont l'objectif principal est d'évaluer "l'épargne" en nombre de prises en charge chirurgicales au terme du traitement par UPA. Mais cette stratégie semble séduisante chez la femme péri-ménopausique ayant une contre-indication à la chirurgie ou ne souhaitant pas d'intervention chirurgicale. Certains auteurs proposent même de maintenir ce traitement durant 8 cures successives de 3 mois [16], mais l'AMM en France reste à ce jour limitée à 4 cures.

En 2018 ont été rapportés plusieurs cas d'événements hépatiques sévères à la suite d'un traitement par UPA, certaines patientes ayant dû avoir recours à une transplantation hépatique. Il existe donc des précautions à respecter absolument lors de la prescription d'un traitement par UPA, qui sont résumées dans le **tableau I**.

En pratique, quelle stratégie thérapeutique en cas de fibrome symptomatique chez la patiente en périménopause ?

Face à toutes ces alternatives thérapeutiques, la myomectomie hystéroscopique reste le traitement de première

Ménopause

POINTS FORTS

- La stratégie de prise en charge des fibromes des patientes en péri-ménopause dépend de plusieurs facteurs comme la sévérité des symptômes, le nombre et le volume des fibromes, leur localisation selon la classification FIGO, le terrain médical de la patiente et le souhait de celle-ci de conserver ou non son utérus.
- Chez les femmes en péri-ménopause informées des alternatives et des risques de l'intervention, l'hystérectomie est le traitement le plus efficace des myomes symptomatiques.
- La myomectomie hystéroscopique reste le traitement de première intention en cas de fibrome FIGO 0 ou 1 symptomatique. Si le fibrome est FIGO 1 et de taille supérieure à 3 cm ou avec anémie, un prétraitement médical par analogue de la GnRH ou acétate d'ulipristal doit être proposé avant la chirurgie.
- En cas de fibrome de type 2 ou 2-5 chez une patiente proche de la ménopause, un traitement médical par plusieurs cures d'acétate d'ulipristal est une alternative à la prise en charge chirurgicale, de même que les techniques radiologiques d'embolisation.

intention en cas de fibrome FIGO 0 ou 1 symptomatique. Si le fibrome est FIGO 1 et de taille supérieure à 3 cm ou avec anémie, un prétraitement médical par analogue de la GnRH ou UPA doit être proposé [17].

En cas de fibrome de type 2 ou 2-5 chez une patiente proche de la ménopause, il peut être proposé un traitement médicamenteux par plusieurs cures d'acétate d'ulipristal. Cela pourrait permettre de limiter le nombre d'hystérectomies, mais des études prospectives sur le long terme sont nécessaires afin de le démontrer [6, 17]. Les propositions interventionnelles principales sont l'hystérectomie si souhait d'un traitement radical, et l'embolisation si souhait de conserver l'utérus.

Une proposition d'algorithme de prise en charge est présentée dans la **figure 3**.

Conclusion

Les fibromes symptomatiques nécessitent un traitement chirurgical et/ou médical. Une prise en charge adaptée implique souvent une intervention chirurgicale telle qu'une hystérectomie ou une myomectomie. L'hystérectomie est en effet le traitement le plus efficace pour les fibromes, mais n'est pas réalisable chez toutes les patientes du fait de comorbidités ou parfois de refus de la chirurgie radicale par les patientes. Le choix thérapeutique est alors guidé par la taille, le nombre et l'emplacement des fibromes, ainsi que par l'expérience personnelle du praticien et l'équipement disponible. L'embolisation est un des traitements conservateurs possibles pour la patiente en péri-ménopause.

Les études concernant le traitement médical par UPA indiquent que son administration intermittente sur plusieurs cures pourrait être une autre alternative séduisante à la chirurgie chez les patientes avec fibromes sous-muqueux symptomatiques en péri-ménopause. Cette option thérapeutique nécessite

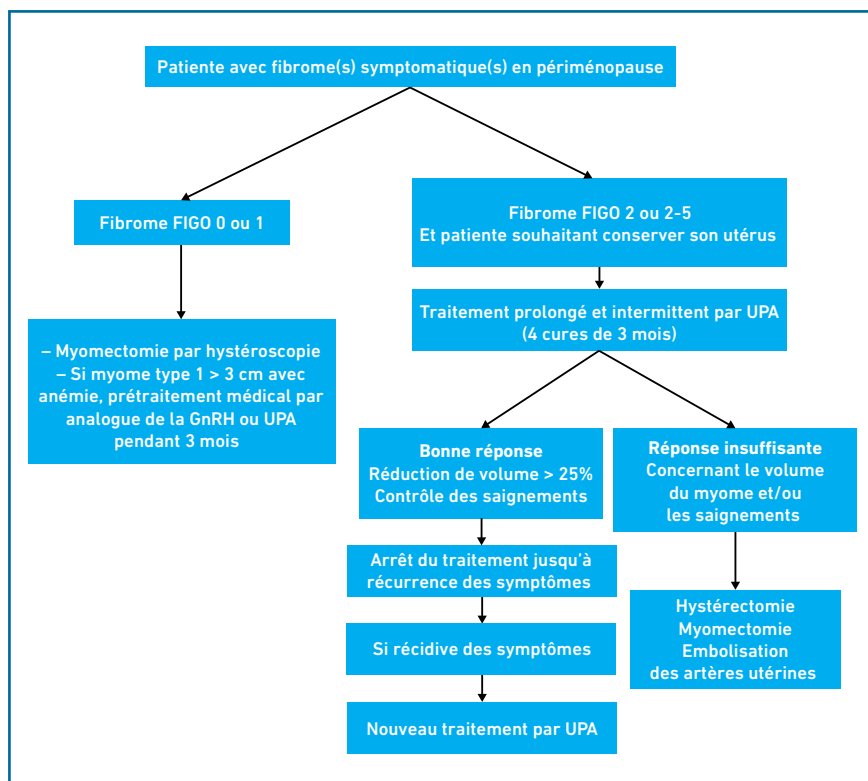


Fig. 3 : Proposition d'algorithme de prise en charge des fibromes symptomatiques chez la patiente en péri-ménopause. D'après [2].

d'être validée dans des études prospectives sur le long terme, afin de vérifier notamment son impact sur le nombre de prises en charge chirurgicales.

BIBLIOGRAPHIE

1. DONNEZ J, COURTOY GE, DOLMANS MM. Fibroid management in premenopausal women. *Climacteric*, 2019;22:27-33.
2. DONNEZ J, DOLMANS MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*, 2016;22:665-686.
3. MEHINE M, KAASINEN E, MÄKINEN N *et al.* Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med*, 2013;369:43-53.
4. STYER AK, RUEDA BR. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016;34:3-12.
5. MUNRO MG, CRITCHLEY HOD, BRODER MS *et al.*; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011;113:3-13.
6. STEWART EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med*, 2015;372:1646-1655.
7. CNGOF. [Update of myoma management: guidelines for clinical practice - text of the guidelines]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2011;40:953-961.
8. GUPTA JK, SINHA A, LUMSDEN MA *et al.* Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012:CD005073.
9. PÉREZ-LÓPEZ FR, ORNAT L, CEAUSU I *et al.* EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*, 2014;79:106-116.
10. CHABBERT-BUFFET N, ESBER N, BOUCHARD P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril*, 2014;102:630-639.
11. DONNEZ J, TOMASZEWSKI J, VÁZQUEZ F *et al.* Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*, 2012;366:421-432.
12. WHITAKER LHR, MURRAY AA, MATTHEWS R *et al.* Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2017;32:531-543.
13. DONNEZ J, TATARCHUK TF, BOUCHARD P *et al.* Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*, 2012;366:409-420.
14. FERRERO S, VELLONE VG, BARRA F *et al.* Ulipristal Acetate before Hysteroscopic and Laparoscopic Surgery for Uterine Myomas: Help or Hindrance? *Gynecol Obstet Invest*, 2019;84:313-325.
15. DONNEZ J, DONNEZ O, MATULE D *et al.* Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*, 2016;105:165-173.e4.
16. FAUSER BCJM, DONNEZ J, BOUCHARD P *et al.* Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PloS One*, 2017;12:e0173523.
17. DOLMANS MM, DONNEZ J, FELLAH L. Uterine fibroid management: Today and tomorrow. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019;45:1222-1229.

V. Bernard a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. C. Hocke a déclaré être consultant pour Gédéon-Richter.

I Cancérologie

La mastectomie prophylactique

RÉSUMÉ : Les mastectomies prophylactiques s'adressent essentiellement aux patientes porteuses de mutations génétiques entraînant un risque relatif important de développer un cancer du sein. La décision de la mastectomie, le type de mastectomie et le type de reconstruction dépendent de facteurs chirurgicaux, médicaux mais aussi de la décision subjective de la patiente et du chirurgien. La mastectomie est donc le plus souvent bilatérale (sauf en cas d'antécédent de mastectomie pour cancer), de même que la reconstruction. Dans ce contexte sans cancer actif et sans traitement adjuvant, la reconstruction immédiate est la règle et tout le panel des techniques de reconstruction est à la disposition du chirurgien plasticien.



M. CHAOUAT

Service de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le cancer du sein concerne à un moment de leur vie 8 à 10 % des femmes. Certaines mutations génétiques s'accompagnent d'un risque relatif élevé. Ce risque est autour de 60 à 70 % pour les femmes *BRCA1* ou *BRCA2* et de 35 % pour les mutations *PALB2* [1-3].

De nombreuses mutations génétiques plus rares (*PTEN*, *P53*...) augmentent le risque et la liste s'allonge régulièrement. Dans tous les cas, c'est l'oncogénéticien qui va pouvoir établir le profil de risque de la patiente vis-à-vis du cancer mammaire. Lorsque ce risque est élevé mais qu'il n'y a aucun signe de lésion tumorale dans le bilan radiologique, se présentent alors deux options théoriques :

- adopter une attitude attentiste avec surveillance armée : cette attitude n'empêche pas la survenue du cancer mais permet de le déceler au plus vite s'il survient ;
- réaliser une mastectomie préventive pour prévenir le cancer : dans ce cas, il s'agit d'un traitement statistique préventif de l'éventuelle survenue d'un cancer. Parfois, une chirurgie préventive d'ovariectomie peut aussi être discutée.

Paradoxe de cette chirurgie : alors que, dans la chirurgie des cancers, les traitements curatifs sont les plus conserva-

teurs possible, aucune chirurgie ciblée n'est envisageable dans le cadre de la mastectomie prophylactique car le risque de cancer est en tout point égal. La mastectomie prophylactique de réduction du risque a prouvé son efficacité mais laisse persister un risque de 1 à 5 % [4, 5]. Il y a différents types de mastectomies possibles avec un risque carcinologique résiduel croissant :

- mastectomie type Patey ;
- mastectomie avec conservation de l'étui cutané ;
- mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM, *fig. 1*).

Cela découle du fait que la mastectomie ne retire jamais toute la peau du sein. Il persiste toujours de la glande sous la peau et éventuellement sous la plaque aréolo-mamelonnaire qui n'a pas été retirée. Le choix entre ces trois types de mastectomie est donc un compromis entre l'importance des séquelles et l'acceptation du risque résiduel.

Nous sommes confrontés en consultation à deux situations cliniques chez ces femmes ayant un risque relatif élevé, le plus souvent porteuses d'une mutation génétique :



Fig. 1 : 3 types de mastectomie avec risque résiduel croissant de cancer du sein. Mastectomie type Patey (à gauche), mastectomie avec épargne cutanée (au centre) et mastectomie sous-cutanée (à droite) [6].

- La patiente n'a pas de cancer actif :
 - la patiente est indemne de cancer du sein ;
 - la patiente a un antécédent de traitement conservateur pour cancer du sein en rémission complète ayant déjà eu ou pas une reconstruction ;
 - la patiente a un antécédent de mastectomie pour cancer du sein en rémission complète ayant déjà eu ou pas une reconstruction.

- La patiente a un cancer mammaire actif nécessitant une chirurgie (dont l'indication en l'absence de mutation aurait pu être une tumorectomie). Dans ces cas, il est proposé une mastectomie bilatérale en un ou deux temps. La reconstruction doit tenir compte de son caractère bilatéral. Ce cas de figure souligne l'importance d'avoir les résultats des tests génétiques lorsqu'on suspecte une mutation chez une patiente ayant un cancer du sein, car parfois cela peut modifier à la fois l'indication (mastectomie ou tumorectomie), les techniques de reconstruction choisies et les procédures chirurgicales [7].

Quelle que soit la situation initiale, avec ses multiples cas de figure, la mastectomie bilatérale est l'option envisagée, qu'elle soit curative, préventive ou les deux en même temps, en adaptant ses modalités à chaque patiente et à chaque situation.

La démarche décisionnelle de mastectomie prophylactique chez une femme indemne de cancer est le plus souvent proposée par le thérapeute lors du dia-

gnostic de la mutation génétique. Elle peut être à l'initiative de la patiente qui a pu être très impactée par plusieurs cancers dans son environnement familial. Contrebalançant ce risque et l'anxiété qu'il génère, la patiente s'inquiète d'un geste chirurgical et de ses conséquences, c'est-à-dire du résultat. Interviennent dans cette dualité entre anxiété du risque du cancer et anxiété du résultat de multiples paramètres et intervenants : la patiente et sa psychologie, l'importance du risque de cancer, l'explication du chirurgien plasticien concernant les possibilités de reconstruction (le plus souvent immédiate), la peur d'être opérée et des risques opératoires, l'impact sur l'image du corps, la féminité, la sexualité,

des paramètres socioculturels, l'influence familiale, du conjoint, des amis (**fig. 2**)...

Une fois la mastectomie prophylactique décidée, se pose donc la question du type de mastectomie qui tient compte du choix de la patiente du compromis risque résiduel vs séquelles plus importantes. Il dépend aussi du volume initial et du degré de ptôse et du choix du type de reconstruction. Dans le cas particulier où un seul sein doit être opéré, l'autre sein ayant déjà eu une mastectomie avec une éventuelle reconstruction, cela influencera le type de mastectomie et de reconstruction dans le but d'une meilleure symétrie.

Différentes situations cliniques se présentent :

>>> Dans le cas où la patiente présente une hypertrophie mammaire avec ptôse ou une ptôse mammaire pure, l'aréole est trop basse et l'étui cutané trop important. Cela nécessite donc une résection de peau et une ascension de l'aréole. Il s'agirait alors de réaliser l'équivalent d'une réduction mammaire par une plastie en T (par

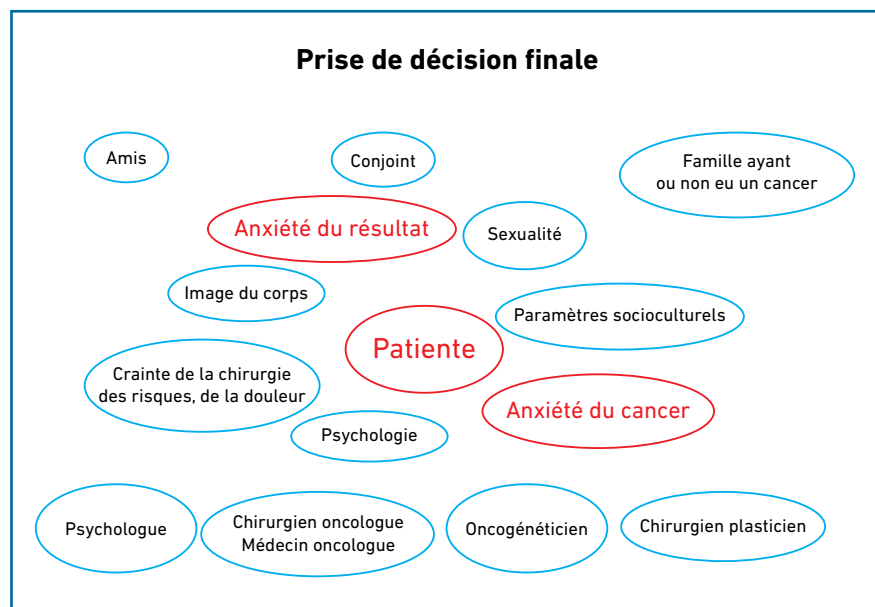


Fig. 2 : Paramètres et intervenants qui influencent la patiente dans sa décision ou son acceptation d'une mastectomie prophylactique.

Cancérologie

exemple) mais en réséquant également la glande mammaire. Dans ce contexte, le lambeau porte-mamelon ainsi que les lambeaux cutanés seraient fragilisés avec un risque majeur de nécrose. Par conséquent, le plus souvent dans cette situation, le risque de nécrose impose une mastectomie de type Patey avec sacrifice de la PAM et d'une partie de la peau mammaire. La particularité de cette chirurgie réalisée sur des seins ne présentant aucune tumeur autorise cependant à utiliser une technique en deux temps pour permettre de garder la PAM et la peau nécessaire. Il s'agit dans un premier temps de faire une forte réduction mammaire classique en T. Trois à six mois après ce geste peut être réalisée la mastectomie avec conservation de la PAM et de l'étui cutané par une petite voie d'abord le plus souvent associée à une reconstruction immédiate [8].

>>> Dans les autres cas, la conservation de la PAM dépend essentiellement de la décision de la patiente après explication des différentes options. Souvent les patientes ont un avis très précis : soit de diminution maximum du risque, soit de préservation maximum du sein, ce qui guide la décision. La décision du type de mastectomie doit être prise concomitamment avec le type de reconstruction envisagée. La reconstruction immédiate est la règle car c'est souvent le meilleur moment pour la réaliser : elle n'est pas contre-indiquée du fait de l'absence de pathologie mammaire patente et elle permet de limiter le caractère mutilant de cette intervention préventive. C'est souvent la reconstruction immédiate qui fait accepter la mastectomie. Cependant, la reconstruction immédiate n'est jamais une obligation. La technique de reconstruction mammaire peut faire appel à toutes les techniques de reconstruction : prothèse mammaire, lambeau pédiculé ou libre, lipofilling.

Ce choix dépend de multiples facteurs : la corpulence de la patiente, la taille des seins préopératoire, l'objectif de

taille et de forme des seins reconstruits, l'acceptation ou pas de prothèses mammaires, la durée totale de la reconstruction et le nombre de temps opératoires, l'existence ou pas de zones donneuses de lambeau, de zones donneuses de graisse, la recherche d'une opération légère ou l'acceptation d'une intervention plus lourde, l'acceptation ou pas de cicatrices supplémentaires, l'existence d'une contre-indication médicale à l'une ou l'autre des interventions. Au final, à l'éclairage des explications et des propositions du chirurgien, la patiente prendra une décision. Il serait très complexe de vouloir faire un arbre décisionnel à partir de tous ces critères car la décision reste au final la confrontation de deux subjectivités, celle du chirurgien et celle de la patiente.

Les quelques cas cliniques suivants permettent de présenter plusieurs situations et choix thérapeutiques différents :

>>> **Cas clinique n° 1 :** patiente de 33 ans porteuse d'une mutation *BRCA1*. Les

seins sont de petite taille non ptosés. Décision de mastectomie sous-cutanée et de reconstruction par lipofilling. La reconstruction par lipofilling a pour avantage une reconstruction autologue sans prothèse, l'absence de chirurgie lourde et l'absence de cicatrice supplémentaire. Elle a montré dans les différentes études son innocuité concernant le risque de cancer post-procédure [9-11].

Elle présente comme inconvénient la nécessité de 4 à 8 interventions en moyenne pour une reconstruction mammaire complète et la difficulté à trouver suffisamment de zones donneuses chez des femmes minces pour une reconstruction bilatérale (fig. 3).

>>> **Cas clinique n° 2 :** patiente de 44 ans porteuse d'une mutation *BRCA2*. Antécédent de carcinome canalaire *in situ* à droite traitée par radiothérapie et tumorectomie. Décision de mastectomie prophylactique avec sacrifice des PAM par décision de la patiente. Peu de zones donneuses pour lambeau ou

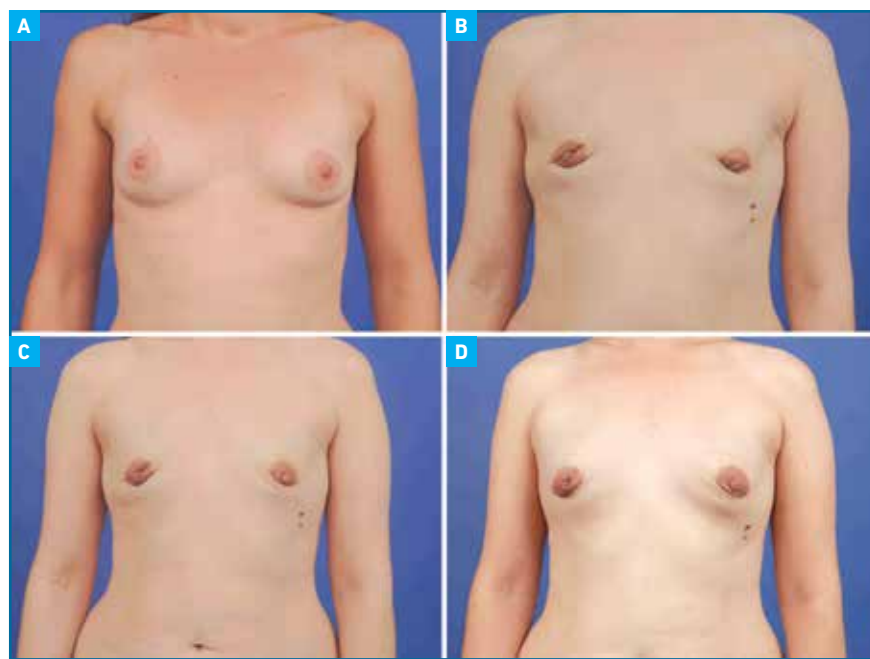


Fig. 3 : Mastectomie sous-cutanée préventive chez une patiente ayant une mutation *BRCA1*. **A :** avant la mastectomie ; **B :** après la mastectomie + premier temps de lipofilling ; **C :** après le deuxième temps ; **D :** après le troisième temps.

POINTS FORTS

- La mastectomie prophylactique est le plus souvent associée à une reconstruction immédiate.
- La conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire, quand elle est possible, est un avantage pour la reconstruction mais augmente légèrement le risque de cancer résiduel.
- Toutes les méthodes de reconstruction sont théoriquement possibles car il n'y a pas de cancer actif ni de traitement adjuvant.
- Chacune des options possibles doit être le fruit d'une décision conjointe médecin-patiente.

graisse. Décision de reconstruction par prothèses mammaires. Les prothèses mammaires ont pour avantage de redonner immédiatement un volume

mammaire satisfaisant au prix d'une intervention d'une durée et d'une lourdeur modérées (**fig. 4**). Certains préconisent l'utilisation dans ce

type d'indications de matrices dermiques acellulaires permettant d'obtenir une meilleure couverture des implants dans ces reconstructions immédiates par prothèses. Cela reste néanmoins controversé du fait des complications rapportées de cette technique [12, 13].

>>> Cas clinique n° 3 : patiente de 50 ans ayant un antécédent de carcinome mammaire gauche avec mastectomie. Découverte quelques années après une mutation *BRCA2*. Décision d'une mastectomie droite prophylactique avec reconstruction immédiate par DIEP (*Deep Inferior Epigastric Perforator*) bilatéral. Le choix a été très orienté par la demande de la patiente qui souhaitait cette intervention, qui était également une très bonne indication chez elle par rapport à sa morphologie. On remarque que la reconstruction à droite est plus volumineuse et nécessitera une retouche chirurgicale (**fig. 5**).

Conclusion

La mastectomie prophylactique est liée aux progrès de la génétique et est donc amenée à augmenter. Ces progrès ont pour revers de catégoriser comme malades des patientes non malades et qui ne l'auraient peut-être jamais été. Se pose le problème de la limite. À quel risque relatif doit-on proposer une mastectomie prophylactique ?

Ce type de mastectomie bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate, sans contraintes carcinologiques ni traitement adjuvant, ouvre un champ de possibilités très large pour la reconstruction. Il faut disposer de toutes les techniques pour choisir la plus adaptée à la morphologie de la patiente, aux possibilités chirurgicales et à la balance bénéfice-risque. Le choix final sera toujours celui de la patiente, lié à sa psychologie, à ses attentes et à sa subjectivité auquel se rajoutera la subjectivité du chirurgien.

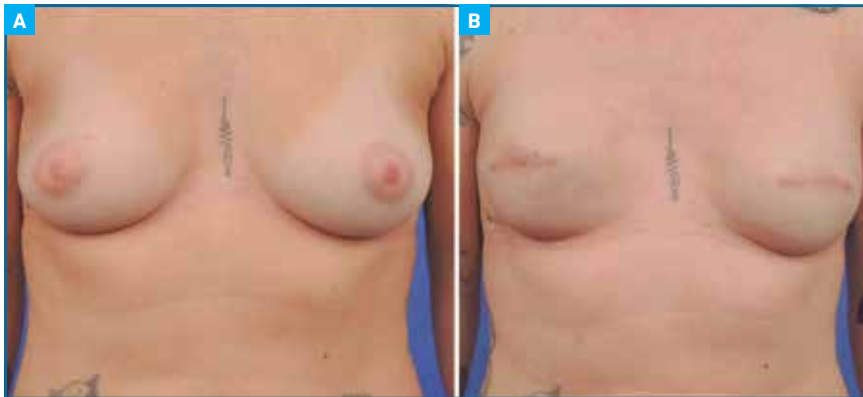


Fig. 4 : Mastectomie avec résection des PAM et reconstruction immédiate par prothèses mammaires chez une patiente ayant une mutation *BRCA2*. **A :** avant la mastectomie ; **B :** après la mastectomie et reconstruction par prothèses mammaires.



Fig. 5 : Mastectomie radicale droite et reconstruction mammaire immédiate par double DIEP chez une patiente porteuse d'une mutation *BRCA2* ayant un antécédent de mastectomie gauche.

Cancérologie

BIBLIOGRAPHIE

1. CHEN S, PARMIGIANI G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol*, 2007;25:1329-1333.
2. ANTONIOU A, PHAROAH PD, NAROD S *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 2003;72:1117-1130.
3. KUCHENBAECKER KB, HOPPER JL, BARNES DR. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*, 2017; 317:2402-2416.
4. REBBECK TR, FRIEBEL T, LYNCH HT *et al.* Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*, 2004;22:1055-1062.
5. LOSTUMBO L, CARBINE NE, WALLACE J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010:CD002748.
6. BLERET V, CUSUMANO P, DEZFOULIAN B *et al.* [Bilateral prophylactic mastectomy for women at very high risk for breast cancer: beyond the technique]. *Rev Med Liege*, 2011;66:250-253.
7. YADAV S, JINNA S, PEREIRA-RODRIGUES O *et al.* Impact of preoperative *BRCA1/2* testing on surgical decision making in patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast J*, 2018;24:541-548.
8. TONDU T, THIESSEN F, TJALMA WA. Prophylactic Bilateral Nipple sparing Mastectomy and a Staged Breast Reconstruction Technique: Preliminary Results. *Breast Cancer (Auckl)*, 2016;10:185-189.
9. HO QUOC C, DIAS LPN, BRAGHIROLI OFM *et al.* Oncological Safety of Lipofilling in Healthy *BRCA* Carriers After Bilateral Prophylactic Mastectomy: A Case Series. *Eur J Breast Health*, 2019;15:217-221.
10. WAKED K, COLLE J, DOORNAERT M *et al.* Systematic review: The oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. *Breast*, 2017;31: 128-136.
11. WAZIR U, EL HAGE CHEHADE H, HEADON H *et al.* Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. *Anticancer Res*, 2016;36: 4521-4528.
12. CHANDARANA M, HARRIES S; National Braxton. Audit Study Group. Multicentre study of prepectoral breast reconstruction using acellular dermal matrix. *BJS Open*, 2020;4:71-77.
13. LEE JS, KIM JS, LEE JH *et al.* Prepectoral breast reconstruction with complete implant coverage using double-crossed acellular dermal matrix. *Gland Surg*, 2019;8:748-757.

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

réalités

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

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

Médecin: ☐ 1 an: 35 € ☐ 2 ans: 60 €

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

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

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

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:



Gynécologie

Aménorrhée primaire : bien la comprendre pour bien la traiter

RÉSUMÉ : L'aménorrhée primaire correspond à l'absence de ménarche après l'âge de 16 ans ou après l'âge de 13 ans si l'aménorrhée s'accompagne d'un impubérisme [1]. Il s'agit davantage d'un symptôme que d'une pathologie à part entière, puisqu'elle peut être révélatrice d'hypogonadisme de cause centrale ou périphérique, d'anomalie de développement utérin, d'obstruction locale empêchant l'écoulement du flux menstruel ou de pathologies hormonales et non hormonales diverses [2]. L'exploration minutieuse et méthodique de cette aménorrhée est ainsi nécessaire pour en définir la cause et ensuite proposer une prise en charge adaptée.



C. DELCOUR
Service de Chirurgie
gynécologie-obstétrique,
Hôpital Robert Debré, PARIS.

La puberté : généralités

La puberté correspond à l'ensemble des phénomènes qui permettent la transition de l'enfant vers le statut d'adulte et ainsi l'acquisition des capacités de reproduction. On note une grande hétérogénéité interindividuelle concernant l'âge d'apparition de la puberté et de la ménarche, et les facteurs déterminant l'âge de la puberté demeurent inconnus [3, 4].

Chez la fille, la puberté débute par l'apparition d'un bourgeon mammaire, en moyenne vers l'âge de 11 ans (avec un âge qui est estimé normal entre 8 et 13 ans) [5]. Puis la puberté progresse jusqu'à l'apparition des premières règles (ou ménarche) qui signe l'aboutissement du phénomène. La progression de la puberté peut être évaluée grâce à la stadification de Tanner (*fig. 1*) et les règles surviennent généralement 2 ans à 2 ans ½ après les premiers signes de puberté. L'âge moyen de la ménarche en France est estimé à 12,8 ans, et l'âge normal pour l'apparition des règles est compris entre 10 et 16 ans [6].

L'aménorrhée primaire est ainsi définie par l'absence de ménarche à l'âge de

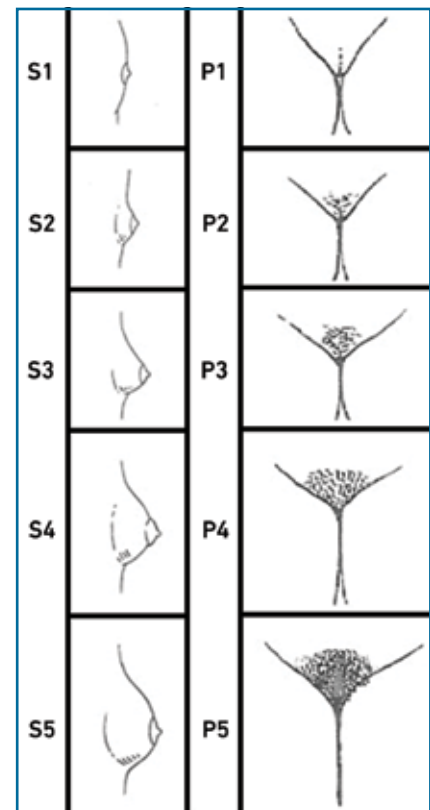


Fig. 1 : Stadification de Tanner pour l'évolution de la puberté. S permet la stadification du développement mammaire ; P permet la stadification de la pilosité pubienne ; 1 correspond au stade prépubère ; 5 correspond au stade adulte.

Gynécologie

16 ans ou bien par l'absence de ménarche associée à l'absence de signe de démarrage pubertaire chez une jeune fille de plus de 13 ans. L'absence de ménarche, ou aménorrhée primaire, n'est pas toujours associée à une mauvaise évolution de la puberté et peut également être liée à de nombreux autres facteurs que nous allons détailler ci-après.

Quand et comment explorer une aménorrhée primaire ?

La démarche diagnostique devant une aménorrhée primaire est différente selon que celle-ci est accompagnée d'un impubérisme ou non. L'âge à partir duquel les explorations sont justifiées, les étiologies possibles et la prise en charge thérapeutique seront en effet différents selon que la puberté s'est déroulée normalement ou non.

1. Aménorrhée primaire avec impubérisme (fig. 2A)

L'enquête étiologique est justifiée en cas d'aménorrhée primaire avec un impubérisme après l'âge de **13 ans**. Cette enquête étiologique correspondra à celle d'un retard pubertaire et comportera ainsi en premier lieu une exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec une dosage de l'estradiol, de la FSH et de la LH [7].

Avec les résultats de ce premier bilan, il sera possible de distinguer deux grands cadres étiologiques :

- hypogonadisme central, c'est-à-dire d'origine hypothalamique ou hypophysaire. Dans ce cas, le bilan retrouve un estradiol inférieur à 20 pg/mL associé à des gonadotrophines FSH et LH normales ou basses ;
- hypogonadisme périphérique, c'est-à-dire d'origine ovarienne. Dans ce cas, le bilan retrouve également un estradiol inférieur à 20 pg/mL mais cette fois associé à des gonadotrophines élevées (supérieures à 25 UI/L), signe du bon fonctionnement de l'axe

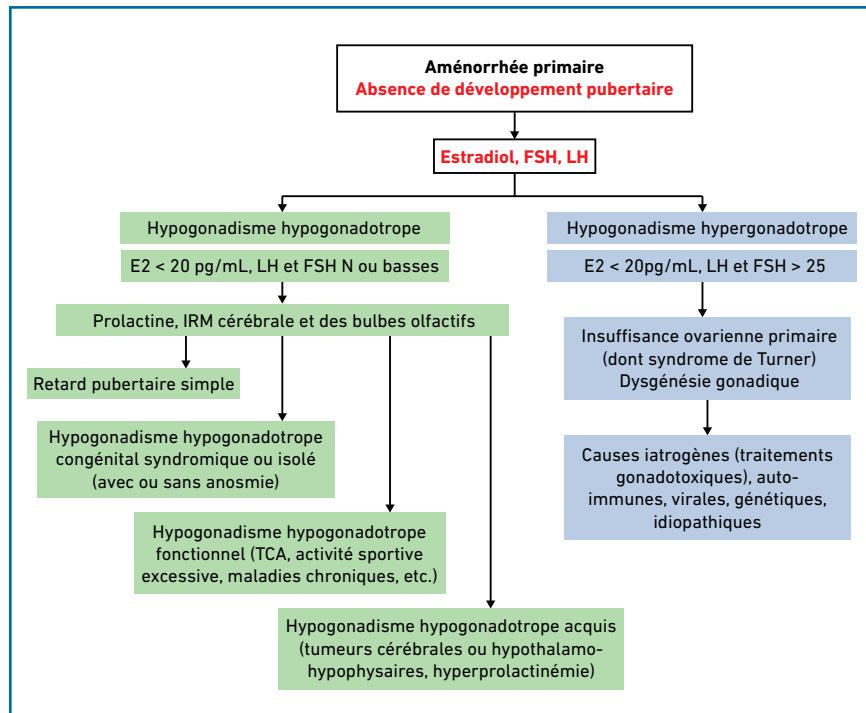


Fig. 2A : Aménorrhée primaire avec impubérisme.

hypothalamo-hypophysaire en réponse à cet estradiol bas.

Cette première étape de différenciation des causes centrales et périphériques est indispensable pour orienter la suite des explorations et permettre la prescription d'examens ciblés et adaptés.

2. Aménorrhée primaire avec puberté engagée et/ou terminée (fig. 2B)

L'enquête étiologique est justifiée en cas d'aménorrhée primaire sans impubérisme après l'âge de **16 ans**. Cette enquête étiologique comportera également en premier lieu une exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec un dosage de l'estradiol, de la FSH et de la LH.

En fonction des résultats de ce bilan, il sera cette fois-ci possible de distinguer trois grands cadres étiologiques :

- hypogonadisme central, c'est-à-dire d'origine hypothalamique ou hypophysaire (estradiol inférieur à 20 pg/mL

associé à des gonadotrophines FSH et LH normales ou basses) ;

- hypogonadisme périphérique, c'est-à-dire d'origine ovarienne (estradiol inférieur à 20 pg/mL et gonadotrophines supérieures à 25 UI/L) ;

– absence d'hypogonadisme = bilan normal, c'est-à-dire que l'estradiol est supérieur à 20 pg/mL et les gonadotrophines sont inférieures à 25 UI/L.

Quelles sont les étiologies des aménorrhées primaires ?

Une fois les trois grands cadres étiologiques définis, les explorations seront complétées de manière ciblée pour définir l'étiologie de l'aménorrhée primaire.

1. Hypogonadisme central

En cas d'hypogonadisme central, le bilan complémentaire comportera au minimum une IRM cérébrale et des bulbes olfactifs, et un dosage de la prolactine. Il pourra également être com-

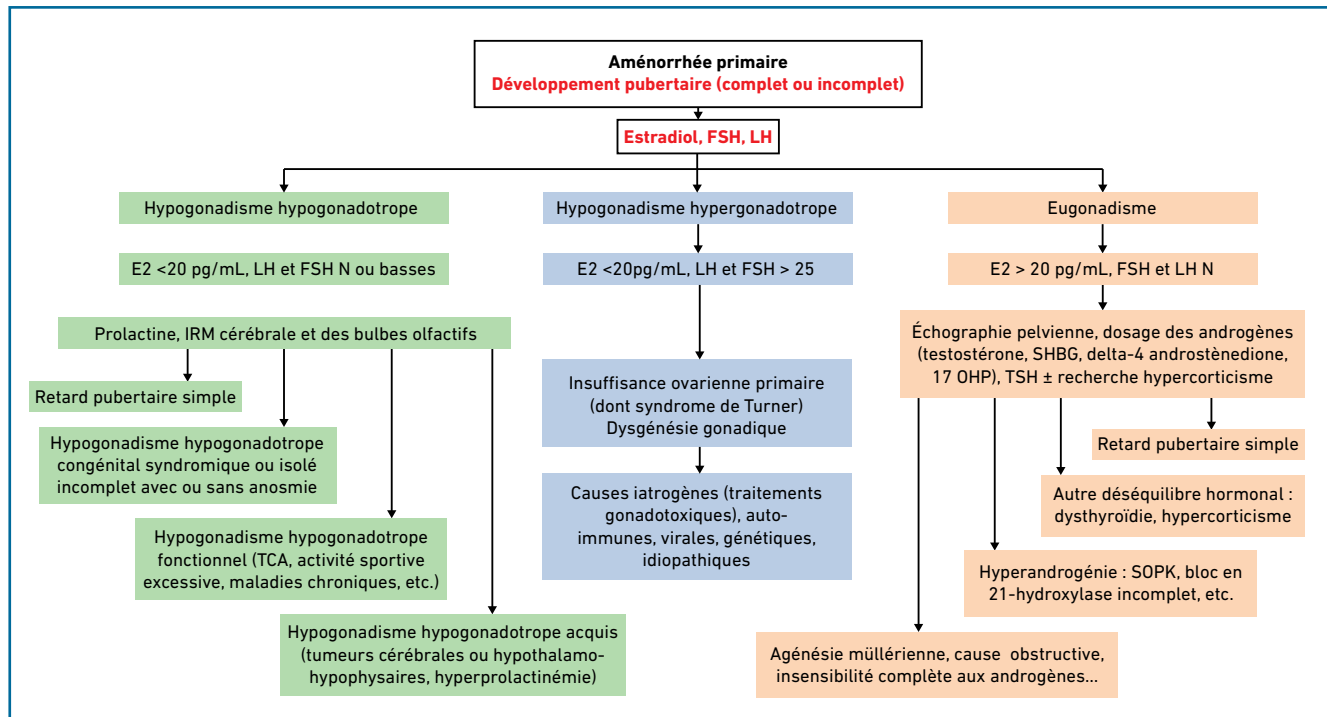


Fig. 2B : Aménorrhée primaire avec puberté engagée et/ou terminée.

plété par un bilan hormonal de tous les autres axes hypophysaires (somatotrope, thyroïdienne, corticotrope) en fonction de points d'appel cliniques et d'un bilan biologique à la recherche d'arguments en faveur de pathologies chroniques pouvant être responsables de dénutrition (pathologies rénales, hépatiques, hématologiques et malabsorption notamment).

Ces examens permettront de distinguer différentes étiologies [8] :

- hypogonadisme hypogonadotrope acquis : tumeurs cérébrales, hypothalamiques ou hypophysaires, hyperprolactinémie, etc. ;
- hypogonadisme hypogonadotrope congénital [9] : syndromique ou isolé, complet ou incomplet, sans ou avec anosmie (syndrome de Kallmann-de Morsier). Dans ce cas, une exploration génétique est justifiée (non détaillée ici) ;
- hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel [10] : dans ce cas, l'IRM cérébrale est normale et le contexte est évocateur (troubles du comportement alimentaire, activité sportive excessive, maladie

chronique avec IMC bas voire dénutrition, etc.). Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion et la présence d'une pathologie chronique, avec dénutrition par exemple, ne doit pas faire négliger la possibilité d'une cause cérébrale sous-jacente, rendant l'IRM toujours indispensable ;

- retard pubertaire simple [11] : dans ce cas, le contexte est également souvent évocateur avec une puberté tardive chez d'autres membres de la famille (parents, fratrie), sans contexte évocateur d'hypogonadisme fonctionnel, avec IRM cérébrale normale. Il s'agit également d'un diagnostic d'exclusion. Un retard important de l'âge osseux par rapport à l'âge civil peut constituer une aide diagnostique.

2. Hypogonadisme périphérique

En cas de bilan évocateur d'un hypogonadisme périphérique, il est nécessaire de réaliser un contrôle du bilan hormonal quelques semaines plus tard pour confirmer le diagnostic. Une fois le diagnostic établi, l'exploration de l'hypogonadisme périphérique corres-

pond à celle de l'insuffisance ovarienne primaire. Ici encore, plusieurs causes sont possibles [12] :

- causes iatrogènes (traitements gonadotoxiques) : dans ce cas le contexte est évocateur avec un antécédent de traitement par chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie pelvienne importante, etc.
- causes auto-immunes : encore une fois le contexte est en général évocateur (maladie auto-immune associée : diabète de type 1, Basedow, polyarthrite rhumatoïde, lupus, Crohn, APECED, etc.). La positivité d'anticorps anti-ovaires ou anti-21 hydroxylase, bien que rare, est également évocatrice ;
- causes virales : lien de causalité plus difficile à établir en dehors de cas avérés d'ovarite secondaire aux oreillons ;
- causes génétiques : syndromiques ou isolées, de forme familiale ou sporadique, avec en premier lieu le syndrome de Turner et les prémutations du gène *FMR1* (X fragile). L'exploration étiologique génétique comportera donc au minimum un caryotype et la recherche de prémutation du gène *FMR1*. Le bilan

I Gynécologie

POINTS FORTS

- L'âge moyen de l'apparition du bourgeon mammaire est de 11 ans (normal entre 8 et 13 ans) et l'âge moyen de la ménarche en France est de 12,6 ans (normale entre 10 et 16 ans).
- L'aménorrhée primaire doit mener à des explorations chez les jeunes filles après 16 ans ou après 13 ans en cas d'absence de signe d'initiation de la puberté. Le bilan de base comporte les dosages de l'estradiol, FSH et LH. À partir de ce bilan, 3 grands cadres étiologiques sont définis :
 - hypogonadisme hypogonadotrope ;
 - hypogonadisme hypergonadotrope ;
 - eugonadisme.
- Le traitement de l'aménorrhée dépend de l'étiologie qui a été identifiée :
 - en cas d'hypogonadisme, qu'il soit hypogonadotrope ou hypergonadotrope, un traitement hormonal substitutif est proposé, précédé d'un traitement d'induction pubertaire en cas d'impubérisme ou de puberté inachevée ;
 - pour les autres cas d'aménorrhée, le traitement sera celui de l'étiologie sous-jacente.

génétique peut être complété par la recherche de mutation dans d'autres gènes responsables d'insuffisance ovarienne primaire ;

- causes idiopathiques : dans la grande majorité des cas, l'enquête étiologique ne retrouve pas de cause évidente pour expliquer l'insuffisance ovarienne.

3. Absence d'hypogonadisme

En cas d'aménorrhée primaire avec puberté engagée et si le bilan ne retrouve pas d'hypogonadisme, il faudra poursuivre les explorations pour identifier la cause de l'aménorrhée avec au minimum une échographie pelvienne et un bilan des androgènes : testostérone (interprétée si possible avec le dosage de sa protéine liante la SHBG), delta-4 androstènedione, 17 OHP [13].

Ce bilan permet ainsi d'identifier les causes suivantes d'aménorrhée :

- hyperandrogénie : syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), bloc en

21-hydroxylase à révélation tardive par exemple, dont le diagnostic ne sera pas détaillé ici ;

- anomalies locales obstructives [14] : imperforation hyménéale, cloison vaginale complète, etc. Ces anomalies obstructives sont généralement visibles à l'examen clinique. Elles doivent être évoquées systématiquement devant la présence de douleurs pelviennes cycliques d'aggravation progressive au fil des mois ;

– agénésie utérine : parmi les causes possibles, le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) qui sera évoqué devant une absence d'utérus, de trompes et du tiers supérieur du vagin, avec androgènes et caryotype normaux [15]. Dans ce cas, un bilan exhaustif à la recherche d'autres malformations associées est nécessaire. Une autre étiologie possible est le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes, évoqué chez une femme avec absence d'utérus, caryotype XY, gonades intra-abdominales testiculaires sécrétant

des androgènes à des taux élevés pour une femme [16]. Dans chacun de ces deux cas, une prise en charge en centre spécialisé est nécessaire ;

– retard pubertaire simple : la puberté est en cours mais n'est pas achevée. En règle générale, le bourgeon mammaire est apparu il y a moins de 2 ans et la puberté est en cours d'évolution normale ;

– autres déséquilibres hormonaux sévères : dysthyroïdie sévère ou hypercorticisme principalement (avec, en général, une présentation clinique évocatrice également).

Quelle prise en charge de l'aménorrhée primaire ?

La prise en charge de l'aménorrhée primaire dépend bien évidemment de l'étiologie identifiée mais également de la présence ou non d'un impubérisme associé.

1. Aménorrhée primaire avec impubérisme [17]

La prise en charge en centre spécialisé est nécessaire pour la prise en charge étiologique mais également thérapeutique. Dans ces situations, un traitement hormonal d'induction pubertaire est proposé, c'est-à-dire un traitement substitutif qui a pour objectif de mimer l'imprégnation hormonale physiologique au cours de la puberté. Il est composé d'une estrogénothérapie seule à doses progressivement croissantes afin de permettre une croissance mammaire et utérine suffisante, avant introduction de la progestérone en séquentiel pour déclencher les menstruations.

2. Aménorrhée primaire sans impubérisme

Si la puberté est achevée ou tout au moins initiée, le traitement sera différent selon l'étiologie sous-jacente :

- en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope ou hypergonadotrope, un traitement hormonal estroprogestatif

substitutif pourra être initié. Il pourra éventuellement être précédé d'un traitement estrogénique seul en fonction de l'avancement de la puberté;

– en cas d'hyperandrogénie : un traitement par dydrogestérone 10 jours par mois peut permettre de déclencher et de régulariser les cycles. En cas de demande de prise en charge d'une hyperandrogénie clinique, un traitement par contraception estroprogestative ou par traitement anti-androgénique peut également être discuté;

– en cas d'anomalie locale obstructive : une prise en charge chirurgicale est proposée pour lever l'obstacle et permettre l'écoulement des menstruations. Une précaution particulière est portée sur la persistance de dysménorrhée chez ces jeunes filles qui sont plus à risque d'endométriose pelvienne;

– en cas d'agénésie utérine : une prise en charge spécialisée sera nécessaire pour discuter des modalités de traitement;

– en cas de déséquilibre hormonal autre : le traitement d'une dysthyroïdie, par exemple, permet en général un retour spontané des cycles. La prise en charge est donc celle de la pathologie sous-jacente.

■ Conclusion

L'aménorrhée primaire est un symptôme qui peut être révélateur d'un certain nombre de pathologies diverses hormonales et non hormonales, et qui nécessitent une prise en charge spécialisée. Une exploration minutieuse et

méthodique est nécessaire pour définir la cause de l'aménorrhée et proposer une prise en charge adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. MARSH CA, GRIMSTAD FW. Primary Amenorrhea: Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv*, 2014;69: 603-612.
2. KLEIN DA, PARADISE SL, REEDER RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 2019;100:39-48.
3. HOWARD SR, DUNKEL L. The Genetic Basis of Delayed Puberty. *Neuroendocrinology*, 2018;106:283-291.
4. ABREU AP, KAISER UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016;4:254-264.
5. PARENT AS, TEILMANN G, JUUL A *et al*. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocr Rev*, 2003;24:668-693.
6. GAUDINEAU A, EHLINGER V, VAYSSIÈRE C *et al*. Âge à la ménarche : résultats français de l'étude Health Behaviour in School-aged Children. *Gynecol Obstet Fertil*, 2010;38:385-387.
7. DYE AM, NELSON GB, DIAZ-THOMAS A. Delayed Puberty. *Pediatr Ann*, 2018;47:e16-e22.
8. HOWARD SR, DUNKEL L. Delayed Puberty—Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. *Endocr Rev*, 2019;40:1285-1317.
9. YOUNG J, XU C, PAPADAKIS GE *et al*. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev*, 2019;40:669-710.
10. GORDON CM, ACKERMAN KE, BERGA SL *et al*. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017;102:1413-1439.
11. RAIVIO T, MIETTINEN PJ. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019;33:101316.
12. NELSON LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*, 2009;360:606-614.
13. DELIGEOROGLOU E, ATHANASOPOULOS N, TSIMARIS P *et al*. Evaluation and management of adolescent amenorrhea: Adolescent amenorrhea. *Ann NY Acad Sci*, 2010;1205:23-32.
14. DIETRICH JE, MILLAR DM, QUINT EH. Obstructive Reproductive Tract Anomalies. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2014;27:396-402.
15. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agenesis. *Obstet Gynecol*, 2018;131:e35-e42.
16. BATISTA RL, COSTA EMF, RODRIGUES A DE S *et al*. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab*, 2018;62:227-235.
17. KLEIN KO, PHILLIPS SA. Review of Hormone Replacement Therapy in Girls and Adolescents with Hypogonadism. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2019;32: 460-468.

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

Endométriose

Traitements complémentaires et alternatifs non médicamenteux dans l'endométriose

RÉSUMÉ : Codifiés par l'HAS, les traitements classiques de l'endométriose, médicaux et/ou chirurgicaux sont plus souvent suspensifs que curatifs. La complexité de cette affection et ses composantes multifactorielles nécessitent une prise en charge plus large et plus globale de la personne malade dont la souffrance ne peut être réduite à l'organique.

Des centres spécialisés ou dédiés peuvent proposer, parallèlement aux thérapeutiques agréées, des soins complémentaires ou alternatifs dont l'efficacité, non dénuée de résultats, peut compléter les traitements classiques ou servir de relai à la suite des protocoles classiques.

Aucune des techniques présentées dans cet article n'a la capacité de guérir l'endométriose. Leur conseil, néanmoins, peut aider à atténuer les souffrances physiques et psychiques des patientes et les orienter vers une prise en charge active et consciente de cette affection dont les conséquences sont complexes et souvent subtiles.



B.-F. DERREUMAUX
Gynécologue psychosomaticien, PARIS.

L'endométriose est une maladie chronique complexe et multifactorielle dont la prise en charge médicale et/ou chirurgicale se révèle souvent insuffisante et incomplète. Son retentissement sur la vie personnelle, sociale et professionnelle peut créer un réel handicap qui doit être pris en compte par l'équipe médicale spécialisée.

La réactivation de la maladie à l'interruption des traitements, quelquefois pendant les traitements, et la fréquence des récidives au décours des traitements médicaux et chirurgicaux justifient une réflexion plus large sur les racines et les prises en charge techniques et humaines de cette pathologie.

Dans bien des cas, les patientes n'ont pas attendu les conseils des médecins pour essayer de soulager leurs maux et elles se sont tournées vers leurs amies, leurs pharmaciens, les forums et les associations pour exprimer leurs angoisses,

leur désarroi, et partager leurs émotions issues de ces expériences douloureuses.

Aucune pratique ou technique complémentaire (alternative, non médicamenteuse) ne peut guérir individuellement la maladie endométriosique. Néanmoins, chacune peut contribuer à apporter un certain soulagement, permettre des phases de relai entre les différents traitements médicaux, offrir une alternative non dénuée d'efficacité aux femmes qui refusent les traitements hormonaux et chirurgicaux ou qui ne les supportent pas, contribuer à renforcer les thérapeutiques classiques recommandées par l'HAS.

Nous les classerons arbitrairement en :

- techniques physiques pour réduire les douleurs ;
- traitements généraux non médicamenteux ;
- prises en charge physiques et/ou psychologiques ;
- dispositions sociales.

Techniques physiques pour réduire la douleur

1. Ultrasons

Une équipe lyonnaise (Prof. Gil Dubernard, Hospices civils de Lyon) utilise les ultrasons focalisés à haute densité (HIFU) pour traiter les endométrioses rectales qui représentent 20 % des cas. L'effet thérapeutique des HIFU, dont l'intensité est 1 000 à 10 000 fois supérieure à celle des ultrasons pour l'imagerie médicale, s'explique par l'hyperthermie concentrée (80° à 85°) sur la zone de localisation et par un effet de cavitation. L'intervention se déroule au bloc opératoire après rachianalgésie et après un lavement rectal préalable, nécessitant une hospitalisation de 24 heures.

Deux séries regroupant une vingtaine de patientes entre 2015 et 2018 ont permis d'observer une amélioration très significative des symptômes douloureux digestifs et des troubles du transit, associés à une meilleure qualité de vie à 6 mois.

2. Électrostimulation

La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) permet de soulager la douleur à l'aide d'un courant électrique de faible tension par des électrodes disposées sur la peau de certaines régions du rachis. Ce type de stimulation contribue à bloquer le passage de l'information nociceptive vers le cerveau entre les nerfs et la moelle épinière (*gate control*). Ces courants favoriseraient aussi la production d'endorphines, d'enképhalines et de dynorphines avec une intensité de voltage variant entre 10 et 30 milliampères et une fréquence de 40 à 150 Hz pulsations/secondes.

La neurostimulation peut aussi être réalisée par voie percutanée (PENS) ou reliée à des aiguilles plantées sur des points d'acupuncture spécifiques. Les fréquences doivent être diminuées entre 1 et 10 Hz avec des temps d'application variables selon la tolérance des personnes.

Les résultats antalgiques sont temporaires et nécessitent d'être entretenus par des séances régulières. Les contre-indications s'appliquent aux prothèses cardiaques.

Les principaux appareils sont distribués par Compex (Tens eco 2), Inovo (Livia) et Globus. Certains modèles peuvent être partiellement pris en charge par les organismes sociaux.

3. Acupuncture et auriculothérapie

L'intérêt de l'acupuncture, associée ou non à l'auriculothérapie, est double : hypoesthésiant et relaxant. Les petites aiguilles stimulent la sécrétion d'endorphines et influent sur l'équilibre entre les 2 branches du système nerveux autonome en augmentant l'activité du parasympathique aux dépens de celle du sympathique, ce qui favorise le retour à l'équilibre du système nerveux et de l'énergie de la personne. Les résultats sont d'autant meilleurs que le praticien aura préalablement rétabli la balance Yin/Yang avant de puncturer les points spécifiques ou les points brindilles. Cette technique ne peut être appliquée que par des praticiens spécialisés qui peuvent, selon les cas, renforcer l'effet acupuncture par des stimulateurs externes.

Les points les plus utilisés (dont GI4, E36, RP6, VB20, V10, JM, TM, etc.) seront choisis en fonction des poulx chinois, des symptômes et de l'état de la personne. Les séances hebdomadaires seront relayées progressivement par des séances bimensuelles puis mensuelles.

L'acupuncture permet de soulager les dysménorrhées, les céphalées, les sciatalgies, les dorsalgies et les troubles du transit. Son efficacité est appréciable sur les angoisses, les troubles du sommeil et les phases dépressives pour réguler l'énergie vitale et émotionnelle de la personne.

4. Bouillottes

Les conseils des mères et grand-mères, parfois elles-mêmes endométriosiques,

auront souvent précédé ceux du corps médical pour recommander les bouillottes chaudes ou froides selon les cas et les personnes. L'application d'une bouillote chaude sur le bas-ventre détend les muscles et les tendons de cette région ainsi que le muscle utérin, ce qui ralentit la transmission des messages nociceptifs aux récepteurs de la douleur. En cas de ménorragies, le froid sera conseillé. L'application d'argile peut remplacer l'élément liquide selon les préférences.

Traitements généraux alicamenteux et non médicamenteux

1. Phytothérapie et aromathérapie

L'utilisation des plantes, dont celle des plantes aromatiques, pour soigner est une pratique ancestrale connue depuis l'Égypte ancienne, vantée par Hippocrate et réactualisée au début du xx^e siècle par un chimiste lyonnais, R.-M. Gatte-Fossé.

Les principes actifs sont concentrés sous forme de gélules ou d'huiles essentielles, et conseillés pour :

- leur action "antiestrogène" : gattilier (*Vitex agnus-castus*) en gélules de 300 mg (3 fois par jour) ou en gouttes de teinture-mère (60 gouttes) ;
- leur action décongestionnante : marron d'Inde (*Aesculus hippocastanum*), vigne rouge (*Vitis vinifera*), petit-houx (*Ruscus aculeatus*), hamamélis (*Hamamelis virginiana*) ;
- leur action "antigodanotrope" : grémil (*Lithospermum officinale*) ;
- leur action "progestérone-like" et décongestionnante : alchémille (*Alchemilla vulgaris*) ;
- leur action anti-inflammatoire : curcuma (contenant la curcumine), harpagophytum (*Harpago procubens*), bouleau (*Betula alba*), cassis (*Ribes nigrum*), papaye (*Carica papaya*), ananas (*Ananas sativus*), framboisier (*Rubus idaeus* L.), camomille matricaire (*Matricaria recutita*) ;

Endométriose

– leur action antiproliférative : gui (*Viscum album*), if (*Taxus baccata*).
 – leur action antihémorragique : bourse-à-pasteur (*Capsella bursa-pastoris*), viorne obier (*Viburnum opulus*);
 – leur action sédative sur le système nerveux central : valériane (*Valeriana officinalis*), passiflore (*Passiflora incarnata*), aubépine (*Crataegus oxyacantha*), tilleul (*Tilia officinalis*), pavot de Californie (*Eschscholtzia californica*).

Leur prescription, sous forme de teintures-mères (60 à 80 gouttes par jour) ou de gélules à 300 mg (3 fois par jour), doit être prolongée pendant plusieurs mois pour atteindre un seuil d'efficacité appréciable.

2. Homéopathie

L'homéopathie ne peut pas, seule, soigner et guérir les lésions endométriosiques, mais si l'on accepte de dépasser les éternels débats concernant son potentiel thérapeutique, il n'est pas inutile d'écouter l'expérience des patientes intolérantes ou victimes des effets secondaires des thérapeutiques classiques. Ces remèdes peuvent être couplés aux traitements par les plantes et proposés en relai des traitements reconnus par l'HAS ou lorsqu'il y a incompatibilité avec les traitements classiques (intolérances, refus, croyances, etc.).

Les traitements sont individualisés et non standardisés, parmi lesquels sont généralement conseillés :

– pour les dysménorrhées : *Colocynthis*, *Lachesis*, *Chamomilla*, *Cuprum*, *Magnesia Phosphorica*;
 – pour les ménorragies : *Thuya*, *Sepia*, *Phosphorus*, *Melilotus*.

3. Micronutrition et antioxydants

La fréquence des endométrioses dans certaines familles (grand-mère, mère, fille) fait suspecter une composante génétique dans l'installation de cette maladie chronique qui pourrait aussi être induite par des mutations génétiques.

La désactivation de gènes suppresseurs de tumeurs pourrait être renforcée par le stress oxydant "qui résulte de l'augmentation de la production de radicaux libres (*Eros*) dépassant les capacités de notre organisme à en juguler les effets toxiques" (Dr M. Pierobon). L'action des facteurs environnementaux (alimentaires, nutritionnels, perturbateurs endocriniens, stress chroniques professionnels) pourrait modifier génétiquement la méthylation de l'ADN et favoriser une surproduction d'estrogènes. La réduction du stress oxydatif (qui peut être apprécié biologiquement) réduit la prolifération des cellules endométriales et contribue sensiblement à réduire l'inflammation locale et l'agressivité de la maladie. Les conseils diététiques orienteront vers une alimentation peu acide, en évitant ou en limitant :

– tabac, alcool (vin rouge toléré), pain blanc;
 – agrumes : oranges, mandarines, pamplemousses;
 – certains légumes : épinards, tomates (hors saison), choux-fleurs, artichauts, oignons, champignons;
 – condiments : poivre, moutarde, soja;
 – yaourts et lait de vache;
 – aliments acidifiants (qui génèrent des acides pendant de la digestion) : protéines animales (viandes rouges, sucres raffinés, farines blanches, pain blanc, riz blanc, pâtes blanches);
 – aliments contenant du gluten dont l'éviction peut améliorer le confort digestif en cas d'"hypersensibilité alimentaire" (pain, pâtes, gâteaux, semoules, sauces, soupes).

L'alimentation sera augmentée préférentiellement par :

– des fruits rouges (de saison) : fraises, framboises, myrtilles, prunes rouges, canneberges, grenades, figues, pommes mûres;
 – des légumes verts : brocolis, épinards, artichauts (en saison), haricots (rouges);
 – des fruits à coque : noisettes, noix, pistaches, amandes, noix de pécan;
 – du thé vert (antioxydant) et de la curcumine (présente dans le curcuma);

– une supplémentation en oméga-3 (huile de colza 1^{re} pression, poissons gras) et en oméga-9 (huile d'olive, amandes, pistaches), et par une diminution en oméga-6 (huiles de tournesol, maïs, soja).

Elle sera renforcée par le conseil de :

– curcumine, présente dans le curcuma;
 – resvératrol, présent dans le raisin et le vin rouge;
 – N-acétylcystéine (NAC), précurseur du glutathion, en gélules de 600 mg;
 – magnésium, zinc, vitamines E, A, C, B9 et B12.

Antioxydants et anti-inflammatoires naturels peuvent être combinés dans certains compléments alimentaires mais leur efficacité varie selon les individus et dépend de la sensibilité de la personne. Ils nécessitent une prescription longue qui s'inscrit dans une prise en charge plus générale et une hygiène adaptée. La biologie peut être suivie par certains laboratoires d'analyses sur les dosages de l'histamine, des pyrroles urinaires et du rapport Cu/Zn.

Prises en charge physiques et soins du corps

Les techniques corporelles, les soins du corps et les cures thermales ont pour objectif de ne pas limiter la prise en charge de la douleur à celle de l'organe, mais de la concevoir dans le cadre d'un dysfonctionnement plus général et d'une souffrance profonde et/ou plus ancienne de la personne. Leur finalité est d'aider les patientes à prendre conscience de leur corps, à redécouvrir ces parties de leur anatomie et à les réconcilier avec cette ou ces parties d'elles-mêmes. Un travail lent et subtil les aide à reconstruire ou à corriger l'image inconsciente de leur corps, souvent inadéquate ou déformée par le défaut de connaissance, par des expériences inadaptées ou traumatisantes, et par la dévalorisation de leur corps dénarcissisé.

Calé sur la physiologie du stress, ce travail a pour effet de réguler progressivement l'hyperactivité du système sympathique et pour finalité de permettre aux patientes de retrouver un équilibre sympathique/parasympathique compatible avec un bon fonctionnement de leur système nerveux.

1. Cures thermales

L'intérêt récemment renouvelé des cures thermales pour l'endométriose tient à l'effet antalgique, apaisant et anti-inflammatoire de certaines eaux, couplé aux effets bénéfiques d'un repos prolongé dans un environnement éloigné des stress et contraintes habituelles. Certaines stations ont développé des soins spécifiques et adaptés pour la maladie endométriosique : Challes-les-Eaux, Luxeuil-les-bains, Bourbon-l'Archambault, Salies de Béarn, La Léchère-les-Bains. Les cures durent 3 semaines, nécessitent une entente préalable avec la Sécurité sociale (prise en charge à 65 % + complémentaires) et peuvent être prises en charge dans le cadre des affections longue durée (ALD).

Les soins thermaux (4 à 6 par jour) sont prescrits et définis par le médecin thermal pour 18 jours de cure : pulvérisations vaginales, irrigations vaginales, bains, douches au jet, ingestion d'eau thermale. Un programme "spécifique endométriose" (non pris en charge par l'Assurance Maladie) est proposé dans certains établissements (atelier gynéco-anatomie, groupe de parole, atelier physiologie, sophrologie, ostéopathie, hypnose, yoga, Pilates, etc.).

Les bienfaits ne sont pas immédiats, ils n'apparaissent qu'après la 2^e ou 3^e cure mais ils peuvent durer 4 à 6 mois.

2. Techniques corporelles

Elles ont pour intérêt de ralentir la sclérose des tissus et la fonte musculaire, de lutter contre la sédentarité et d'élever le seuil de perception de la douleur. L'activité musculaire régulière et adap-

tée permet le maintien d'une musculature abdominale efficace et d'un périnée tonique, réduisant les pressions sur les organes génitaux et contenant leur mobilité tout en induisant une activité endorphinique non négligeable.

Le choix est vaste, guidé par les préférences et les possibilités physiques de la personne : marche, gymnastique adaptée, aquagym, Pilates, yoga, danse, danses de salon (dont le tango argentin), danse-thérapie, musique, musicothérapie. La pratique ou la reprise d'activités artistiques créatives est particulièrement bénéfique en soutien ou alternative car l'art-thérapie favorise l'expression de ce qui ne peut être dit avec des mots et la reconnexion à des émotions enfouies.

Les techniques de relaxation et de détente musculaire seront confiées à des thérapeutes formés et expérimentés : kinésithérapeutes, ostéopathes et/ou fasciathérapeutes.

Les mouvements lents et les pressions spécialisées permettent de restaurer la mobilité et le tonus de l'architecture musculo-aponévrotique de la personne, sorte de squelette souple dont le fonctionnement est entravé par les douleurs chroniques, les contractures et l'état de stress prolongé ou chronique. Une adaptabilité satisfaisante peut être récupérée et entretenue. Les bénéfices sont réels mais de courte durée, nécessitant un entretien prolongé et renouvelé.

Thérapeutiques comportementales

Si la composante multifactorielle n'est plus discutée dans la genèse de l'endométriose, la responsabilité du stress (et des situations stressantes) est prépondérante, et doit être prise en compte pour optimiser l'efficacité des traitements classiques ou alternatifs.

L'anamnèse rigoureuse de l'histoire de la maladie et l'analyse documentée des

antécédents personnels et familiaux (médicaux, sociaux et professionnels) permet d'identifier (fréquemment) des événements traumatisants ou stressants (harcèlement scolaire ou relationnel, violences verbales répétitives, physiques, psychiques ou/et sexuelles), des pertes graves et significatives pour la personne (deuils, séparations, divorce, chômage), des situations à risque (accidents avec imminence de mort, harcèlement sexuel ou professionnel, *burn-out*), des événements médicaux lourds (IVG, fausses couches spontanées, infertilité, grossesses à risque, accouchements dystociques, césariennes non programmées).

La survenue de ce genre d'événements peut provoquer un état de stress aigu qui, non reconnu et non traité, pourra induire un état de stress chronique et l'installation d'un syndrome post-traumatique, réactivé ultérieurement par des épisodes émotionnellement marquants de la vie de la personne. Les effets en seront d'autant plus délétères qu'ils concernent des personnalités souvent hypersensibles dont les caractéristiques hyperémotive et hyperréactive (et souvent hyperactive) peuvent apparaître très tôt dans la vie.

Toutes les techniques pour réduire les effets du stress et permettre la régulation du fonctionnement du système nerveux sont intéressantes et peuvent être conseillées. Parmi celles-ci, on peut, selon les cas, recommander :

- la respiration abdominale qui sollicite la ventilation diaphragmatique sans participation thoracique ;
- la respiration complète qui prolonge progressivement la respiration abdominale vers le haut, mobilisant les muscles volontaires de la cage thoracique ;
- la cohérence cardiaque : 6 respirations lentes par minute (inspirations de 5 secondes suivies d'expirations de 5 secondes) vont agir sur le nerf vague, ralentir la fréquence du cœur et activer le parasympathique ;
- les techniques de relaxation qui, combinées (ou non) aux exercices respiratoires,

Endométriose

permettent d'obtenir des résultats rapides et probants sur l'état de tension interne et musculaire des personnes, facilitant l'orientation ultérieure vers un travail psychologique plus élaboré. Deux types de méthodes sont proposés : celles qui s'inspirent de la technique de Jacobson à point de départ musculaire et celles qui s'inspirent de la technique de Schultz à point de départ mental (training autogène). Ces outils sont utiles pour sensibiliser la patiente à la conscience de son corps et l'orienter vers une prise en charge plus élaborée par les techniques suivantes ;

- la sophrologie, élaborée par le psychiatre Caycedo. L'entraînement sophrologique (sophronisation) permet d'atteindre un état sophroliminal induisant *“une relaxation globale physique, respiratoire et psychique dans l'unité de la conscience en intégrant le schéma corporel, l'image du corps et la perception des sensations corporelles”*. Associant relaxation et visualisation, la sophrologie peut être pratiquée individuellement ou en groupe. Elle commence à être proposée dans certaines entreprises dans le cadre de la gestion du stress ;

- l'hypnose ericksonienne moderne, proche de la sophrologie, repose sur l'intégration de suggestions indirectes sous la forme de métaphores et d'histoires adaptées au caractère unique de la personne ;

- la méditation de pleine conscience, extrapolée du yoga et du bouddhisme, a été médiatisée par des psychiatres psychothérapeutes et intégrée dans des protocoles hospitaliers spécialisés. L'entraînement à la concentration sur le moment présent, renforcé par les techniques de relaxation, permet d'atteindre un état particulier d'apaisement cérébral et de mise à distance des éléments anxieux et stressants, réduisant l'activité de l'amygdale cérébrale, modulant les réactions du système sympathique/parasympathique et réactivant les capacités de résilience de la personne ;

- l'EMDR, conceptualisée par Hélène Shapiro dans les années 1980. L'EMDR (intégration neuro-émotionnelle par les

mouvements oculaires) est à rapprocher des psychothérapies comportementales et a prouvé son efficacité dans le traitement des traumatismes psychiques. Cette méthode de désensibilisation et de retraitement de l'information par les mouvements oculaires est utilisée pour *“aider les patients à retirer un apprentissage de leurs expériences négatives du passé, désensibiliser les déclencheurs présents qui sont une source inappropriée de souffrance et incorporer des schémas pour une action future adaptée qui leur permette de se surpasser”*. La réactivation des états physiologiques (émotions, pensées, symptômes) au moment de l'évocation du souvenir traumatique, combinée avec les mouvements oculaires simultanés, peut modifier les réponses physiologiques habituelles en même temps qu'un traitement cortical nouveau de l'information. L'application de cette technique est pertinente pour un grand nombre d'endométrioses car les antécédents traumatiques initiateurs d'états de stress post-traumatique représentent 30 à 50 % des cas.

Prises en charge psychologiques

Il existe très peu de travaux scientifiques concernant l'étude des relations entre les endométrioses, le système nerveux et le psychisme des patientes car les principales études sont hospitalières et ont ciblé les complications et les pathologies associées.

Bien que dominées par les douleurs et les problèmes de fertilité, il n'est pas prudent de réduire ces personnes à leur seul appareil génital. Une femme est un être complexe qui s'inscrit dans une histoire personnelle, familiale et sociale, un être dont les douleurs sont rarement seulement physiques. Les symptômes gynécologiques aussi sont complexes et peuvent résulter de dysfonctionnements et/ou d'événements traumatiques ou émotionnels antérieurs, plus ou moins récents, parfois très anciens.

Une approche systémique des dossiers d'endométrioses permet de repérer un certain nombre de points communs à caractère traumatique dans les antécédents :

- violences orales, physiques, psychologiques et/ou sexuelles dans 30 à 50 % des cas : situations anormales à connotation sexuelle, gestes inconvenants, agressions, viols, incestes, prostitution, guerres ;

- IVG traumatisantes ;

- grossesses difficiles : fausse couches spontanées, œufs clairs, contractions, menaces de prématurité, dystocias, césariennes non programmées, dépression du postpartum, etc. ;

- événements émotionnellement violents : perte ou décès de personnes investies affectivement, séparations, ruptures affectives, divorces, déménagements, harcèlement et/ou bizutage scolaire ;

- plus rarement, blessures accidentelles des parties génitales ou des zones symboliquement investies (seins, oreilles, nez).

Parallèlement à cette liste non limitative d'événements marquants, on peut retrouver (si on les recherche) :

- dans l'enfance, des pathologies ORL à répétition (angines, otites, bronchites asthmatiformes) souvent “régées” par une adénoïdectomie et/ou une amygdaléctomie, des affections à caractère allergique (asthme, eczéma, rhinites vasomotrices, sinusites), et plus tardivement des problèmes digestifs (douleurs abdominales, colopathies, lymphangite mésentérique) “régés” par une appendicéctomie ;

- des antécédents familiaux d'endométriose (grand-mère, mère, tantes, cousines, sœurs) ;

- des relations particulières avec la mère, fréquemment difficiles, insatisfaisantes en hypo ou en hyper (séparation, abandon, perte, deuil, ou au contraire surprotection, psychorigidité, bipolarité, etc.) ;

- ces événements ne sont pas mineurs et ils sont d'autant plus déterminants qu'ils impactent des personnes présentant des caractéristiques psychiques et comportementales particulières : anxiété

POINTS FORTS

- Il existe des alternatives en relai pour les traitements hormonaux de l'endométriose, alternatives dont l'efficacité n'est pas négligeable.
- Dans l'endométriose, souvent, les douleurs ne sont pas seulement physiques mais fréquemment en relation avec l'état émotionnel de la personne.
- La connaissance précise de l'histoire de la personne est très importante pour comprendre et orienter la prise en charge thérapeutique du processus endométriosique.
- Un accompagnement psychologique est recommandé pour optimiser les traitements classiques et prévenir les rechutes.
- L'alimentation et les techniques alternatives peuvent aider certaines patientes intolérantes ou opposées aux traitements classiques de l'endométriose.

supérieure à la moyenne, sensibilité au stress interne et externe, préoccupations somatiques récurrentes, tendance à l'introversion, hypersensibilité, hyper-réactivité, hyperactivité, manifestations d'hypersensibilité cutanée ou digestive, épisodes dépressifs réactionnels, manifestations spasmodiques, etc.

Par leur soudaineté, leur répétition ou leur violence, certains événements génèrent une situation de traumatisme physique et/ou psychique induisant un état de stress aigu qui peut se prolonger durablement et instituer un état de stress post-traumatique chronique, parfois une névrose traumatique. Ces situations ont en commun :

- l'activation prolongée et anormale du système nerveux sympathique par hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien ;
- et la confrontation avec l'angoisse de mort qui peut être brutale, soit aiguë (viols, incestes, décès), soit répétée et prolongée (violences sexuelles, violences scolaires, violences professionnelles), soit précoce et chronicisée (défaut ou excès de relation avec la mère, absence ou insuffisance du socle initial de sécurité maternelle des premiers mois de la vie).

Leur gravité peut devenir redoutable quand ils surviennent à des périodes essentielles et fondamentales du développement de l'être féminin.

Entre 3 et 6 ans, les pédophiles blessent l'enfant dans la période fondatrice de l'Œdipe (phase de séparation-individuation), de conscience du corps et de Soi ("Je"), d'élaboration de l'identité de genre ("je suis une fille"). Entre 6/7 ans et la puberté, toute agression sexuelle par un adulte pervers, qu'elle qu'en soit la forme, peut perturber la liquidation de l'Œdipe, gêner l'élaboration des constructions déssexualisées (savoir, morale, esthétique, ordre, pudeur, dégoût). À partir de la puberté, ces événements peuvent entraver durablement et gravement la construction de l'identité sexuelle, de la structuration et de l'autonomisation du Moi.

Les traumatismes physiques et/ou les traumatismes psychiques réalisent une effraction de l'intégrité physique et de la cohésion psychique de la personne. En atteignant son unité profonde, ce ou ces traumatismes peuvent bloquer le processus dynamique du développement de l'individu féminin et casser son énergie vitale.

Le défaut d'aide psychologique et de thérapie adaptée peut condamner l'individu à revivre le mythe de Sisyphe au travers de manifestations de répétition.

La complexité de la maladie endométriosique nécessite donc une prise en charge conjointe par des médecins spécialisés et par des psychothérapeutes (psychologues cliniciens, psychosomaticiens, ou psychanalystes parfois) compétents et formés aux spécificités de cette affection.

Le travail sur la psyché est une étape importante et indispensable pour optimiser les traitements antalgiques et symptomatiques, *"renforcer l'effet des techniques de régulation du système nerveux, activer les processus de résilience, désactiver les foyers de stress post-traumatique, accompagner les phases anxio-dépressives, aider à la verbalisation des souffrances refoulées, renforcer la narcissisation du Moi de la personne et lui permettre de se reconnecter avec ses désirs et l'affirmation de son féminin"*.

■ Dispositions sociales

Une prise de conscience assez récente s'opère dans la société concernant les souffrances des femmes. Les injonctions traditionnelles de type *"pendant les règles, c'est normal d'avoir mal"*, *"tu enfanteras dans la douleur"*, *"souffre et tais-toi"* ne sont plus acceptables. Le partage des informations dans les associations de patientes et les messageries spécialisées contribuent à désenclaver les connaissances et à sensibiliser le corps médical et les pouvoirs publics à cette affection complexe dont la fréquence ne pourra pas baisser avec l'aggravation et la banalisation de la violence dans le monde, ni avec l'accentuation du stress en milieu scolaire et professionnel.

Quelques possibilités sont à connaître pour aider ces personnes à optimiser leur organisation personnelle et professionnelle.

Endométriose

1. Centres experts

Indépendamment des races, des couleurs et des nationalités, l'endométriose concerne 10 à 15 % minimum de la population féminine mondiale. À ce titre, elle nécessite la collaboration thérapeutique de compétences différentes et complémentaires qui peuvent être réunies dans des centres spécialisés regroupant plusieurs disciplines médicales, chirurgicales, psychothérapeutiques, sociales et associatives.

Actuellement, seul le CHU Charles-Nicolas à Rouen est labellisé pour l'endométriose. D'autres sont en attente de reconnaissance : à Paris (Cochin et Saint-Joseph), à Lyon, à Bordeaux et à Clermont-Ferrand. Pour les soins privés, il est conseillé de consulter préférentiellement les praticiens spécialisés et expérimentés, équipés des matériels adaptés et performants pour cette affection.

2. Organismes de Sécurité sociale

Bien que maladie chronique et parfois invalidante, l'endométriose ne fait pas partie de la liste des affections à longue durée, mais il est possible de faire la demande d'une prise en charge au titre des affections hors liste car les traitements sont longs, souvent supérieurs à 6 mois, parfois lourds et coûteux (article L 324-1 du code de Sécurité sociale). Néanmoins, une prise en charge est accordée dans le cadre des traitements de la stérilité.

3. Médecine du travail

Assez paradoxalement, le médecin du service de santé au travail (en l'absence de médecin traitant) est l'un des mieux placés pour suspecter précocement le diagnostic d'endométriose sur la réunion de plusieurs indices. 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, son attention peut être retenue par plusieurs éléments :

- des signes d'appel gynécologiques classiques dont l'association est très évocatrice (dysménorrhées hyperalgiques, ménorragies, éviction scolaire ou sportive) ;
- des antécédents gynécologiques, obstétricaux et/ou endocriniens (dysfertilité, grossesses et accouchements pathologiques, etc.) ;
- les caractéristiques des arrêts de travail : soit courts et nombreux, à caractère cyclique, 1 ou 2 jours par mois, parfois masqués par les week-ends ou des RTT ; soit longs et prolongés en rapport avec des explorations du petit bassin, des traitements de PMA, des interventions chirurgicales pelviennes, des grossesses difficiles, des épisodes obstétricaux complexes ;
- des demandes particulières d'une employée féminine au retour d'un arrêt de travail prolongé : aménagement du poste de travail, du temps de travail, demande de mutation, reconnaissance de handicap ;
- présence ou découverte de maladies auto-immunes, plus fréquentes après la quarantaine.

Ce médecin peut préconiser des aménagements des postes de travail (horaires, temps partiel, rapprochement, télétravail, etc.) et favoriser la demande de reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (RQTH). Avec l'aide du médecin traitant et du médecin du travail, la demande est adressée à la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) qui déterminera le type et le niveau de reconnaissance. L'intérêt est de préserver le statut de travailleur protégé et d'ouvrir au statut d'invalidité pensionnée lorsque les droits aux indemnités journalières sont épuisés.

4. Services sociaux

Les assistantes et assistants sociaux de l'entreprise ou du lieu de résidence ont une bonne connaissance des différentes possibilités d'aide et d'assistance qui peuvent être proposées aux personnes en difficulté.

5. Tissu associatif

Il est important, actif et utile. Son activisme contribue à faire évoluer le regard et l'information concernant cette affection. La remontée et le partage des expériences stimulent favorablement les connaissances et la prise en charge médico-sociale de cette affection, permettant une information plus ciblée auprès des enseignants scolaires et des organismes professionnels et administratifs.

L'information et la formation des soignants et des accompagnants doit être organisée. Un rapport du 11 février 2020, adopté par la délégation aux droits des femmes de l'Assemblée nationale entend rompre avec le tabou des règles (*Le Quotidien du Médecin*, 12.02.2020). Il propose 47 mesures dont les visites obligatoires d'information entre 11 et 13 ans, et entre 15 et 16 ans. La législation évolue et, dans certains pays, elle autorise un jour de repos mensuel sans justificatif pour les femmes en activité professionnelle.

Parmi les associations les plus connues :

- Endofrance : endofrance.org ;
- Endomind : endomind.org/association ;
- Info-Endométriose : info-endometriose.fr ;
- Association Karukera Endométriose (Guadeloupe) : contact@karukeraendometriose.org ;
- Word Endometriosis Society : endometriosis.ca ;
- Endometriosis Association : endometriosisassn.org ;
- CycloShow XY (qui cible l'éducation des préados et des adolescents) : cycloshow-xy.fr ;
- ComPaRe : compare.aphp.fr (questionnaire pour recueillir l'expérience des femmes atteintes d'endométriose).

La lecture de l'expérience de certaines patientes et de célébrités concernées est très instructive et recommandée au corps médical :

- *Comment guérir de l'endométriose*, par Julie Saint-Clair (Josette Lyon) ;

– *Rien ne se passe jamais comme prévu*, par Lucile Gorce et Emma Tissier (Dargaud);
 – *Le bébé, c'est pour quand?*, par Laetitia Milot (Michel Lafon);
 – *Soulager l'endométriose sans médicaments*, par Stéphanie Mezerai et Sophie Pensa (Leduc. S Pratique);
 – *Notre corps ne ment jamais*, par Alice Miller (Flammarion);
 – *L'inceste*, par Isabelle Aubry et Gérard Lopez (Dunod);
 – *L'inceste*, par Christine Angot (Stock);
 – *Un cri du ventre*, par Enora Malagré (Leduc S);
 – témoignages de Mmes Imany, Carré, Niki de Saint-Phalle, Hillary Clinton, Lena Dunham.

■ Conclusion

Plus souvent suspensif que curatif, le traitement médical des endométrioses douloureuses doit être envisagé sur un très long cours et conceptualisé dans une stratégie thérapeutique regroupant des compétences spécialisées et complémentaires.

Associées dans des centres pluridisciplinaires et dédiés, ces équipes polycompétentes optimiseraient la prise en charge de cette pathologie complexe et évolutive qui présente les caractéristiques

d'un processus dysfonctionnel, probablement dysimmunitaire. Il s'inscrit dans une histoire personnelle et familiale particulière, au centre de laquelle la douleur doit être décodée et traitée dans toutes ses dimensions physiques et psychiques pour tenter d'apaiser cet "endometriosis", cet utérus qui coule (et pleure) en dedans.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Recommandations HAS et CNGOF : "Prise en charge de l'endométriose". Décembre 2017.
- AUDEBERT A. "Endométriose : pistes pour de nouvelles voies thérapeutiques". *Réflexions en gynécologie obstétrique* n°50, 2018.
- AUDEBERT A. *Guide pratique pour le clinicien*. Sauramps Medical, 2018.
- BELAISCH J. *L'endométriose*. Masson, 2003.
- CHAPRON C, CANDAU Y. *Idées reçues sur l'endométriose*. Le Cavalier Bleu, 2018.
- CHÉNÉ PA. *La Sophrologie*. Thésus. Ellébore.
- DAMASIO ANTONIO R. *Spinoza avait raison : le cerveau des émotions*. Odile Jacob, 2005.
- DERREUMAUX BF: Traitement médical des endométrioses. *Réalités en gynécologie Obstétrique*, n°199, 2019.
- DOLTO F. *L'image inconsciente du corps*. Points Essais, 1992.
- DUBOIS AM. *Les médiations artistiques en psychothérapie*. Communication Pantin, mai 2009.
- ESHRE. *Mise à jour*. Juin 2018.

- GODIN J. *La nouvelle hypnose. Vocabulaire, principes et méthode*. Bibliothèque Albin Michel Idées, 2017.
- Inserm. *Le stress oxydatif, nouvelle cible contre l'endométriose*. Décembre 2014.
- MIMOUN S. *Traité de gynécologie-obstétrique psychosomatique*. Médecine-Sciences, Flammarion, 1999.
- MIRABEL-SARRON C, VERA L. *Les techniques de thérapies comportementales*. Encyclopédie médico-chirurgicale, 2012.
- MOATTI R, FAURON R, DONADIEU Y. *La Phytothérapie*. Maloine, 1996.
- PIEROBON M. "Endométriose, stress oxydant et intérêt de la micronutrition". *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, n°202, mars 2020.
- PIRLOT G. *La Psychosomatique, entre psychanalyse et biologie*. Armand Colin, 2010.
- 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.
- SHAPIRO F. Manuel d'EMDR. *Principes, protocoles, procédures*. Interéditions, 2007.
- SOULIÉ DE MORANT G. *L'Acupuncture chinoise*. Mercure de France, 1939 & 1941.

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

I Fertilité

Insuffisance ovarienne et désir de grossesse

RÉSUMÉ : Chez toutes les femmes, le stock folliculaire ovarien se réduit avec l'âge. Son épuisement entraîne la ménopause, en moyenne vers 50-52 ans. L'insuffisance ovarienne, prématurée ou non, correspond à une baisse de la réserve ovarienne chez une femme en période d'activité génitale. Elle s'accompagne d'une réduction des chances de grossesse, spontanée ou après un traitement classique. Il s'agit du problème le plus fréquemment rencontré au cours des consultations d'infertilité. Contrairement à ce qu'espèrent de nombreux couples, il n'existe pour l'instant aucune possibilité de restaurer le nombre et la qualité des ovocytes, mais seulement celle de les remplacer dans les formes avancées par un don d'ovocytes. Cette absence de traitement efficace pose les questions du dépistage systématique de l'insuffisance ovarienne et de la cryopréservation ovocytaire préventive. Plusieurs voies de recherche sont cependant ouvertes.



J.-M. ANTOINE

Service de Gynécologie-obstétrique et Médecine de la reproduction, Sorbonne Université et Hôpital Tenon, PARIS.

■ Définitions

Les endocrinologues [1] distinguent deux situations :

>>> La réserve ovarienne basse, caractérisée par :

- une accélération des cycles qui raccourcissent, passant de 28-30 jours à 21-25 jours ;
- une réduction du volume des ovaires et du nombre de follicules antraux visibles à l'échographie vaginale le 3^e jour du cycle ;
- une diminution du taux d'AMH plasmatique ;
- une FSH plasmatique encore peu ou pas élevée ;
- une infertilité primaire ou secondaire fréquente ;
- une réponse le plus souvent insuffisante à la stimulation ovarienne.

>>> L'insuffisance ovarienne prématurée ou anovulation OMS III, définie par l'ESHRE comme la survenue avant 40 ans, soit deux déviations standard en dessous de l'âge physiologique moyen de la ménopause (51 ans) :

- d'une aménorrhée ou spanioménorrhée depuis plus de 4 à 6 mois ;
- avec FSH > 25 mUI/L et estradiol plasmatique bas, pouvant s'accompagner de bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, insomnie, fatigue, troubles de l'humeur et de la sexualité.

Sa prévalence est faible et stable au cours des dernières décennies :

- 1 à 2 % des femmes avant 40 ans ;
- 1/1 000 des femmes avant 30 ans ;
- 1/10 000 des femmes avant 20 ans.

■ Étiologies de l'insuffisance ovarienne prématurée

1. Les causes génétiques

Elles sont de deux types :

● Anomalies du caryotype

>>> Le syndrome de Turner concerne environ 1 fille sur 2 500 : il s'agit du manque complet d'un chromosome X (45 XO sur toutes les cellules) ou d'une mosaïque avec mélange de cellules 45 XO et 46 XX.

>>> Des anomalies de nombre du chromosome X, 45X ou 47XXX sont souvent associées à une dysgénésie ovarienne et à une atrophie folliculaire accélérée.

>>> Plus rarement, il s'agit du manque d'une partie d'un chromosome (délétion), d'un échange de fragments entre chromosomes (translocation) ou de la présence anormale d'un chromosome Y nécessitant l'ablation des ovaires du fait d'un risque de cancer gonadique.

● Anomalies géniques mises en évidence par génétique moléculaire

>>> *FMR1* est un gène porté par le chromosome X (Xq27.3), caractérisé par des répétitions CGG dans sa région non traduite. La prémutation *FMR1* est associée à une taille réduite du pool folliculaire initial. Elle doit être recherchée, car elle entraîne des risques de transmission de l'anomalie génétique aux filles et de retard mental chez les garçons (syndrome de l'X fragile).

>>> Une revue de la littérature [2] détaille les nombreuses autres mutations associées à une insuffisance ovarienne liées à l'X (*BMP15*, *PGRMC1*, récepteur des androgènes, *POF1B*, *DACH2*) ou à un autosome (*GDF9*, *FIGLA*, *NOBOX*, *SF1*, *ESR1*, *FSHR*, *TGFBR3*, *GPR3*, *WNT4*...). Leur découverte repose sur des études d'association à l'échelle du génome (*Genome-wide association studies*: GWAS) ou le séquençage de l'ensemble du génome (*Whole exome sequencing*).

2. Les causes acquises

On distingue plusieurs causes :

- environnementales : le tabac, l'alcool et les toxiques sont particulièrement néfastes pour les follicules ovariens ;
- virales : des atteintes ovariennes sont possibles, notamment par les oreillons ;
- maladies chroniques et auto-immunes [3] peuvent être associées à une insuffisance ovarienne : hypothyroïdie, diabète, myasthénie, lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn.

Elles peuvent également être iatrogènes :

- ablation chirurgicale des ovaires, exceptionnellement faite avant 40 ans ;
- la chimiothérapie [4] a une toxicité variable en fonction du type de traitement, de la dose, de la durée et de l'âge de la femme : plus faible chez l'enfant et la femme jeune, plus élevée après 30 ans ;
- les effets de la radiothérapie dépendent de la dose et de leur fractionnement : l'irradiation du corps entier avant greffe de moelle osseuse est particulièrement délétère.

Dans de nombreux cas, la cause précise de l'insuffisance ovarienne prématurée n'est pas connue.

Prise en charge en cas de désir de grossesse

Un bilan complet des facteurs de fertilité (tubaires, masculins) est requis avant toute décision. L'insuffisance ovarienne liée à l'âge est souvent la seule cause d'infertilité retrouvée chez les femmes désirant une grossesse tardivement.

1. Réserve ovarienne basse

La réduction du nombre d'ovules et l'altération de leur qualité s'accompagne d'une chute du taux de grossesse et d'une augmentation des fausses couches et aneuploïdies, que la grossesse soit obtenue spontanément ou par reproduction assistée classique.

De nombreuses approches ont été proposées pour tenter d'améliorer le pronostic des "mauvaises répondeuses" [5, 6] : fortes doses de gonadotrophines ou stimulation minimale, protocoles agonistes ou antagonistes de la GnRH, synchronisation par l'estradiol, protocole DuoStim, cotraitement par le citrate de clomifène, le létrozole, les androgènes, la DHEA, la LH recombinante, l'hormone de croissance, la mélatonine... avec une efficacité globalement médiocre. Cette liste, non exhaustive, reflète l'étendue du problème posé par le désir de grossesse

chez les femmes en insuffisance ovarienne, la très forte attente des patientes et l'absence d'une méthode fiable pour y remédier.

Les taux cumulatifs de naissance vivante obtenus en FIV/ICSI [7] ont été stratifiés selon les critères POSEIDON en fonction de l'âge (moins ou plus de 35 ans), du taux d'AMH (supérieur ou inférieur à 0,96 ng/mL) et de la réponse ovarienne (médiocre ou sous-optimale) au cours du premier cycle de stimulation standard. Les seules certitudes sont l'hétérogénéité des patientes avec réponse ovarienne insuffisante [8] et le rôle aggravant de l'âge. Celui-ci doit être pris en compte en priorité par rapport aux marqueurs de la réserve ovarienne :

>>> Une AMP doit être tentée chez les femmes encore jeunes : même peu nombreux, leurs ovules conservent une qualité suffisante pour être fécondés et donner des embryons aptes à s'implanter.

>>> À partir de 38-40 ans, l'altération qualitative associée réduit la probabilité de grossesse évolutive sans aneuploïdie. Dans cette tranche d'âge, le screening génétique des embryons [9, 10], toujours non autorisé en France, ne corrige pas les anomalies génétiques et n'améliore pas le taux cumulatif de grossesse, mais il permet un tri plus efficace des embryons : le transfert préférentiel des embryons euploïdes réduit le délai d'obtention de la grossesse et le taux de fausse couche.

2. Insuffisance ovarienne prématurée

Elle a deux conséquences principales : la carence hormonale et l'infertilité, primaire ou secondaire.

Jusqu'à environ 50 ans, les sécrétions hormonales ovariennes doivent être remplacées par des apports d'estradiol par voie cutanée ou vaginale et de progestérone naturelle, préférentiellement par voie vaginale. Ils ont pour but d'assurer un meilleur confort et de

Fertilité

prévenir l'ostéoporose et les complications cardiovasculaires. Plusieurs schémas de traitement sont possibles : continu sans règles ou discontinu avec apport de progestérone 10 à 14 jours par mois. Sur le plan psychologique, la conservation d'hémorragies de privation est souvent préférable chez les femmes encore jeunes.

Une revue de la littérature [11] rapporte des taux de grossesse de 2,2 % à 14,2 % obtenus naturellement ou avec différents traitements (hormonothérapie substitutive, FIV, maturation *in vitro*). L'âge moyen des patientes enceintes est de 30 ans : la qualité de leurs ovocytes résiduels n'est probablement pas affectée.

En cas de forme avancée ou d'échec des autres approches, plusieurs solutions de remplacement sont possibles :

- le don d'ovules permet d'utiliser les spermatozoïdes du conjoint et à la femme receveuse de porter la grossesse et d'accoucher. Les taux de succès sont d'environ 30 % à 40 % par transfert d'embryon(s), quel que soit l'âge de la receveuse puisque l'utérus convenablement préparé garde longtemps ses capacités fonctionnelles ;
- le don d'embryons provient d'embryons congelés que des couples ne souhaitent plus utiliser et acceptent de donner de façon anonyme et bénévole ;
- l'adoption d'un enfant déjà né nécessite la délivrance préalable d'un agrément.

■ Prévention

1. Le dépistage systématique de l'insuffisance ovarienne débutante

Proposé en France, notamment par le Centre de Créteil dans le cadre d'un bilan rapide de la fertilité féminine, il a l'intérêt d'informer les jeunes femmes sur les facteurs de risque d'infertilité : âge, tabac, alcool, perturbateurs endocriniens.

La principale difficulté est la signification pronostique limitée des marqueurs

disponibles pour évaluer la réserve ovarienne : compte des follicules antraux en début de cycle et AMH plasmatique. Ce dosage est surtout prédictif de la réponse ovarienne en AMP, mais peu de la grossesse évolutive : un niveau bas d'AMH reste compatible avec une probabilité raisonnable de grossesse, surtout chez les femmes jeunes [12], et ne constitue pas un facteur de risque de fausse couche précoce [13].

Le risque d'un screening systématique est double : fausse réassurance devant un taux d'AMH normal, conduisant à un report du projet de grossesse jusqu'à un âge trop avancé, ou création d'une angoisse injustifiée devant un taux abaissé avec demande d'une cryopréservation ovocytaire d'utilité incertaine.

2. La préservation de la fertilité [14]

Du fait des progrès techniques réalisés, la vitrification d'ovocytes matures constitue le *gold standard* : taux de grossesse obtenus proches de ceux des ovocytes frais et autonomie reproductive des femmes mieux assurée que par la congélation d'embryons. Elles doivent cependant être informées que 12 à 15 ovocytes cryoconservés sont nécessaires pour

POINTS FORTS

- L'insuffisance ovarienne est fréquente chez les femmes désirant une grossesse, surtout tardivement.
- Il n'existe pas de restauration possible de la réserve ovarienne, mais l'AMP donne des résultats appréciables chez les femmes encore jeunes, du fait d'une qualité ovocytaire conservée.
- Le dépistage systématique de l'insuffisance ovarienne est rendu aléatoire par la valeur prédictive limitée des marqueurs disponibles : AMH plasmatique et compte de follicules antraux.
- La préservation de la fertilité repose sur la vitrification ovocytaire et, dans certains cas, sur la congélation de cortex ovarien. Elle doit impérativement être proposée dans toutes les situations à risque d'altération prématurée de la réserve ovarienne.

espérer une grossesse, ce qui peut nécessiter plusieurs cycles de stimulation et de recueil par ponction ovarienne transvaginale. La congélation de tissu ovarien est proposée avant la puberté, ou en cas de contre-indication à la stimulation ovarienne ou de chimiothérapie urgente.

Une préservation doit être proposée systématiquement avant un traitement gonadotoxique pour cancer [15], maladie systémique ou auto-immune : sclérose en plaques sous cyclophosphamide, lupus, Behçet, sclérodermie, vascularites, drépanocytose homozygote, bêta-thalassémie avant greffe de moelle. L'endométriозe avec atteinte ovarienne sévère et/ou récidivante est devenue une indication majeure [16]. Les risques génétiques d'insuffisance ovarienne sont plus discutés : Turner en mosaïque diagnostiquée précocement [17], prémutation de FMR1, antécédents familiaux de ménopause prématurée.

La cryoconservation ovocytaire de convenance reste en attente d'une autorisation légale en France et de décisions concernant son éventuelle prise en charge par la Sécurité sociale. Elle pose également la question d'induire des grossesses tardives plus fréquentes [18].

■ Voies de recherche

Plusieurs méthodes ont été proposées :

>>> Micro-injection de mitochondries autologues, supposées améliorer la qualité des ovocytes et les résultats reproductifs chez les femmes âgées [19].

>>> Activation des follicules primordiaux [20] par AMH recombinante [21] ou biopsie de corticale ovarienne, suivie de fragmentation et auto-transplantation immédiate [22] ou activation *in vitro* des follicules [23, 24] : elle vise à favoriser le développement de follicules restants par inhibition de la voie de signalisation Hippo et, pour certains, incubation des fragments en présence de stimulants de la voie AKT (inhibiteur PTEN et activateur PI3K).

>>> Utilisation de cellules souches ovariennes [25], de la moelle osseuse [26] ou de cellules sanguines humaines [27] : cette ovogénèse *in vitro* a déjà permis l'obtention d'*oogonia-like cells*, étape critique vers le stade d'ovocytes matures. Sa réussite constituerait une révolution majeure, mettant un terme aux méthodes proposées par défaut : cryopréservation et don d'ovocytes.

BIBLIOGRAPHIE

- CHRISTIN-MAITRE S. L'insuffisance ovarienne prématurée et la diminution de la réserve ovarienne : quelles sont les différences ? *Med Reprod Gynécol Endocrinol*, 2017;19:4-10.
- VENTURELLA R, DE VIVO V, CARLEA A *et al.* The Genetics of Non-Syndromic Primary Ovarian Insufficiency: A Systematic Review. *Int J Fertil Steril*, 2019;13:161-168.
- SHARIF K, WATAD A, BRIDGEWOOD C *et al.* Insights into the autoimmune aspect of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019;33:101323.
- SPEARS N, LOPES F, STEFANSDDOTTIR A *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*, 2019;25:673-693.
- BLUMENFELD Z. What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020;11:192.
- ZHANG Y, ZHANG C, SHU J *et al.* Adjuvant Treatment Strategies in Ovarian Stimulation for Poor Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Hum Reprod Update*, 2020;26:247-263.
- LEIJDEKKERS JA, EIJKEMANS MJC, VAN TILBORG TC *et al.* Cumulative live birth rates in low-prognosis women. *Hum Reprod*, 2019;34:1030-1041.
- ROMITO A, BARDHI E, ERRAZURIZ J *et al.* Heterogeneity Among Poor Ovarian Responders According to Bologna Criteria Results in Diverging Cumulative Live Birth Rates. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020;11:208.
- SACCHI L, ALBANI E, CESANA A *et al.* Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Improves Clinical, Gestational, and Neonatal Outcomes in Advanced Maternal Age Patients Without Compromising Cumulative Live-Birth Rate. *J Assist Reprod Genet*, 2019;36:2493-2504.
- DENG J, HONG HY, ZHAO Q *et al.* Preimplantation genetic testing for aneuploidy in poor ovarian responders with four or fewer oocytes retrieved. *J Assist Reprod Genet*, 2020;37:1147-1154.
- FRAISON E, CRAWFORD G, CASPER G *et al.* Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 2019;39:467-476.
- PACHECO A, CRUZ M, IGLESIAS C *et al.* Very low anti-müllerian hormone concentrations are not an independent predictor of embryo quality and pregnancy rate. *Reprod Biomed Online*, 2018;37:113-119.
- PEURANPÄÄ P, HAUTAMÄKI H, HALTTUNEN-NIEMINEN M *et al.* A Low anti-Müllerian hormone level is not a risk factor for early pregnancy loss in IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod*, 2020;35:504-515.
- ANTOINE JM. Préservation de la fertilité. *Reprod Hum et Hormones*, 2019;32:70-77.
- PHILIPPEAU J, CAZALIS CG, KOSKAS M. Ovarian protection and fertility preservation in women with cancer: A French national registry analysis between 2005 and 2014. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019;48:705-710.
- MATHIEU D'ARGENT E, FERRIER C, ZACHARPOULOU C *et al.* Outcomes of fertility preservation in women with endometriosis: comparison of progestin-primed ovarian stimulation versus antagonist protocols. *J Ovarian Res*, 2020;13:18.
- JEVE YB, GELBAYA T, FATUM M. Time to consider ovarian tissue cryopreservation for girls with Turner's syndrome: an opinion paper. *Hum Reprod Open*, 2019;2019:hoz016.
- MINTZIORI G, VENETI S, KOLIBIANAKIS EM *et al.* Egg freezing and late motherhood. *Maturitas*. 2019;125:1-4.
- MOBARAK H, HEIDARPOUR M, TSAI PSJ *et al.* Autologous mitochondrial microinjection; a strategy to improve the oocyte quality and subsequent reproductive outcome during aging. *Cell Biosci*, 2019;9:95.
- FORD EA, BECKETT EL, ROMAN SD *et al.* Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction*, 2020;159:R15-R29.
- KANO M, HSU JY, SAATCIOGLU HD *et al.* Neoadjuvant treatment with müllerian-inhibiting substance synchronizes follicles and enhances superovulation yield. *Endocr Soc*, 2019;3:2123-2134.
- LUNDING SA, PORS SE, KRISTENSEN SG *et al.* Biopsying, fragmentation and autotransplantation of fresh ovarian cortical tissue in infertile women with diminished ovarian reserve. *Hum Reprod*, 2019;34:1924-1936.
- FERRERI J, FABREGUES F, CALAFELL JM *et al.* Drug-free in-vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation as a therapeutic option in patients with primary ovarian insufficiency. *Reprod Biomed Online*, 2020;40:254-260.
- KAWAMURA K, ISHIZUKA B, HSUEH AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*, 2020;40:245-253.
- SILVESTRI E, D'ORONZO S, CAFFORIO P *et al.* In vitro generation of oocytes from ovarian stem cells (OSCs): in search of major evidence. *Int J Mol Sci*, 2019;20:6225.
- HERRAIZ S, ROMEU M, BUIGUES A *et al.* Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril*, 2018;110:496-505.e1.
- YAMASHIRO C, SASAKI K, YABUTA Y *et al.* Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells in vitro. *Science*, 2018;362:356-360.

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

Le laboratoire Theramex
dédié à la santé des femmes est heureux de vous annoncer
la remise à disposition de



COLPOTROPHINE[®] CRÈME 1 POUR CENT

Promestriène



Traitement symptomatique de l'atrophie vulvo-vaginale liée
à une déficience en estrogènes chez la femme post-ménopausée.

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

