

réalités

n° 207

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Annoncer une mauvaise nouvelle : quelques repères dans la relation et la communication

Quelles actualités sur l'usage de cannabis en cours de grossesse ?

Les lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve

La photobiomodulation en gynécologie

Dysthyroïdies et grossesse



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Pr O. Sibony

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTISTE

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2021

Sommaire

Mars 2021

n° 207



ENDOCRINOLOGIE

- 3** Dysthyroïdies et grossesse
C. Delcour

GYNÉCOLOGIE

- 11** La photobiomodulation
en gynécologie
A. Siboni

OBSTÉTRIQUE

- 16** Quelles actualités sur l'usage
de cannabis en cours
de grossesse ?
C. Meier

PRATIQUE PROFESSIONNELLE

- 22** Annoncer une mauvaise nouvelle :
quelques repères dans la relation
et la communication
F. Galley-Raulin

CANCÉROLOGIE

- 29** Les lésions précancéreuses
et cancéreuses de la vulve
C. de Belilovsky

Un bulletin d'abonnement est en page 21.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova@shutterstock.com

Endocrinologie

Dysthyroïdies et grossesse

RÉSUMÉ : La grossesse est marquée par des modifications physiologiques du fonctionnement thyroïdien qu'il convient de prendre en compte lors de l'interprétation des bilans chez les femmes enceintes. Les dysthyroïdies non équilibrées chez la mère au cours de la grossesse sont associées à une augmentation du risque obstétrical et peuvent parfois avoir un retentissement sévère sur le fœtus et l'enfant à naître sur le plus long terme.

Parmi les dysthyroïdies, la maladie de Basedow correspond à une situation complexe dont la prise en charge est spécifique pendant la grossesse du fait d'un risque fœtal et néonatal accru. Dans ces situations, une prise en charge multidisciplinaire spécialisée est requise.



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

Physiologie de la thyroïde et boucle de rétrocontrôle

La sécrétion d'hormones thyroïdiennes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et dépend de l'apport iodé.

1. Production, transport et métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les différentes hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique, la thyronine, et se distinguent entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent.

La glande thyroïde synthétise et sécrète la T4 (tétra-iodothyronine ou thyroxine) ainsi que de petites quantités de T3 (tri-iodothyronine) et de rT3 (reverse T3). Ainsi, la totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 par les enzymes désiodases de types 1 et 2. Les hormones T3 et T4 sont ensuite métabolisées en formes inactives par la désiodase de type 3 (**fig. 1**) [1].

Les hormones thyroïdiennes plasmatiques, du fait de leur caractère lipophile, sont transportées dans le sang liées à des protéines de transport. La protéine TBG (*thyroxin-binding globulin*) assure le

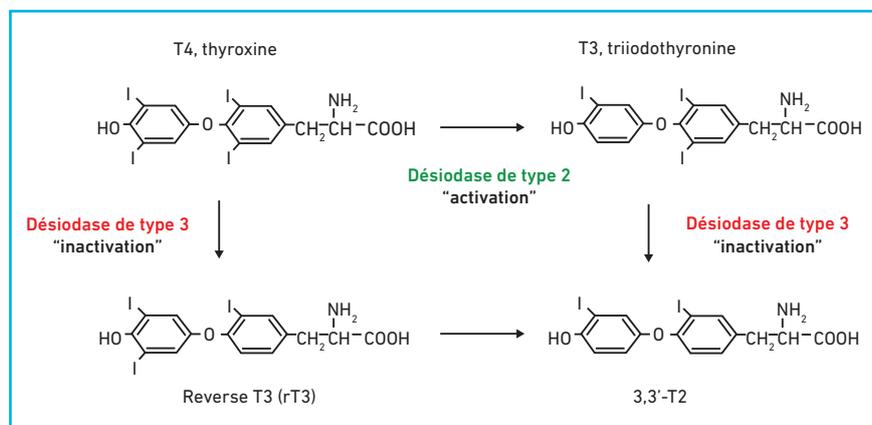


Fig. 1 : Activités désiodases et métabolisme des hormones thyroïdiennes (d'après D. Forrest, *Encyclopedia of Neuroscience*, 2009).

Endocrinologie

transport des 2/3 environ des hormones thyroïdiennes, le reste étant lié soit à l'albumine, soit à la transthyrétine. Seuls 0,04 % de la T4 (T4L) et 0,5 % de la T3 (T3L) sont ainsi sous forme libre [2, 3].

2. Régulation de la production des hormones thyroïdiennes

La thyrostimuline, ou *thyroid-stimulating hormone* (TSH), est une glycoprotéine sécrétée par l'antéhypophyse permettant la stimulation de la synthèse de T3 et T4 par la thyroïde. La TSH est elle-même stimulée par la TRH (*thyroid-releasing hormone*) qui est synthétisée par l'hypothalamus.

Comme tous les axes neuroendocriniens, il existe une boucle de rétrocontrôle entre la thyroïde, l'hypophyse et l'hypothalamus. Ainsi, les hormones T3 et T4 participent au rétrocontrôle négatif de la sécrétion de la TRH au niveau de l'hypothalamus et de la TSH au niveau de l'hypophyse (**fig. 2**) [4].

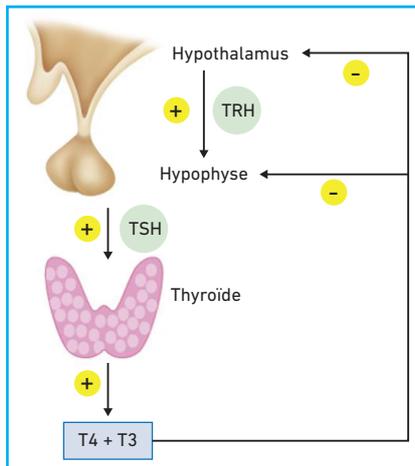


Fig. 2 : Régulation hypothalamo-hypophysaire-thyroïdienne (d'après S. Gaucher, EMC, 2014).

Deux phénomènes majeurs vont ainsi modifier le fonctionnement thyroïdien chez la femme enceinte [5, 6] :

- une augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes ;
- une diminution du *pool* iodé.

1. Augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes maternelles pendant la grossesse

Différents travaux ont montré chez la femme enceinte une augmentation des taux plasmatiques de T4 au 1^{er} trimestre de la grossesse avec un pic vers 10 semaines de grossesse (SG). Ce pic

est accompagné d'une diminution en miroir de la TSH (**fig. 3**) [5, 7]. Cette augmentation des taux de T4 chez la femme enceinte correspond à une augmentation de la production des hormones thyroïdiennes secondaire à différents mécanismes :

● Compensation de l'augmentation des taux de TBG, protéine de transport des hormones thyroïdiennes

Dès le début du 1^{er} trimestre de grossesse, on observe une élévation significative et physiologique de l'estradiolémie. L'estradiol induit un allongement de la demi-vie de la TBG et en stimule la production par le foie. Il en résulte une augmentation des concentrations sériques de TBG entre 6 et 20 SG.

L'augmentation de la TBG en cours de grossesse diminue le *pool* d'hormones thyroïdiennes libres, ce qui entraîne alors une augmentation de la synthèse de T3 et T4 en adaptation à ce phénomène. Il en résulte une élévation des concentrations totales d'hormones thyroïdiennes.

● Stimulation de la thyroïde par l'HCG

Les hormones antéhypophysaires LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculostimulante), TSH et HCG (gona-

Modifications du fonctionnement thyroïdien en cours de grossesse

L'équilibre thyroïdien de la femme enceinte est modifié par les différents phénomènes métaboliques et hormo-

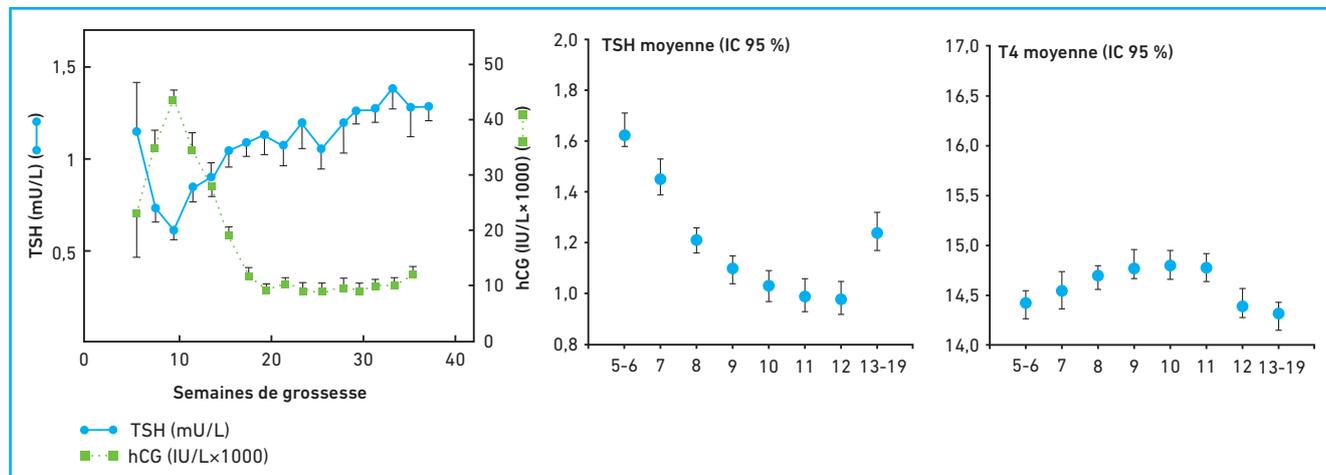


Fig. 3 : Variations physiologiques des taux plasmatiques d'HCG, TSH et T4 au cours de la grossesse (d'après Glinoeir *et al.* JCEM, 1990 et Laurberg *et al.* JCEM, 2016).

dotrophine chorionique humaine) sont des glycoprotéines composées de deux chaînes polypeptidiques : les chaînes alpha et bêta. Ces quatre hormones diffèrent uniquement par leurs chaînes bêta qui leur confèrent une spécificité fonctionnelle.

La sous-unité β de l'HCG possède environ 40 % d'homologie avec la sous-unité β de la TSH. Ainsi, à forte concentration, celle-ci peut aller se fixer aux récepteurs de la TSH et stimuler la production des hormones thyroïdiennes T3 et T4.

Pendant la grossesse, l'hCG augmente progressivement pour atteindre un pic vers 10 semaines de grossesse. L'augmentation de l'HCG entraîne une augmentation linéaire des taux plasmatiques de T4 au 1^{er} trimestre de la grossesse ainsi qu'une diminution de la TSH.

● Augmentation de la clairance des hormones thyroïdiennes

Le placenta est très riche en désiodase de type III (D3) qui permet la conversion de la T4 et de la T3 en formes inactives. Par conséquent, l'augmentation de la clairance des hormones thyroïdiennes au niveau placentaire impose une production plus importante d'hormones thyroïdiennes maternelles afin de maintenir l'euthyroïdie au cours de la grossesse.

2. Diminution du pool iodé

Le *pool* d'iode est habituellement régulé par différents phénomènes : l'apport alimentaire d'iode, la libération de l'iodure par le catabolisme des hormones thyroïdiennes et la clairance rénale de l'iode.

L'augmentation de la production des hormones thyroïdiennes pendant la grossesse va être responsable d'une augmentation des besoins en iode. À cette consommation augmentée d'iode vont s'ajouter deux autres phénomènes qui sont responsables d'une diminution du *pool* iodé chez la femme enceinte.

● Augmentation de clairance rénale de l'iode

Dès les premières semaines de grossesse, il existe une augmentation de la filtration glomérulaire physiologique responsable d'une augmentation de la clairance rénale de l'iode et une diminution du *pool* iodé. Cette diminution est partiellement compensée par une augmentation du captage des iodures par la thyroïde.

● Passage placentaire de l'iode

À partir du 2^e trimestre de la grossesse, la thyroïde fœtale produit ses propres hormones thyroïdiennes. Les apports en iode nécessaires à la production de ces hormones thyroïdiennes proviennent du passage placentaire de l'iodure maternel, diminuant ainsi le *pool* iodé de la mère.

Ces différents phénomènes sont responsables d'une diminution du *pool* iodé de la mère pendant la grossesse, qui est sans conséquence dans les zones géographiques où les apports sont suffisants. Il n'est donc pas recommandé actuellement de prescrire systématiquement une supplémentation iodée chez la femme enceinte [8, 9].

Développement de la thyroïde fœtale

Le corps de la thyroïde apparaît à la 3^e semaine de développement à partir du plancher de l'intestin pharyngien, puis il migre pour atteindre sa localisation définitive vers la 7^e semaine de grossesse.

À partir de la fin du 3^e mois de grossesse, la thyroïde fœtale est capable de produire des hormones thyroïdiennes et la régulation hypothalamo-hypophysaire devient progressivement mature vers 18-20 semaines d'aménorrhée (SA). La thyroïde acquiert également les récepteurs à la TSH vers 20 SA [10, 11].

Ainsi, la maturation du système nerveux central du fœtus est entièrement

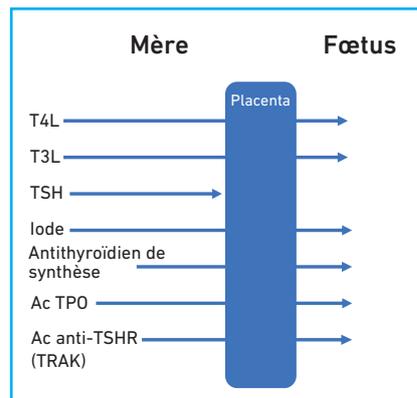


Fig. 4 : Passage transplacentaire et thyroïde (d'après Chan *et al.*, 2009 et Neelakanta *et al.*, 2017).

dépendante du passage placentaire des hormones thyroïdiennes maternelles jusqu'à environ 18-20 SA. C'est à partir de ce terme que la thyroïde fœtale devient sensible aux facteurs extérieurs (traitements antithyroïdiens, anticorps anti-récepteur de la TSH ou TRAK) pouvant provoquer une dysthyroïdie fœtale (fig. 4) [12, 13].

Impact des dysthyroïdies en cours de grossesse

1. Hypothyroïdie

Plusieurs études ont montré que l'hypothyroïdie maternelle en cours de grossesse était associée à un risque accru de complications obstétricales : prématurité, petit poids de naissance, hypertension gravidique, fausse couche et mort fœtale.

Chez les enfants, l'hypothyroïdie maternelle non traitée est peut-être associée à des troubles du développement neurocognitif difficiles à quantifier, à une baisse du QI et certaines études ont décrit des troubles du langage, un retard du développement moteur et des troubles de l'attention à l'âge de 7-9 ans. Cependant, ces données issues d'études rétrospectives n'ont pas été confirmées par de larges études prospectives et il n'est donc pas possible de conclure à ce stade sur l'impact de l'hypothyroïdie sur le développement de l'enfant à naître [9, 14].

Endocrinologie

2. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie non contrôlée chez la mère pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque d'hypertension gravidique voire de défaillance cardiaque, de petit poids de naissance, de retard de croissance intra-utérin et d'accouchement prématuré.

Chez le fœtus, l'hyperthyroïdie est associée à un risque de tachycardie fœtale, de retard de croissance intra-utérin, d'avance de maturation osseuse et d'accouchement prématuré. Dans les formes sévères, le fœtus est à risque de mort fœtale *in utero* secondaire à une défaillance cardiaque.

Chez le nouveau-né, l'hyperthyroïdie peut être responsable, dans les cas les plus sévères, d'une insuffisance cardiaque et, à long terme, de craniosténose "par fusion prématurée des fontanelles", de retard psychomoteur et de microcéphalie [9, 15].

Hypothyroïdie et grossesse

L'hypothyroïdie concerne environ 2 à 3 % des femmes en âge de procréer. Il ne s'agit donc pas d'une situation rare chez les femmes enceintes. Les étiologies sont variées et ne seront pas détaillées ici [16].

Pendant la grossesse, les besoins en L-thyroxine de la mère augmentent secondairement à différents facteurs :

- augmentation de la TBG, qui diminue les formes libres de T3 et T4 ;
- désiodase de type III placentaire, qui augmente le métabolisme des hormones thyroïdiennes en une forme inactive ;
- dilution des hormones thyroïdiennes et passage transplacentaire de la T3 et T4 ;
- absence de l'effet stimulant de l'HCG sur la thyroïde maternelle qui est non fonctionnelle ou absente.

Chez les femmes traitées bien équilibrées avant la grossesse, il est donc

recommandé d'augmenter les doses de L-thyroxine d'environ 25-30 % de leur dose habituelle dès le diagnostic de grossesse [9].

Les objectifs de TSH en cours de grossesse et en préconceptionnel sont les suivants :

- préconceptionnel et 1^{er} trimestre : TSH < 2,5 mUI/L ;
- 2^e et 3^e trimestres : TSH < 3 mUI/L.

La surveillance au cours de la grossesse doit ensuite être mensuelle afin d'ajuster régulièrement les doses de L-thyroxine (TSH seule) au moins jusqu'à mi-gestation, avec un contrôle vers 30 SA si la patiente est bien équilibrée au début de la grossesse. Une fois que la patiente a accouché, il est possible de diminuer le traitement de L-thyroxine aux doses prescrites en préconceptionnel (sous réserve d'un équilibre satisfaisant en préconceptionnel évidemment). Un contrôle du bilan est nécessaire à 6 semaines en post-partum et il est important que la patiente poursuive un suivi endocrinologique régulier [9].

Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire

L'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire (HGT) concerne 2 à 3 % des femmes enceintes [17]. Elle correspond à une hyperstimulation de la thyroïde par l'HCG au début de la grossesse. On comprend ainsi aisément que les grossesses à risque de développer une HTG sont les situations où le taux de HCG est élevé (grossesse multiple, grossesse molaire, etc.). Cependant, le taux d'HCG n'est pas suffisant pour distinguer une HTG d'une autre cause d'hyperthyroïdie en cours de grossesse.

Cliniquement, l'HTG se traduit chez les femmes enceintes par des signes d'hyperthyroïdie plus ou moins marqués (vomissements incoercibles, perte de poids > 5 %, déshydratation et cétose, etc.) selon les situations.

Biologiquement, il faut suspecter l'HTG lorsque la TSH est en dessous des seuils inférieurs établis par le laboratoire, associés à des hormones thyroïdiennes élevées (T3 et/ou T4). Il est nécessaire d'éliminer une autre cause d'hyperthyroïdie par le dosage des anticorps thyroperoxydase (TPO), thyroglobuline (TG), anti-récepteur de la TSH (TRAK) et par une échographie thyroïdienne éliminant la présence d'un nodule toxique.

La résolution de l'HTG est en général spontanée à partir de 14-18 SA et il n'est donc pas recommandé d'utiliser un traitement par antithyroïdien de synthèse (ATS) [9]. Le traitement symptomatique seul est recommandé, parfois associé à de faibles doses de bêtabloquant dans les cas les plus sévères. L'éventuel impact de l'HTG sur le développement de l'enfant à naître n'est pas connu et aucune surveillance fœtale n'est recommandée.

Maladie de Basedow

1. Généralités

La maladie de Basedow est la première cause d'hyperthyroïdie chez l'adulte. Elle concerne 0,4 à 1 % des femmes et environ 0,2 % des grossesses. Il s'agit d'une pathologie auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH ou TRAK. Ces anticorps vont, par leur effet activateur sur la glande thyroïde, induire la production d'hormones thyroïdiennes périphériques T3L et T4L de manière non régulée. Plus rarement, ces anticorps ont un effet freinateur sur la thyroïde (TRAK bloquant) et peuvent entraîner une hypothyroïdie.

La maladie de Basedow est une pathologie fluctuante, ponctuée par des périodes de rémission et de rechute. Sa prise en charge repose sur l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse en première intention, éventuellement associée au traitement symptomatique des complications (ophtalmopathie, tachycardie).

Dans certains cas de maladie sévère avec des poussées répétées, un traitement radical par thyroïdectomie ou par iode radioactif peut s'avérer nécessaire, mais ces traitements sont contre-indiqués pendant la grossesse.

2. Évolution de la maladie de Basedow en cours de grossesse

Chez la femme enceinte, l'équilibre de la maladie de Basedow se trouve modifié. L'évolution est fréquemment marquée par une rechute au 1^{er} trimestre de la grossesse suivie d'une rémission progressive à partir du 2^e trimestre en lien avec l'hémodilution et la baisse de concentration plasmatique des anticorps. La période du post-partum est également à risque de rechute.

On comprend ainsi que la situation de la maladie de Basedow est évolutive et nécessite une surveillance rapprochée ainsi qu'une adaptation régulière de la prise en charge jusqu'en post-partum [18].

3. Risque fœtal et néonatal de la maladie de Basedow en cours de grossesse

Deux facteurs peuvent impacter le fonctionnement de la thyroïde fœtale et néonatale en cas de maladie de Basedow chez la mère.

- ### POINTS FORTS
- Chez la femme enceinte, la fonction thyroïdienne est modifiée par deux phénomènes principaux : l'augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes et la diminution du *pool* iodé.
 - En cas d'hypothyroïdie, les doses de L-thyroxine doivent être augmentées de 25 à 30 % dès la grossesse. Elles pourront être diminuées après l'accouchement.
 - L'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire est de résolution spontanée à partir de 14-18 SA et ne nécessite pas de traitement spécifique en dehors d'un traitement symptomatique. L'utilisation d'ATS ne permet pas d'améliorer les issues obstétricales et n'est donc pas recommandée.
 - La maladie de Basedow est rapidement évolutive pendant la grossesse et justifie une surveillance maternelle renforcée. Les traitements ATS sont à éviter autant que possible et seront prescrits à la dose la plus faible possible. L'objectif thérapeutique n'est pas la normalisation de la TSH.

Pendant la grossesse, la dysthyroïdie fœtale est dépistée par la réalisation d'une échographie de la thyroïde du fœtus. L'apparition d'un goître fœtal (mesure du périmètre et/ou du diamètre thyroïdien fœtal > 95^e percentile selon les courbes de références, **fig. 5**) signe la présence d'une dysthyroïdie fœtale qui peut être secondaire à deux phénomènes [19-22] :

>>> Le passage transplacentaire des traitements antithyroïdiens de synthèse

peut aller freiner le fonctionnement de la thyroïde fœtale et induire une hypothyroïdie fœtale iatrogène. Le risque d'hypothyroïdie fœtale est majeur lorsque les doses d'ATS excèdent 150 mg de propylthiouracile (3 comprimés), soit 15 mg de carbimazole. Dans la littérature, **près de 3/4 des cas de dysthyroïdies fœtales sont secondaires à une hypothyroïdie par surdosage en ATS**, ce qui doit nous inciter à la plus grande vigilance dans la gestion des traitements pendant la grossesse.

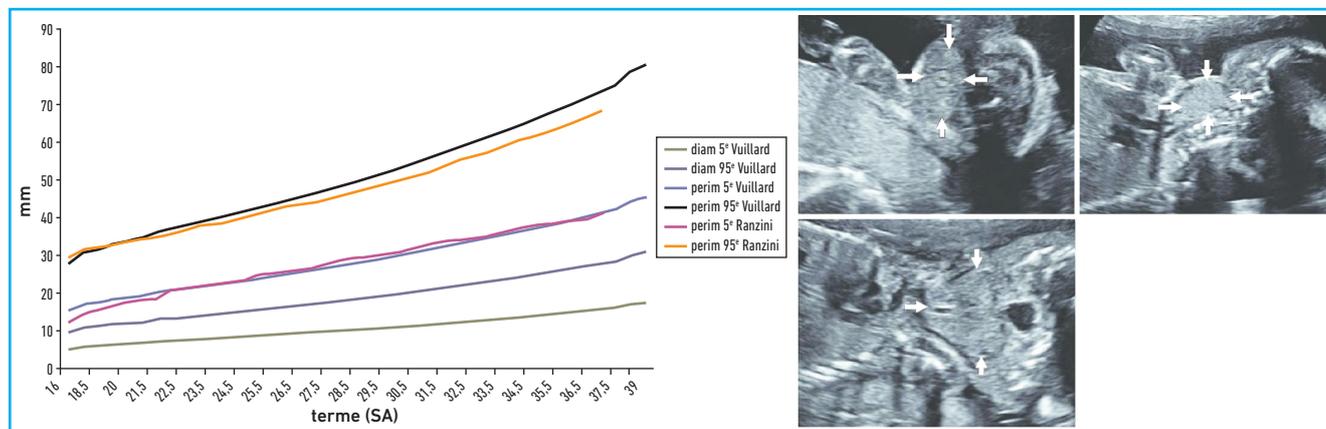


Fig. 5 : À gauche : normes des mesures thyroïdiennes fœtales (mm) selon le terme de grossesse (SA) (selon Lutton D, Vuillard E, Ranzini *et al.*). À droite : exemple d'un goître thyroïdien fœtal échographique (d'après Ferianec, *J Obstet Gyn Res*, 2016).

Endocrinologie

>>> Le passage des TRAK par voie transplacentaire peut aller stimuler la thyroïde fœtale et provoquer une hyperthyroïdie fœtale à partir de 18 SA, lorsque le fœtus a acquis les récepteurs de la TSH. La survenue d'un goître fœtal d'hyperthyroïdie a été montrée en cas de taux de TRAK supérieurs à 5 UI/mL pendant la grossesse, ce qui reste un événement rare en dehors de cas très sévères de maladie de Basedow maternelle.

À la naissance, on estime qu'environ 1 % des nouveau-nés de mère Basedow vont développer une dysthyroïdie transitoire qui peut être de deux types [19-23] :

- hypothyroïdie néonatale secondaire à l'effet rémanent des antithyroïdiens de synthèse pris par la mère pendant la grossesse : il s'agit d'un état transitoire qui se corrige après l'élimination des traitements. La demi-vie des traitements est comprise entre 12 et 72 heures, et le bilan thyroïdien de l'enfant se normalise en général dans la 1^{re} semaine de vie ;
- hyperthyroïdie néonatale par persistance des TRAK maternels dans le sang du nouveau-né : elle est également transitoire mais peut persister plusieurs semaines après la naissance. Elle est

résolutive à l'élimination complète des TRAK, sachant que la demi-vie des TRAK est de 12 jours. Il est parfois nécessaire de traiter l'enfant par un ATS pendant quelques semaines, dans les situations les plus sévères.

4. Gestion des traitements

La prise en charge de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow pendant la grossesse repose sur l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse. Compte tenu du risque important de dysthyroïdie fœtale en cas de traitement ATS chez la mère, le schéma thérapeutique du "block and replace" n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

En ce qui concerne la sécurité d'emploi pendant la grossesse, outre les risques d'agranulocytose et de pancréatite connus en dehors de la grossesse, plusieurs études ont suggéré l'association entre carbimazole (CMZ), méthimazole (MMI) et embryofœtopathies.

Le propylthiouracile (PTU), quant à lui, présente une hépatotoxicité importante justifiant une surveillance régulière du

bilan hépatique, notamment à l'introduction du traitement ou aux modifications de doses.

L'ensemble des sociétés savantes recommande ainsi la prescription de PTU pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (et avant la grossesse en cas de projet de grossesse), en utilisant la dose minimale. Un arrêt du traitement doit toujours être envisagé, notamment si les doses de traitement sont faibles et que la maladie est bien contrôlée. En cas de nécessité de poursuite d'un traitement antithyroïdien aux stades plus avancés de la grossesse, le choix de la poursuite du PTU ou d'un relais par MMI reste à l'appréciation du praticien, selon l'équilibre de la maladie de Basedow et des facteurs de risque de la patiente.

Aucun des traitements ATS ne contre-indique l'allaitement en post-partum.

5. Surveillance maternelle (fig. 6)

>>> Surveillance du bilan thyroïdien

En cas d'antécédent de maladie de Basedow, la grossesse doit être pro-

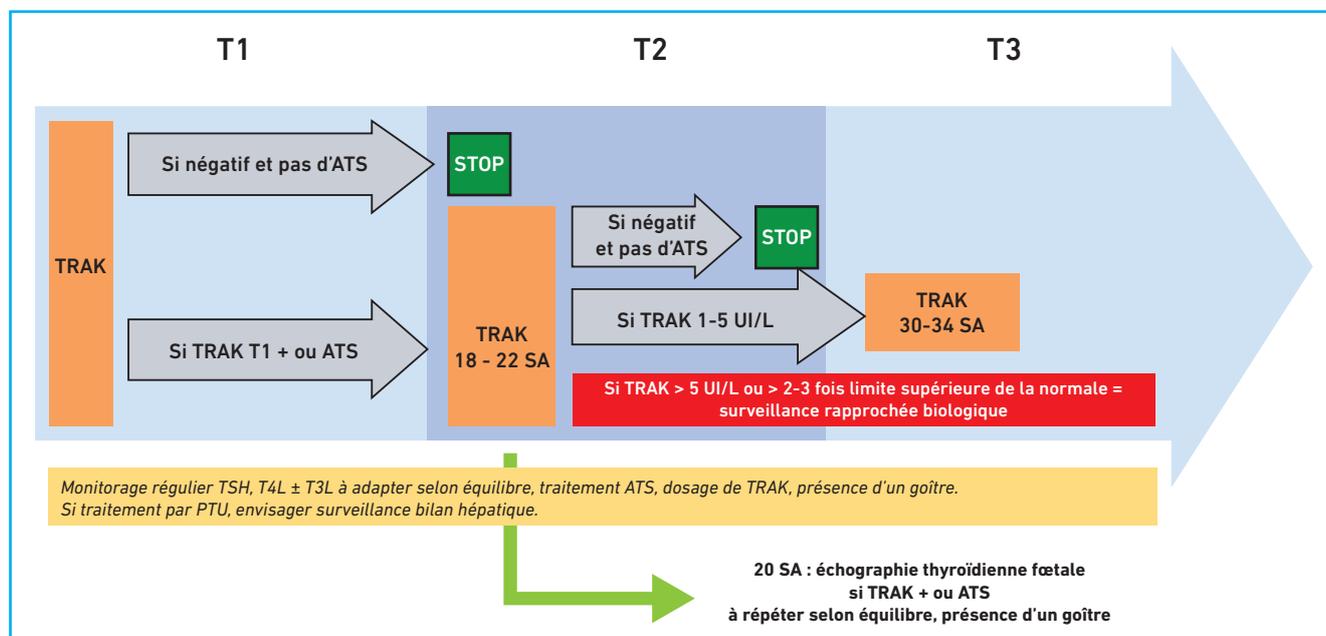


Fig. 6 : Modalités de la surveillance thyroïdienne chez les femmes enceintes avec un antécédent de maladie de Basedow (figure empruntée à la thèse du Dr Durivault).

grammée autant que possible en période d'euthyroïdie. Il est recommandé de réévaluer une évaluation de la fonction thyroïdienne par un dosage de TSH et T4L dès le diagnostic de grossesse, puis de surveiller le bilan thyroïdien toutes les 2 à 4 semaines. En cas d'équilibre satisfaisant, cette surveillance pourra être espacée toutes les 6 semaines

L'objectif est d'obtenir une T4L à la limite haute de la normale ou légèrement supérieure à la normale (1,5 fois la norme supérieure en dehors de la grossesse aux 2^e et 3^e trimestres d'après l'American Thyroid Association [ATA]) afin de limiter la dose d'ATS administrée [9]. **Le traitement antithyroïdien n'est donc pas adapté au dosage de TSH.**

>>> Surveillance des TRAK

Un dosage des TRAK doit être réalisé dès le diagnostic de grossesse en cas d'antécédent de maladie de Basedow, y compris chez les patientes qui ont eu un traitement radical. En effet, elles peuvent garder un dosage de TRAK positif qui les expose à un risque de dysthyroïdie fœtale. Un dosage de TRAK est également recommandé en cas de traitement antithyroïdien en cours de grossesse ou en cas d'antécédent d'hyperthyroïdie néonatale à l'issue d'une précédente grossesse.

En cas de dosage positif ou si la patiente reçoit un traitement par antithyroïdiens de synthèse, un nouveau dosage doit être réalisé entre 18 et 22 SA. Dans les autres cas, la surveillance des TRAK peut être interrompue. Si le dosage au 2^e trimestre est à nouveau positif, la stratégie de surveillance est à adapter selon le taux de TRAK. Une élévation supérieure à 5 UI/L est associée à un risque de complications fœtales et doit inciter le praticien à une surveillance rapprochée jusqu'à la fin de la grossesse. Dans les autres cas, un dernier dosage devra être effectué entre 30 et 34 SA afin d'évaluer le risque de survenue d'une hyperthyroïdie chez le nouveau-né [9].

6. Surveillance fœtale

L'American Thyroid Association (ATA), la Société française d'endocrinologie (SFE) et l'Endocrine Society recommandent le dépistage échographique d'une dysthyroïdie fœtale chez les patientes avec un antécédent de maladie de Basedow dans les cas où elles présentent des TRAK positifs en début de grossesse et/ou les cas où elles reçoivent un traitement antithyroïdien de synthèse. Cet examen concerne également les patientes qui ont reçu un traitement radical et dont le dosage de TRAK était toujours positif en début de grossesse [9, 23].

La mesure de la thyroïde fœtale doit être réalisée mensuellement, par un échographe entraîné, dès 20 SA. En cas de mise en évidence d'un goître fœtal, une surveillance échographique régulière doit être instaurée dont la fréquence sera à discuter selon la sévérité de la maladie et les retentissements fœtaux associés.

7. Surveillance néonatale

En cas de risque de dysthyroïdie néonatale, c'est-à-dire si la mère a un traitement ATS en fin de grossesse, que les TRAK sont positifs en fin de grossesse ou qu'il y a eu un goître fœtal détecté lors de la surveillance anténatale, il est nécessaire de surveiller la fonction thyroïdienne du nouveau-né. Un bilan au sang du cordon comportant au minimum T3, T4, TSH et TRAK est réalisé et sera répété au 3^e jour de vie. La suite de la surveillance est ensuite décidée au cas par cas selon les résultats de ces bilans [24].

Conclusion

La prise en charge des pathologies thyroïdiennes en cours de grossesse nécessite une attention toute particulière en raison des modifications du fonctionnement thyroïdien de la femme enceinte mais également en raison de l'impact fœtal et néonatal de certaines patholo-

gies. Il est ainsi nécessaire de connaître les objectifs thérapeutiques spécifiques à la grossesse. Une prise en charge multidisciplinaire spécialisée est nécessaire dans certaines situations, notamment en cas de maladie de Basedow.

BIBLIOGRAPHIE

1. GEREBEN B, ZAVACKI AM, RIBICH S *et al.* Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling1. *Endocr Rev*, 2008; 29:898-938.
2. BARTALENA L, ROBBINS J. Variations in Thyroid Hormone Transport Proteins and Their Clinical Implications. *Thyroid*, 1992;2:237-245.
3. DI JESU B, ARVAN P. Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology. *Endocr Rev*, 2016;37:2-36.
4. ORTIGA-CARVALHO TM, CHIAMOLERA MI, PAZOS-MOURA CC *et al.* Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. In: Terjung R, ed. *Compr Physiol*, Hoboken, 2016;6: 1387-1428.
5. GLINOER D, NAYER PD, BOURDOUX P *et al.* Regulation of Maternal Thyroid during Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990;71:276-287.
6. BUDENHOFER BK, DITSCH N, JESCHKE U *et al.* Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2013;287:1-7.
7. LAURBERG P, ANDERSEN SL, HINDERSSON P *et al.* Dynamics and Predictors of Serum TSH and fT₄ Reference Limits in Early Pregnancy: A Study Within the Danish National Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101: 2484-2492.
8. HARDING KB, PEÑA-ROSAS JP, WEBSTER AC *et al.* Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;3:CD011761.
9. ALEXANDER EK, PEARCE EN, BRENT GA *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 2017;27:315-389.
10. DE FELICE M, DI LAURO R. Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms. *Endocr Rev*, 2004;25:722-746.

Endocrinologie

11. BURROW GN, FISHER DA, LARSEN PR *et al.* Maternal and Fetal Thyroid Function. *N Engl J Med*, 1994;331:1072-1078.
12. CHAN SY, VASILOPOULOU E, KILBY MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2009;5:45-54.
13. KANIKE N, DAVIS A, SHEKHAWAT PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Transl Paediatr*, 2017;6:349-358.
14. LEGER J. Fonction thyroïdienne fœtale et maternelle durant la grossesse et impact cérébral. *Ann Endocrinol*, 2014;75:252.
15. LÉGER J, CAREL JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018;32:373-386.
16. CHAKER L, BIANCO AC, JONKLAAS J *et al.* Hypothyroidism. *Lancet*, 2017;390:1550-1562.
17. POPPE K, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, LAURBERG P *et al.* Management of Hyperthyroidism in Pregnancy: Results of a Survey among Members of the European Thyroid Association. *Eur Thyroid J*, 2012;1:34-40.
18. ROSS DS, BURCH HB, COOPER DS *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 2016;26:1343-1421.
19. POLAK M, LE GAC I, VUILLARD E *et al.* Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004;18:289-302.
20. POLAK M, VAN VLIET G. Therapeutic approach of fetal thyroid disorders. *Horm Res Paediatr*, 2010;74:1-5.
21. BANIGÉ M, ESTELLAT C, BIRAN V *et al.* Study of the Factors Leading to Fetal and Neonatal Dysthyroidism in Children of Patients With Graves Disease. *J Endocr Soc*, 2017;1:751-761.
22. LUTON D, LE GAC I, NOEL M *et al.* Thyroid function during pregnancy in women with past Graves' disease. *BJOG*, 2005;112:1565-1567.
23. ILLOUZ F, LUTON D, POLAK M *et al.* Graves' disease and pregnancy. *Ann Endocrinol*, 2018;79:636-646.
24. LÉGER J. Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease. *Horm Res Paediatr*, 2017;87:1-6.

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

Gynécologie

La photobiomodulation en gynécologie

RÉSUMÉ : Dans l'arsenal des thérapies traitant l'inflammation et la cicatrisation, il existe beaucoup de traitements. La lumière est une nouvelle aide au service du gynécologue. Cette énergie lumineuse aide à restaurer l'homéostasie des tissus *via* les mécanismes de réparation de l'organisme, lequel dispose ainsi de l'énergie nécessaire pour agir ensuite de manière autonome sur la régulation des processus de l'inflammation, de la cicatrisation, de l'infection et de la douleur.

Ce traitement athermique et sans danger, basé sur l'interaction énergie-matière vivante, disposant de plus de 6 000 publications internationales, porte le nom (adopté par tous les pays) de photobiomodulation, ou PBM.

L'intérêt le plus évident de la PBM résulte dans son mode d'action : elle est efficace uniquement sur un tissu perturbé, n'ayant aucune action sur un tissu normal. Le retour de la microcirculation à son état normal conduit à la régulation à long terme des échanges biochimiques perturbés. "*Primum non nocere*" est donc l'adage qui convient le mieux à la PBM.



A. SIBONI
Médecin gynécologue, TOULOUSE.

Mécanismes d'action de la photobiomodulation

La photobiomodulation (PBM) est une thérapeutique non invasive utilisée pour tonifier et réhydrater la peau ainsi que les muqueuses en profondeur, stimuler la production de collagène et lutter contre le vieillissement.

La définition de la photobiomodulation par LED est la suivante (Walt, 2018) : mécanisme par lequel les rayonnements optiques non ionisants dans le visible et le proche infrarouge sont absorbés par les chromophores endogènes pour induire des événements photophysiques et photochimiques à différentes échelles biologiques sans provoquer de dommages thermiques.

Les organismes vivants absorbent et émettent de la lumière à faible intensité par effet photoélectrique. Ce mécanisme est appelé photosynthèse pour les plantes et photobiomodulation pour les humains et les animaux. La photobiomodulation utilise l'effet photoélectrique, une découverte qui valut à Albert Einstein le prix

Nobel de physique en 1921. Celui-ci expliqua alors que ce phénomène était provoqué par l'absorption de photons lors de l'interaction de la matière avec la lumière.

Les différents niveaux d'action de la PBM

L'action de la PBM se déroule à différents niveaux, à partir de l'effet photoélectrique induisant des réactions photochimiques qui vont dans le sens de la réparation tissulaire. Pour ce faire, on utilise des longueurs d'onde dans le spectre du visible et dans l'infrarouge proche qui vont induire des modifications physiologiques et permettre ainsi une efficacité thérapeutique. En fonction de la longueur d'onde utilisée, la profondeur de la pénétration cellulaire sera différente (*fig. 1 et 2*).

L'illumination déclenche des effets biologiques dont font état ci-dessous les publications internationales :

- membrane cellulaire : repolarisation ;
- mitochondrie : énergisation *via* cytochrome C oxydase ;

Gynécologie

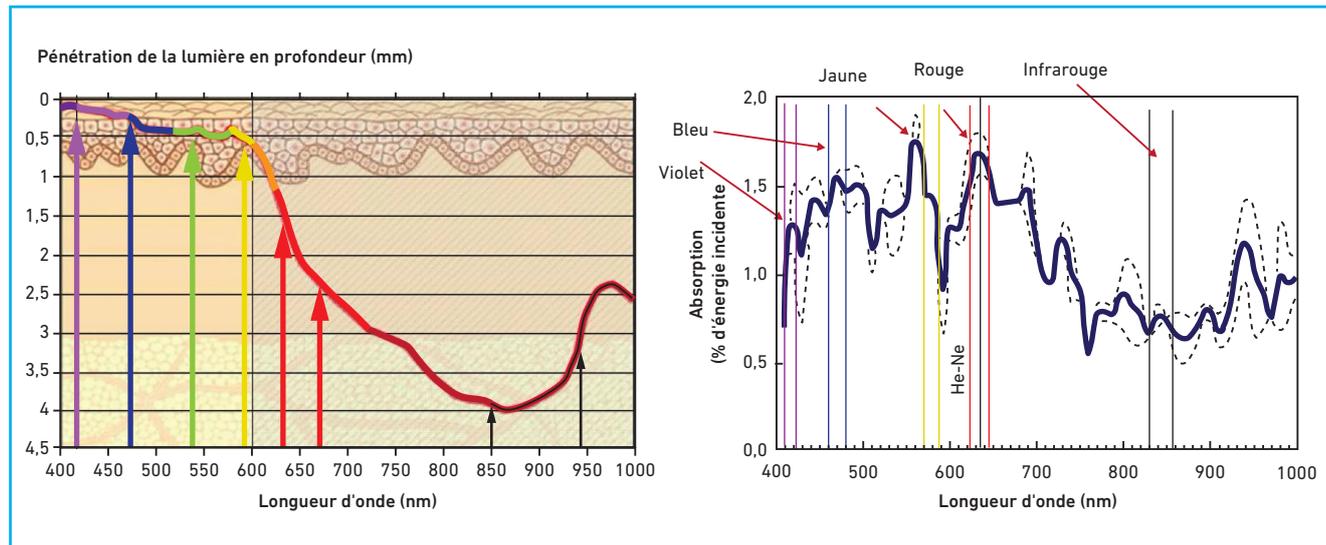


Fig. 1 et 2 : Le traitement par LED va permettre aux cellules de retrouver leur potentiel métabolique en stimulant la fabrication de collagène et d'élastine. La souffrance cellulaire résulte d'une diminution de l'énergie nécessaire à l'autoréparation cellulaire. La PBM permet une stimulation de la synthèse d'ATP, d'eau et d'oxyde nitrique par les mitochondries.

- hydratation cellulaire : modification du rapport eau libre/eau liée* ;
- microcirculation : retour à la normale des papilles dermiques (sécheresse vaginale) ;
- maillage pigmentaire : homogénéisation de la mélanine (mélasma).

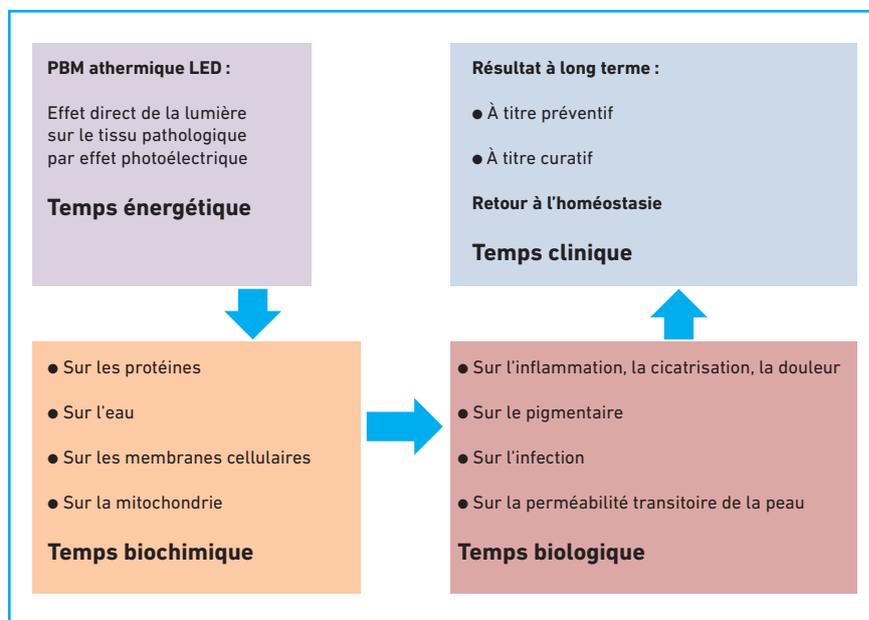
En gynécologie, la PBM peut être utilisée en interne et en externe. Ses applications proviennent des études faites en dermatologie sur la peau et en cancérologie sur la muqueuse buccale pour le traitement des mucites radio- et chimio-induites. La PBM peut être utilisée seule ou associée à d'autres thérapeutiques

dans le traitement des maladies cutanées génitales telles que le lichen sclérotrophique, l'herpès ou l'eczéma, mais aussi pour améliorer la cicatrisation des plaies gynécologiques et obstétricales, ainsi que les troubles fonctionnels de la sphère vulvo-vaginale et urogénitale (Lanzafame *et al.*).

Synthèse des effets biologiques et cliniques

La **figure 3** met bien en évidence l'importance de l'effet retard clinique qui se poursuit après l'arrêt du traitement (c'est important à faire comprendre à la patiente). L'action de la PBM a été démontrée dans les étapes de la cicatrisation : augmentation de la prolifération des fibroblastes, augmentation de la sécrétion des facteurs de croissance, augmentation de la production de collagène et néoangiogenèse*. Il en va de même dans les processus de vieillissement cellulaire (cf. étude de Fouque Boisnic *et al.*).

Les applications des LED en dermatologie sont vastes et ont été étudiées par de nombreux auteurs (Pelletier, Fouque...).



* Études listées dans "Pour en savoir plus".

Fig. 3 : Synthèse des effets biologiques et cliniques. ©biophoton 2018.

L'utilisation des LED dans le syndrome génito-urinaire chez les femmes ménopausées a conclu à l'efficacité de cette technique avec une tolérance excellente.

Que peut apporter la photobiomodulation au gynécologue ?

La PBM va nous aider dans notre pratique quotidienne, tantôt seule, tantôt en association avec d'autres thérapeutiques, ou parfois lorsque nos moyens classiques sont en échec. Elle a une action démontrée sur l'inflammation et la cicatrisation, elle stimule la production de collagène et d'élastine, et améliore la microcirculation (*fig. 4*).

La PBM favorise le renouvellement cellulaire et augmente la vascularisation. Elle aide les tissus à se réparer, réduit le temps cicatriciel et permet un retour plus rapide à l'homéostasie. C'est pour cela qu'elle est intéressante dans les processus de vieillissement cellulaire, les états inflammatoires et les processus de cicatrisation, en fait dans toutes les circonstances où les muqueuses sont altérées. C'est pour ces raisons qu'elle est très utile en dermatologie et en gynécologie.

Les indications de la PBM

Au décours de la vie des femmes, du fait des grossesses, des accouchements (déchirure de l'épisiotomie), des pathologies infectieuses, mycoses ou vaginoses, herpès, bartholinite, lichen, ménopause, une sensation d'inconfort vulvo-vaginal peut s'installer et parfois perdurer. La PBM peut aider les femmes à se sentir plus à l'aise dans leur intimité et dans leur sexualité.

Lors de la ménopause, des soucis de santé (cancer du sein ou autres cancers), des traitements (radiothérapie, chimiothérapie), les tissus de la sphère génitale perdent de leur élasticité, de leur fer-

meté, la vascularisation diminue ainsi que l'hydratation. Cela entraîne une sensation de sécheresse vaginale avec un inconfort, des irritations, souvent des douleurs, des troubles urinaires, avec toujours un retentissement sur la sexualité.

Focus : la PBM dans le syndrome génito-urinaire de la ménopause

1. Physiopathologie de la sécheresse vaginale à la ménopause

La ménopause se caractérise par :
– la perte de fonctionnalité des ovaires ;
– l'altération des glandes surrénales ;

POINTS FORTS

- La photobiomodulation utilise l'énergie lumineuse : l'effet photoélectrique induit des réactions photochimiques aidant ainsi la réparation cellulaire.
- C'est un traitement sans risque, sans douleur, sans éviction sociale ni contre-indication.
- La PBM agit sur trois facteurs fondamentaux : inflammation, cicatrisation, douleur.
- Plusieurs séances sont nécessaires, l'effet peut être retardé.
- Elle peut être utilisée seule ou associée à d'autres traitements (effet de potentialisation) : radiofréquence, laser, injection d'acide hyaluronique.
- Durée de la séance : 10 à 15 minutes.

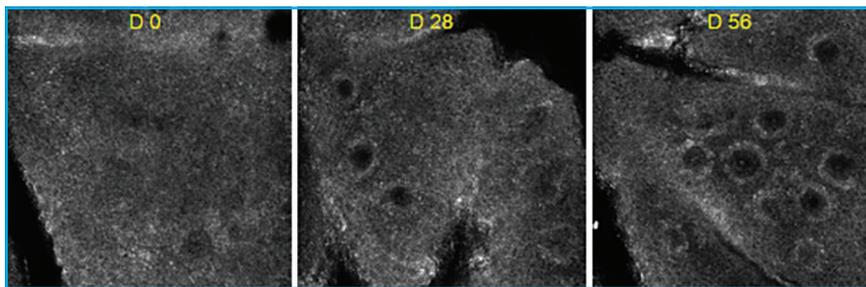


Fig. 4 : Au niveau vaginal, l'étude multicentrique a montré une amélioration en 6 séances, soit de D0 à D28, au lieu de D56 pour l'épiderme. L'effet est plus rapide car on travaille directement sur la muqueuse vaginale, plus transparente et laissant pénétrer davantage de lumière (d'après Ashland Labs & Dr L. Fouque, Nice).

- l'altération de la sécrétion de l'hormone de croissance ;
- la diminution de la vascularisation ;
- la diminution de l'épaisseur de la muqueuse ;
- la perte de 1 % de collagène par an ;
- la diminution de la production d'élastine ;
- l'augmentation du pH vaginal (lactobacilles).

2. Conséquences

Les conséquences peuvent être les suivantes :

- sensation d'inconfort, prurit, brûlures, fissures ;
- difficultés lors des rapports sexuels : dyspareunie, défaut de lubrification,

Gynécologie

baisse de la libido (fréquence importante et très sous-estimée après la ménopause);

- baisse du désir et du plaisir;
- troubles urinaires : dysuries, infections urinaires à répétition, urgences mictionnelles.

Les conséquences psychologiques sont importantes : manque de confiance en soi, difficultés relationnelles dans le couple s'il existe ou difficultés à s'engager dans une relation de couple.

3. Les traitements existants

Différents types de traitements existants sont efficaces :

- traitement hormonal général ou local ;
- traitements non hormonaux.

Ces traitements sont parfois contraignants ou mal acceptés, voire parfois contre-indiqués.

4. Les traitements innovants

Des traitements nouveaux sont désormais à notre disposition : PBM LED (**fig. 5**), radiofréquence, laser, injection d'acide hyaluronique. Ces traitements visent tous le même but : favoriser la réparation tissulaire.

5. Le traitement de première intention avec la PBM

Pour rappel, la PBM agit sur trois facteurs fondamentaux :

- inflammation ;
- cicatrisation ;
- douleur.

Il n'y a pas de contre-indication, pas d'effet secondaire ni de douleur. La PBM est intéressante car elle peut être utilisée seule ou associée à toutes les autres techniques. Elle travaille en temps masqué et est opérateur-indépendante. Elle peut donc être proposée en première intention.

Les autres indications de la PBM en gynécologie sont (**fig. 6**) :

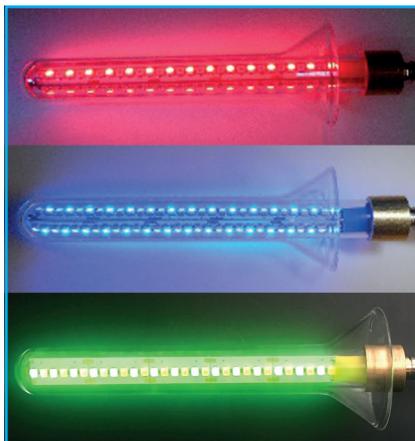


Fig. 5 : LED triWings avec les sondes endo (fabrication française).



Fig. 6 : Traitement combiné avec panneaux de LED et Sondled (photo A. Siboni).

- postpartum : cicatrices d'épisiotomie, douleurs vulvaires persistantes postpartum, hémorroïdes ;
- cicatrices de césarienne, vergetures ;
- cicatrices après chirurgie mammaire ;
- lichen scléroatrophique ;
- dysménorrhée, endométriose (douleurs) ;
- vulvodynies ;
- douleurs aux rapports.

Conclusion

La PBM est une technique qui existe depuis plus de 30 ans déjà, avec plus de 6 000 publications démontrant son efficacité et sa totale innocuité. Elle est désormais disponible au service du gynécologue pour lui apporter un modulateur de l'inflammation sans contre-indication ni effet secondaire. Dans la restauration vaginale, la PBM fait partie des "outils" indispensables à côté des injections d'acide hyaluronique, des lasers, de la radiofréquence, le but de toutes ces techniques étant l'amélioration de la qualité de vie des femmes.

POUR EN SAVOIR PLUS

- POURREAU-SCHNEIDER N, AHMED A. *Multiplication des fibroblastes en myofibroblastes*. CNRS, Marseille.
- DR. LU. *Action sur collagène du tissu conjonctif*. Université de Montpellier.
- BENEDECENTI A. *Augmentation de la production d'ATP*. Université de Gênes (Italie).
- ROSSI B. *Blocage des radicaux libres en oncologie*. Inserm, Nice.
- REPOLARISATION DE LA MEMBRANE CELLULAIRE. *Étude en spectrofluorimétrie*. CNRS, Toulouse.
- MODIFICATION TISSULAIRE DU RAPPORT EAU LIBRE/EAU LIÉE. *Étude en Résonance magnétique nucléaire*. Pole de GBM, Université Toulouse.
- FOUQUE L. *Activation des papilles dermiques et augmentation de la microcirculation du sang*. *Étude en microscopie confocale*. Vinscience Labs, Sofia Antipolis.
- PELLETIER M. *Augmentation de l'hydratation cellulaire & mesure hydratation cutanée*. Imcas, Toulon, 2013.

- BLANCHEMAISON P. *Augmentation de la microcirculation capillaire vaginale. Étude en capillaroscopie sur muqueuse vulvaire.* Paris, 2018.
- LANZAFAME RJ, DE LA TORRE S, LEIBASCHOFF G. The Rationale for Photobiomodulation Therapy of Vaginal Tissue for Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: An Analysis of Its Mechanism of Action, and Current Clinical Outcomes. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2019;37:395-407.
- THABET AA, HANFY HM, RAHMAN ALI TA *et al.* Effect of Low Level laser Therapy and Pelvic Rocking Exercise in the Relief of Primary Dysmenorrhoea. *Bull Fac Ph Th Cairo Univ*, 2008;13:39-49.
- MATSUMOTO T, USHIROYAMA T, TATSUMI N. Lower peripheral circulation in eumenorrhoeic young women with premenstrual symptoms. *BioPsychosocial Medicine*, 2007;1:8.
- SAFFARIEH E, PAZOKI R. Low Level Laser Therapy in the Relief of Primary Dysmenorrhoea. *Advances in Environmental Biology*, 2015;9:871-873.
- HAMLIN MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*, 2017;4:337-361.
- SHALLAL MM, HAJIM KI. Enhancement of surgical vaginal mucosal wound healing using he-ne laser of 632.8 nm with topical application of toluidine blue. *Iraqi J Comm Med*, 2010.
- BOTEZ M, ANTON C, MIRCEA R *et al.* Noninvasive laser therapy for outpatients with chronic inflammatory disorders of cervix. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2012;116:1131-1135.
- EL FAHAM DA, ELNOURY MAH, MORSY MI *et al.* Has the time come to include low-level laser photobiomodulation as an adjuvant therapy in the treatment of impaired endometrial receptivity? *Lasers Med Sci*, 2018;33:1105-1114.
- WASSON CJ, ZOURELIAS JL, AARDSMA NA *et al.* Inhibitory effects of 405 nm irradiation on Chlamydia trachomatis growth and characterization of the ensuing inflammatory response in HeLa cells. *BMC Microbiol*, 2012;12:176.
- FORTUNA T, GONZALEZ AC, SÁ MF *et al.* Effect of 670 nm laser photobiomodulation on vascular density and fibroplasia in late stages of tissue repair. *Int Wound J*, 2018;15:274-282.

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

NE PLUS BANALISER' LES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS DE LA GROSSESSE

Cariban®

Gélule à libération modifiée
Succinate de doxylamine/Chlorhydrate de pyridoxine
10 mg/10 mg



Liste I. Médicament non remboursé.

**1^{ER} MÉDICAMENT*
INDIQUÉ CHEZ LES FEMMES
ENCEINTES² ALLIANT :**
➤ Efficacité sur les nausées
et vomissements au lever²
➤ Sécurité d'utilisation²

CARIBAN® est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse qui ne répondent pas au traitement classique. Restrictions concernant l'utilisation : l'association doxylamine/pyridoxine n'a pas été étudiée dans le cas de l'hyperémèse gravidique (voir rubrique 4.4 du RCP).

Pour une information complète, consultez le RCP disponible sur la base de données publique du médicament sur le site internet <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* Commercialisé au 01/10/2020

1. HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ? (Avril 2005) - 2. RCP Cariban®

Réf. EFFIK : 1840/0620 – Mars 2021 - 20/07/61447165/PM/002

Bâtiment « Le Newton »
9/11 rue Jeanne Braconnier - 92366 MEUDON-LA-FORÊT
Société Anonyme au capital de 1 550 654 euros
RCS Nanterre 387 968 464 - Tél. : 01 41 28 20 20



I Obstétrique

Quelles actualités sur l'usage de cannabis en cours de grossesse ?

RÉSUMÉ : La prévalence de l'usage du cannabis en cours de grossesse a significativement augmenté depuis les années 2000. L'extension de sa légalisation et de son usage thérapeutique peuvent laisser penser à une innocuité du produit. Les études récentes, bien que contradictoires, montrent quant à elles un risque accru de prématurité, de plus petit poids de naissance et davantage d'hospitalisations en néonatalogie.

Les travaux concordent sur les conséquences chez les nouveau-nés : augmentation de la fréquence des trémulations et des troubles du sommeil. Conseiller l'allaitement maternel n'obtient pas le consensus. Les troubles neuro-développementaux, des fonctions exécutives, du comportement et de la gestion des émotions sont majorés pendant l'enfance et l'adolescence. Les initiations de consommation sont plus précoces et plus souvent maintenues. À long terme, l'exposition *in utero* accroîtrait le risque de troubles psychotiques et dépressifs. La prise en charge des femmes enceintes doit être empathique, pluridisciplinaire et en réseau.



C. MEIER
Sage-femme, tabacologue, LESCAR.

Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée en France. Utilisé par de nombreuses médecines traditionnelles orientales en gynécologie pour les dysménorrhées mais aussi au cours de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum pour réduire les douleurs ou les vomissements, sa prescription a duré jusqu'au début du xx^e siècle aux États-Unis. Dans certains dispensaires canadiens et dans certains États américains, la prescription du cannabis pour réduire les nausées, l'anxiété, les troubles du sommeil... réapparaît. La légalisation du cannabis récréatif et son usage thérapeutique s'étendent dans de nombreux pays. Pour les femmes enceintes, cette évolution peut être synonyme d'innocuité. Il est donc urgent de tenter de délivrer aux femmes des messages clairs [1].

Personne ne peut affirmer que la consommation de cannabis lors de la grossesse ne présente aucun danger pour la femme, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, ni pour l'enfant de la naissance à l'âge adulte. De nouvelles études s'avé-

raient nécessaires et depuis 2013, elles se sont accrues de façon exponentielle !

Malgré les progrès dans les connaissances de la pharmacocinétique du cannabis, en période périnatale subsistent des difficultés : méconnaissance des effets dose-dépendants, des autres consommations licites ou non qui peuvent être associées, absence de marqueur quantitatif spécifique de l'exposition... Les études les plus anciennes, réalisées auprès de femmes utilisant du THC à 3 à 4 %, sont obsolètes, les concentrations actuelles pouvant avoisiner 30 %. Les biais déclaratifs peuvent être importants du fait du statut illégal du produit, de la désirabilité sociale, du mode de repérage, des défauts de mémorisation ou de la crainte du placement de l'enfant.

Prévalence et caractéristiques des patientes consommatrices

La prévalence en France reste mal connue. 2,1 % des femmes enceintes

ont consommé du cannabis au cours de la grossesse selon l'Enquête Nationale Périnatale de 2016 [2]. Elle a augmenté significativement aux États-Unis entre 2002 et 2016 [3]. La **figure 1** illustre les résultats de l'étude de Brown. Durant la même période, la prévalence diminue pour toutes les drogues. Les prises de cannabis augmentent de 62 % dans le mois précédant la grossesse entre 2002 et 2014 [3]. 35 % des femmes sont des usagères régulières à l'annonce de la grossesse, 34 % d'entre elles continuent. La perception des risques incite davantage à arrêter *versus* celles qui pensent à l'innocuité ($p < 0,001$) [1]. 18,1 % sont des usagères quotidiennes ou ont un problème d'abus ou de dépendance [4], mais le plus souvent, les femmes enceintes réduisent leurs doses. Un conjoint consommateur constitue le facteur de risque de poursuite le plus important [3]. 78 % disent avoir arrêté durant la grossesse et 41 % des patientes reprennent dans les 3 mois du post-partum.

Les femmes qui continuent le cannabis sont plutôt jeunes [3], primipares et présentent des difficultés sociales et

familiales. Elles sont souvent seules [3] ou subissent des violences conjugales. 14,6 % sont chômeuses *versus* 5,4 % qui ont un emploi [5], leur niveau d'étude est plus faible que la moyenne. L'association avec le tabac et/ou l'alcool demeure très présente. La poursuite pendant la grossesse est un indice de souffrance psychologique et/ou sociale. Les antécédents de dépression, de traumatismes, de délinquance et tentatives de suicide sont fréquents.

Après analyses multivariées, la meilleure protection contre la poursuite du cannabis est une grossesse programmée [5]. La première motivation de celles qui arrêtent est la santé du bébé *versus* le prix du produit pour celles qui continuent [1].

Mécanismes d'action du cannabis

Le cannabis contient plus de 100 produits. Le THC (Δ -9-tétrahydrocannabinol-THC) est le produit le plus psychoactif. Il affecte le contrôle moteur

et la mémoire. Très soluble, il passe très rapidement la barrière placentaire et se fixe dans le cerveau fœtal. L'exposition est longue en raison d'une demi-vie de 6 jours. Si le cannabis est fumé, le taux de monoxyde de carbone (CO) est élevé. Deux autres substances, le cannabidiol et le cannabinol, influencent également le système nerveux central et fonctionnent en synergie avec le THC. Elles ne produisent pas d'addiction, d'intoxication ni d'euphorie.

Ces molécules peuvent se fixer sur les récepteurs cannabinoïdes spécifiques. Les CB1R se retrouvent sur les neurones et les cellules gliales. Il en résulte la libération de glutamate et de GABA. La prolifération, la migration et la différenciation neuronale sont affectées, de même que les cellules périphériques de la reproduction. Les CB2R se situent au niveau des cellules hématopoïétiques, des neurones et des tissus de la reproduction. Ces molécules vont jouer sur l'homéostasie et sur les fonctions neuronales, métaboliques et immunitaires. L'association CB1R et CB2R influence la régulation de la cognition, la mémoire,

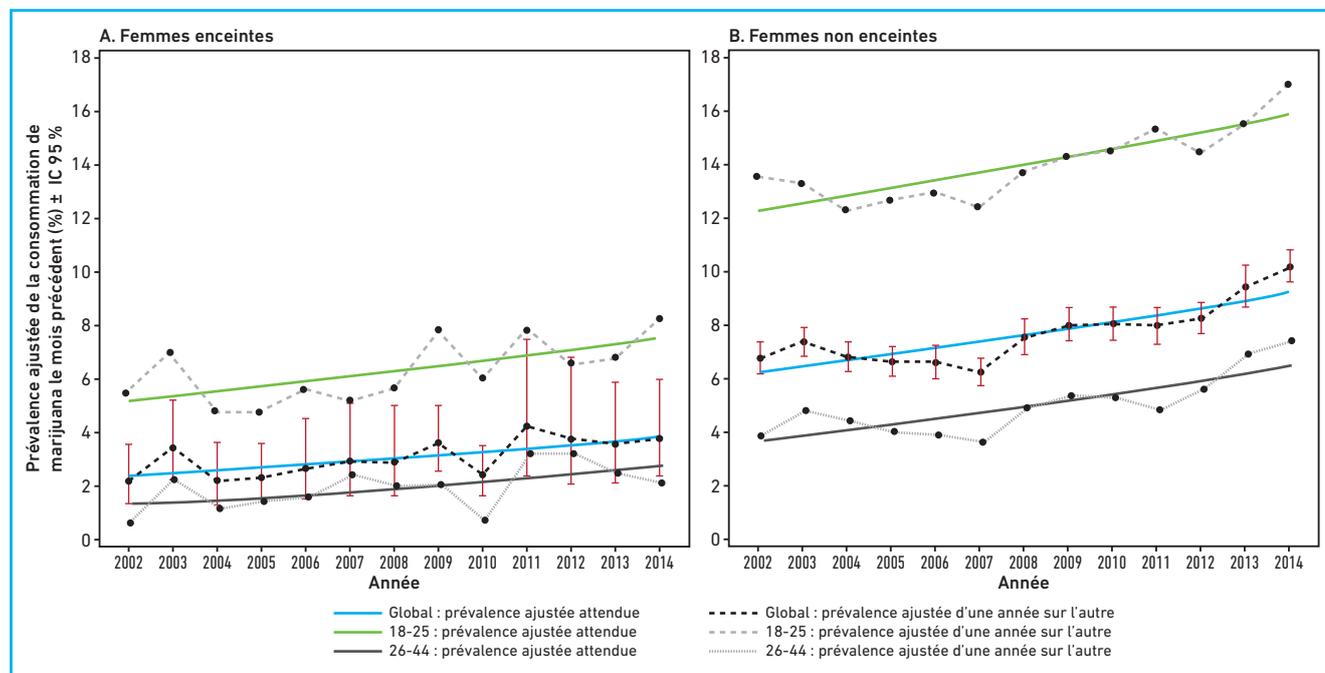


Fig. 1 : Prévalence de l'usage du cannabis chez les femmes pendant et hors grossesse entre 2002 et 2014.

I Obstétrique

le contrôle moteur et la libération des neurotransmetteurs. Les effets sont dose-dépendants de la concentration en THC.

Le système endocannabinoïde est présent dès le 16^e jour de la grossesse. Les effets seraient susceptibles d'exister très précocement et la corrélation entre l'exposition de la mère et celle de son enfant n'est pas établie. Des facteurs individuels du métabolisme sont envisageables. La concentration chez le fœtus, généralement plus basse, dépend de la voie d'administration. La variabilité de la disponibilité et du transport explique la différence des effets sur le développement neurologique selon les enfants. Des modifications structurelles et fonctionnelles sont visibles [7] à l'imagerie cérébrale, témoins des modifications des processus neuro-développementaux affectant les cellules souches, la prolifération, la différenciation des cellules neuronales et gliales, la migration, la connectivité neuronale et la fonction synaptique. Le cannabis module les processus développementaux fondamentaux responsables des effets fonctionnels à long terme.

■ Impacts sur la grossesse

Les études présentent des limites liées à la méthodologie (questionnaires plutôt que la biologie), la période de grossesse, la qualité du produit, les doses... Les effets recherchés ne sont pas toujours les mêmes et les évaluations ne sont pas effectuées aux mêmes âges. La population de bas niveau socio-économique et vivant en milieu urbain a tendance à être surreprésentée. Les effets observés vont être fonction des polyconsommations, de l'effet "style de vie" et des variables socio-économiques et comportementales. Ces études sont en majorité rétrospectives.

Le Centre de référence sur les agents tératogènes ne reconnaît pas le cannabis comme agent tératogène. L'étude

de Van Gelder trouve un risque accru d'anencéphalie si l'exposition a lieu entre les semaines 1 et 4 [8]. Deux études montrent un surrisque de fausse couche spontanée [9, 10] mais l'une est rétrospective et l'autre ne distingue pas la part du tabac de celle du cannabis. L'impact sur la taille, le périmètre crânien et la mortalité *in utero* n'est pas retrouvé. Les études sur le poids de naissance, bien que controversées, sont en faveur d'une diminution. Les études de Mark [11] et de Conner [12] ne rapportent pas d'association avec un petit poids de naissance *versus* celles de Hayatbakhsh [9], Warshak [10] et Gunn [13]. Le risque de prématurité et de placenta bas inséré, également discuté, penche en faveur d'un risque accru. L'étude de Leemaqz, avec un effectif de 5 588, dénonce 5 fois plus de risques de prématurité si la consommation persiste après 20 semaines de grossesse [14]. L'étude rétrospective de Corsi, avec 661 617 femmes dont 5 639 usagères, montre un risque augmenté de prématurité, de petit poids pour l'âge et de

POINTS FORTS

- **Du côté des femmes :** certaines femmes enceintes pensent que le cannabis est de l'herbe, naturel, végétan et bon pour les nausées [1]. 70 % des femmes estiment que le fait de n'en consommer qu'1 à 2 fois par semaine ne constitue pas un danger [4]. En 2005, 4,6 % des femmes jugent qu'un usage régulier est sans danger *versus* 19 % en 2015 [6]. 10 % en prendraient plus facilement en cas de légalisation et 62 % accroîtraient leur consommation [1]. Elles recherchent les informations auprès de leurs amis ou sur internet plutôt qu'auprès des professionnels.
- **Du côté des professionnels :** les professionnels disent méconnaître les risques ou sont gênés par le caractère illégal, ou ne considèrent pas le repérage comme une priorité. Ils éprouvent des difficultés pour en parler et ne savent pas comment accompagner les femmes. 23 % ne reconnaissent pas la déclaration des femmes, 48 % ne donnent pas d'information. Quand l'information est fournie, dans 70 % des cas, ce sont des conseils "punitifs". Lorsque le conseil est donné, il est clair et basé sur des études scientifiques dans 26 % des cas. La formation se révèle indispensable.

décollements placentaires et un rôle protecteur pour la prééclampsie et le diabète gestationnel, mais cette étude est limitée par le déclaratif, l'absence de dates et de quantités des prises [15]. Le surrisque d'hospitalisation du nouveau-né en soins intensifs est retrouvé dans trois études [9, 10, 13].

■ Impacts chez la femme enceinte

Une étude trouve davantage de nausées sévères (3,7 % *vs* 2,3 % ; ratio de prévalence : 1,63 ; IC 95 % : 1,08-2,44) chez les usagères [16], une autre des anémies (OR [pOR] = 1,36 ; IC 95 % : 1,10-1,69) [17]. À fortes doses, le cannabis entraîne une bradycardie et une hypotension *versus* une tachycardie à doses faibles ou moyennes. En anesthésie, il convient d'éviter la kétamine, le pancuronium et l'épinéphrine. La marijuana inhalée va être responsable d'irritations des voies aériennes supérieures et d'œdèmes. Les anesthésies sont plus compliquées.

■ Impacts chez l'enfant

Les conséquences sur l'enfant font davantage consensus. Les nombreuses études démontrent chez le nouveau-né un risque accru de trémulations, de sursauts exagérés et prolongés, de troubles caractéristiques du sommeil [13] et une perte de poids d'environ 100 grammes. Les données concernant le syndrome de sevrage sont faibles.

Si à 1 an, on ne retrouve pas d'association avec un trouble du développement mental, à 6 ans, les performances aux tests sur le raisonnement verbal, la mémoire à court terme et sur l'intelligence sont réduites. À 10 ans, les fonctions exécutives et neurocognitives sont altérées : diminution des scores aux tests de mémoire et de concentration, troubles des apprentissages, diminution des chances de réussite scolaire, impulsivité accrue et hyperactivité. Les effets sont modérés et limités selon les âges.

L'intoxication aiguë touche les enfants essentiellement entre 1 et 3 ans par ingestion de boulette de résine ou de barrette, ou par inhalation passive. Cela constitue la deuxième cause d'accident de la vie courante chez les enfants. Ce risque s'est accru de 133 % entre 2004 et 2014 et s'est multiplié par 2 entre 2014 et 2017.

La poursuite de l'usage peut, par les modifications des perceptions qu'elle engendre, entraîner des réponses inadaptées de la mère à son enfant et nuire aux interactions précoces. L'attachement risque d'être de moins bonne qualité.

■ Impacts chez l'adolescent

Outre les troubles des fonctions exécutives, l'adolescence est marquée par des problèmes de gestion des émotions et du comportement comme la dépression, l'hyperactivité et la délinquance. Les fonctions cognitives et le bien-être sont altérés. Cependant, les troubles induits par une altération des interactions

précoces mère-enfant peuvent limiter ces résultats. Les effets sont réduits à l'adolescence mais persistent et visent les hauts niveaux de la cognition et du bien-être psychologique. L'exposition *in utero* favorise les initiations de consommations précoces et la poursuite de l'usage. Elle augmente le risque de comportements agressifs. La réduction de la croissance fœtale est associée à une augmentation de l'épaisseur du cortex frontal des enfants d'âge scolaire [7].

■ Impacts à long terme

À long terme, les risques d'hyperactivité et les troubles de l'attention persistent. Les effets psychopathologiques observés peuvent résulter de l'exposition au cannabis, du profil psychopathologique et/ou psychiatrique des parents ou des vulnérabilités génétiques [18]. Le risque accru de schizophrénie est controversé.

■ Conseiller l'allaitement ?

15 % des femmes allaitantes ont consommé du cannabis dans l'année qui précédait aux États-Unis [19] et 84 % d'entre elles vont continuer au cours de l'allaitement. Il est difficile de faire la part de la grossesse et de l'allaitement sur les conséquences pour l'enfant. Comme pour le tabac, ces femmes vont moins souvent choisir d'allaiter [11].

Les cannabinoïdes sont lipophiles et passent dans le lait maternel. L'enfant reçoit en moyenne 0,80 % de la dose de la mère. La fréquence, l'intensité de la consommation et le délai depuis la dernière prise peuvent influencer la concentration en THC. Si la concentration plasmatique semble faible, en cas de prises quotidiennes, l'accumulation peut être observée en raison de la lenteur de l'élimination. Les teneurs dans les fèces du nouveau-né sont fortes pour de faibles consommations maternelles. La durée de présence des métabolites dans le lait après la prise est inconnue.

L'allaitement est généralement contre-indiqué. Cependant, en raison de la pauvreté des données et du fait des bénéfices de l'allaitement, Metz préfère ne pas décourager de donner le sein en incitant à favoriser l'arrêt des joints [20].

■ Difficultés de repérage par les professionnels

En raison du caractère illégal de la substance, les femmes craignent le placement de l'enfant, aussi il ne faut pas paraître intrusif ni stigmatiser. La grossesse est le moment idéal pour motiver à l'arrêt, prendre en charge et accroître les chances de sevrage. La relation thérapeutique doit absolument être préservée, même lors d'un déni à l'interrogatoire prouvé par la biologie. Il est recommandé de réaliser un repérage le plus précoce possible. L'idéal est de décourager l'usage avant la conception, puis lors de la grossesse et de l'allaitement. L'abstinence doit être l'objectif.

Il est également important de mesurer le taux de monoxyde de carbone (CO) et d'informer des aides possibles et des conséquences tout en évitant de culpabiliser. Associer le déclaratif à la biologie va permettre de mieux évaluer la fréquence, la quantité et les produits utilisés. Les dosages urinaires ne sont pas recommandés en systématique [20] et il n'existe pas de test validé de dépistage pour les femmes enceintes.

■ Techniques de repérage

Le plus simple consiste à intégrer la question qui concerne le cannabis dans un questionnaire oral ou écrit sur le mode de vie. Cela doit être proposé à toutes les patientes en systématique. L'interrogatoire porte également sur les consommations avant la grossesse. Il est important de toujours garder à l'esprit un risque potentiel chez les patientes fumeuses ou qui présentent d'autres addictions, des vulnérabilités

I Obstétrique

psychosociales, voire psychiatriques, des antécédents d'usage, surtout lors d'un arrêt récent ou lors d'un environnement consommateur.

L'objectif consiste à favoriser le changement de la personne. Pour cela, l'entretien doit être centré sur les préoccupations de la femme enceinte. Le praticien doit se baser sur les propres motivations de la patiente et non les siennes. Il doit faire émerger les ressources propres de la femme afin qu'elle puisse les utiliser pour réussir son changement.

Le soignant doit se montrer empathique, authentique et valoriser tous les efforts de la patiente. Il ne juge pas, ne culpabilise pas. Il reste vigilant sur le langage non verbal. Une écoute attentive et des questions ouvertes favorisent une relation de qualité qui permet à la patiente de pouvoir s'exprimer sans crainte. L'intervention brève utilise l'acronyme "FRAMES" (*tableau I*).

Il est recommandé d'accompagner conjointement le sevrage de tabac et de cannabis. La prise en charge doit prendre en compte la fonction du cannabis. De 1992 à 2012, les programmes de soins spécifiques ont connu une hausse de 29 à 43 %. L'entretien motivationnel, le contrôle des stimuli, le renforcement

positif n'ont pas montré plus d'efficacité que des suivis traditionnels. De nouveaux travaux évaluent ces programmes. Des études doivent être menées pour en mesurer l'acceptabilité, la faisabilité et l'efficacité.

Un accompagnement pluridisciplinaire

Ces grossesses sont à considérer comme des grossesses à risque par les équipes obstétricales. La fonction parentale est valorisée pour favoriser le lien mère-enfant. Le pronostic cognitif et social de l'enfant est fonction de la stabilité de son environnement. L'évaluation des troubles psychiques, le développement des compétences maternelles font partie intégrante de l'accompagnement afin de réduire les risques d'abus et de négligence.

Des soins spécifiques postnataux au cours de l'hospitalisation ou en ambulatoire sont proposés par des équipes pluridisciplinaires chaleureuses travaillant en réseau avec un discours homogène. Elles comprennent les équipes d'addictologie (composées de psychiatre, psychologue, assistante sociale et sage-femme addictologue...), des services sociaux (PMI), l'équipe de périnatalité et

celle d'obstétrique. Le lien entre les intervenants est réalisé par un référent choisi par la patiente ou par la sage-femme addictologue. L'échographie morphologique est particulièrement minutieuse. Une consultation pédiatrique anténatale est à favoriser.

Enfin, le partenaire doit être associé, reconnu et accompagné s'il est lui-même consommateur.

Conclusion

Les messages diffusés devraient être clairs et de nouvelles recherches sont nécessaires, en particulier sur le long terme ou l'allaitement. Il serait important de pouvoir quantifier les doses prises. Un point clé réside dans la formation et l'implication des professionnels. Les équipes doivent créer des liens pour favoriser le travail en réseau avec des équipes pluridisciplinaires rodées à ces accompagnements.

BIBLIOGRAPHIE

- MARK K, GRZYNSKI J, AXENFELD E *et al.* Pregnant Women's Current and Intended Cannabis Use in Relation to Their Views Toward Legalization and Knowledge of Potential Harm. *J Addict Med*, 2017;11:211-216
- Enquête Nationale Périnatale, 2016.
- BROWN QL, SARVET AL, SHMULEVITZ D *et al.* 2017. Trends in Marijuana Use Among Pregnant and Nonpregnant Reproductive-Aged Women, 2002-2014. *JAMA*, 2017;317:207-209.
- KO JY, FARR SL, TONG VT *et al.* 2015. Prevalence and patterns of marijuana use among pregnant and nonpregnant women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*, 2015;213:201.e1-201.e10.
- DUMAS A, LEJEUNE C, SIMMAT-DURAND. Tabac, alcool et cannabis pendant la grossesse : qui sont les femmes à risque ? *Santé publique*, 2014/5;26:603-612.
- JARLENSKI M, KOMA JW, ZANK J *et al.* Trends in perception of risk of regular marijuana use among US pregnant and nonpregnant reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*, 2017;217:705-707.

F	Feedback	Énoncer le repérage	"Vous consommez du cannabis"
R	Responsability	Laisser la parole	"Comment envisagez-vous de procéder pour votre grossesse ?"
A	Advice	Conseiller	"Je perçois des difficultés pour vous de stopper votre consommation, voulez-vous en parler ?"
M	Menu	Choisir des stratégies	"Que pourriez-vous... ?" ou "Que pensez-vous de... ?"
E	Empathy	Façon d'être chaleureux	Pas de morale ni de supériorité du soignant
S	Self-efficacy	Renforcer la motivation	Faire remonter les compétences et les valeurs de la femme

Tableau I : L'intervention brève : "FRAMES".

I Pratique professionnelle

Annoncer une mauvaise nouvelle : quelques repères dans la relation et la communication

RÉSUMÉ : Annoncer une mauvaise nouvelle est difficile et le “faire ce qu’on peut avec ce qu’on est” n’est pas acceptable lorsqu’on est professionnel de santé. L’annonce constitue un soin en soi, aujourd’hui cadré par des textes de loi et des recommandations. Par ailleurs, il est admis et reconnu qu’une annonce réalisée dans un contexte contenant en amortit le choc et endigue la souffrance liée à l’événement traumatique.

Par conséquent, la formation est le seul moyen d’être professionnel dans ces situations. Des prérequis sont indispensables en psychologie et en communication.

Enfin, la définition d’un protocole d’annonce est un excellent guide pour ce soin.



F. GALLEY-RAULIN
Sage-femme, CH de VERDUN.

Les mauvaises nouvelles dans les soins sont malheureusement l’apanage de l’exercice soignant. Le personnel médical et paramédical y est confronté dans plusieurs situations que l’on choisit de classer en deux registres : la pathologie grave ou l’aggravation d’un état et l’annonce du décès d’un patient à un proche (enfant, conjoint, parent...).

L’annonce d’une mauvaise nouvelle bascule potentiellement le sujet dans une autre vie. Cette nouvelle constitue un choc, un traumatisme puis différentes étapes, aujourd’hui bien identifiées par la psychologie, se succèdent, s’apparentant au processus de deuil.

Par ailleurs, outre le fait qu’il est l’objet de mouvements transférentiels et contre-transférentiels [1], le soignant se trouve en porte-à-faux entre deux mondes : celui de ses idéaux (comme soigner, faire le bien, nourrir l’espoir) et celui de ses représentations à connotation négative (comme générer de l’anxiété, ajouter des tensions... parfois sans avoir de proposition concrète de soins) [2].

Il est admis que, quelle que soit la façon d’annoncer la “mauvaise nouvelle”, le caractère “mauvais” de ladite nouvelle ne disparaît pas. Néanmoins, il est reconnu que la qualité de l’annonce à un patient diminue l’anxiété, le choc psychologique, améliore son état mental ainsi que son adhésion à un éventuel traitement [3].

Historiquement paternaliste, le mode de communication soignant/soigné affiche une importante évolution depuis quelques années sur les versants déontologique et éthique. La loi du 4 mars 2002, l’édition des recommandations HAS en 2008 [4] pour cette pratique, les décrets issus de la loi HPST de 2009 cadrent les droits du patient et les devoirs du soignant. Les publications internationales [5] confirment également l’importance de la façon d’entrer en relation avec le patient (et sa fonction thérapeutique) lorsqu’il s’agit de l’annonce d’une maladie grave. L’annonce d’un décès à un proche ne fait pas l’objet de recommandations spécifiques, toutefois le processus est sensiblement le même.

Certaines notions en psychologie dans ce contexte et quelques outils au service d'une communication de qualité constituent des prérequis indispensables à cette pratique. La relation soignant/soigné s'inscrit dans une alliance communément appelée thérapeutique [6]. Derrière ce qualificatif se profilent des valeurs fortes telles que le respect, la loyauté et l'empathie.

Les outils "relationnels" pour le soignant

1. Identifier ses propres mécanismes de défense afin d'être dans une posture professionnelle

Les stratégies de défense du soignant permettent de mettre à distance une angoisse envahissante dans le soin, toutefois elles sont susceptibles de nuire au patient et à sa famille en majorant le traumatisme de l'annonce. Le soignant doit pouvoir repérer "ses fragilités relationnelles" et les élaborer en supervision, en thérapie ou en formation, pour une relation authentique et empathique avec autrui.

Les mécanismes de défense les plus actifs [7] sont les suivants :

- l'identification projective est le processus psychologique par lequel un sujet assimile un aspect, une propriété, un attribut de l'autre et se transforme totalement ou partiellement sur le modèle de celui-ci : "*Moi si j'étais à votre place*";
- la rationalisation permet au sujet de tenir un discours très détaillé sans faire place au registre affectif;
- l'évitement est le procédé selon lequel le sujet évite d'entrer en relation avec le patient, remet au lendemain l'annonce, ne regarde pas son patient, etc.;
- la banalisation permet au sujet de réduire considérablement l'impact de l'annonce : "*C'est une fausse couche très jeune, donc ce n'est pas grave*";
- la dérision, le sujet utilisant l'ironie : "*Étant donné votre jeune âge, vous n'aurez pas de difficulté à en faire un autre [bébé] !*";

- le mensonge est un mécanisme de défense qui permet au sujet de transformer la réalité pour qu'elle paraisse moins grave;
- la fuite en avant consiste à expliquer la réalité médicale sans mesurer l'impact sur le psychisme du sujet;
- la fausse réassurance est le procédé selon lequel le sujet rassure alors que la situation n'est absolument pas sous contrôle : "*Tout ira pour le mieux, ne vous inquiétez pas*".

2. Identifier les mécanismes de défense du patient et de sa famille pour mieux accompagner

Actionner des mécanismes de défense constitue chez certains le seul moyen d'amortir le choc de l'annonce et de ne pas sombrer. Les identifier permet au soignant d'adapter son accompagnement, de manière à respecter le rythme d'intégration de la charge mentale que constitue la nouvelle. Il peut également, en fonction de la réaction du sujet, s'appuyer sur le réseau personnel de ce dernier et, bien sûr, faire appel à d'autres professionnels spécialisés tels qu'un psychologue.

Rappelons que la connaissance du diagnostic pour un patient est un droit légal (art. L1111-2 du code de la santé publique [CSP]). Cependant, dans certaines situations, il est reconnu que, dans son intérêt, le praticien peut décider que le malade soit maintenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave (art. L1111-7 du CSP). Cette décision relève de plus en plus d'une décision collégiale, dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. En effet, la définition d'une mauvaise nouvelle est propre à chaque parcours, chaque histoire de vie, et impacte différemment les patients [8].

L'annonce d'un décès brutal ou attendu à un proche n'entre évidemment pas dans ce cadre.

Les mécanismes de défense du sujet récepteur de la mauvaise nouvelle se déclinent ainsi [7] :

- le déni est un processus interdisant l'intégration mentale de la réalité (à différencier de la dénégation selon laquelle le sujet intègre la réalité mais la refuse);
- l'isolation et le déplacement constituent un procédé par lequel la personne intègre l'information sans ressentir l'affect d'angoisse qui y est associé avec déplacement sur un thème moins important : "*Ce qui m'ennuie vraiment, c'est d'être chauve*";
- la rationalisation est le procédé par lequel le sujet tente de donner une explication cohérente du point de vue logique ou acceptable du point de vue moral à une attitude, une action, une idée, un sentiment dont les motifs véritables ne sont pas perçus;
- la maîtrise permet au sujet de contenir son angoisse en contrôlant les faits et gestes de l'équipe soignante;
- la sublimation permet de canaliser des pulsions inadaptées vers des comportements acceptables;
- l'annulation est une forme radicale de dénégation;
- la régression constitue un retour à des positions infantiles;
- la projection agressive est la projection sur l'extérieur de ses sentiments et affects (perception de l'équipe soignante comme étant agressive);
- la sidération, l'agressivité, la désinhibition... sont autant de comportements défensifs.

3. Connaître les conséquences d'une annonce douloureuse dans le soin : le choc et l'état de choc sur le versant psychologique, physique et neurobiologique

Le choc induit un stress aigu [9], puis un état de choc, observable lors de l'annonce d'une mauvaise nouvelle. En fonction de la sévérité du propos tenu par le soignant – "radical" sans stratégie thérapeutique possible comme l'annonce d'un décès, d'une mort fœtale *in utero*, ou *a contrario* avec un potentiel évolutif – l'état de choc sera plus ou moins prononcé, marqueur d'une frontière entre un "avant" et un "après". L'instant de l'annonce

I Pratique professionnelle

détient une place très spécifique dans le processus de deuil et de réparation car l'annonce en elle-même induit un stress qui se superpose aux faits réels : c'est comme une double souffrance que le patient doit supporter et élaborer, et que seul l'espace-temps pourra soulager.

Dans une version très résumée, sur les versants neurobiologique et physique, l'état de choc se décline en trois étapes :

>>> L'annonce mobilise les sens, met le sujet dans un état émotionnel important. La perception de la situation rend l'esprit du sujet confus avec une chute du tonus musculaire et du taux de sucre dans le sang. Apparaissent alors des manifestations physiques accrues de type pâleur, vertiges, sensation de nœud à l'estomac, gorge serrée, sueurs et tremblements. La réaction dans le cerveau est immédiate avec augmentation du rythme cardiaque, activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HH), sécrétion de différents neurotransmetteurs. Certains neuromédiateurs comme l'adrénaline "réaniment" le sujet tandis que d'autres, comme le cortisol, augmentent la production de sucre et apportent l'énergie nécessaire. Le stress aigu induit un appauvrissement cellulaire en eau et en sucre que le soignant devrait pouvoir compenser.

>>> S'ensuit une phase de désespoir durant laquelle la plainte est forte, puis survient la colère avec un sentiment d'injustice.

>>> Acceptation de la maladie ou du décès et réorganisation du sujet interviennent selon une temporalité qui doit être respectée par le soignant et par la famille.

L'annonce constitue donc le point de départ de l'accompagnement de cet enchaînement. Ces notions sont à connaître du soignant pour que ce dernier perçoive l'état psychologique du patient et adapte ses soins en conséquence.

Maîtriser les outils de communication tels que le choix du cadre, la posture et le comportement verbal

>>> **Le cadre de l'annonce :** il doit respecter au mieux l'intimité du patient et être sécurisé. L'annonce ne se fait pas dans un couloir, lieu de passage inconfortable pour le patient comme pour le soignant.

>>> **Le comportement verbal :** timbre de la voix, débit de parole lent, clarté de l'élocution, vocabulaire adapté sont essentiels à une intégration progressive de la nouvelle. L'écoute est active dans le sens où l'annonceur analyse l'effet de ce qui est énoncé sur le psychisme de son patient et adapte son comportement verbal et non verbal.

>>> **Le comportement non verbal :** la posture corporelle se doit d'être empathique, le sujet émetteur et le récepteur sont si possible dans une position au même niveau [10].

>>> **La temporalité dans la délivrance des informations au patient :** cette temporalité doit être respectée. L'écoute active est un moyen efficace pour respecter l'intégration des données.

>>> **Le contact avec le patient :** il facilite parfois le retour à la réalité, comme par exemple, le fait de poser une main sur sa jambe.

>>> **Le registre du contenu énoncé :** relève-t-il de affectif et de l'émotionnel ("*Comment vous sentez-vous là, maintenant ? Est-ce que je peux appeler un proche pour venir vous chercher ?*") ou du registre explicatif (avec énoncé des faits, des stratégies envisagées...)?

Les typologies d'annonce

Les différents types d'annonce sont à distinguer car les enjeux varient en fonction de la situation, que ce soit pour le patient, pour le proche ou pour le soignant.

>>> **L'annonce programmée** fait partie des annonces les plus confortables pour le soignant comme pour le patient et sa famille. Ainsi que le prévoient les recommandations, elle doit pouvoir se faire en binôme : deux professionnels, médical et paramédical. Un temps de préparation est toujours possible même s'il est restreint. La programmation de l'annonce facilite le choix du lieu, qui doit répondre aux critères d'intimité. Enfin, la stabilité émotionnelle de l'annonceur est assurée puisque le délai lui permet de se préparer.

Il est proposé au patient de se rendre à la consultation d'annonce accompagné de la personne de son choix, qu'il s'agisse de la personne de confiance ou non. L'existence même de cette proposition prépare en amont le soigné à un éventuel changement dans sa vie. Par ailleurs, la présence d'un accompagnant permet d'éviter l'isolement du sujet face à un binôme de soignants. Dans la confusion de l'annonce, l'accompagnant est un repère : il prend facilement le rôle de "répétiteur" de ce qui a été annoncé et assure la sécurité durant le retour à domicile lorsque l'annonce a lieu dans un cadre de soins externe.

>>> **L'annonce d'une mauvaise nouvelle, de type décès,** est à charge émotionnelle moindre lorsque le décès est attendu (maladie grave, dégradation progressive de l'état général). Les proches sont préparés si l'équipe soignante a anticipé en amont.

Plus lourde et douloureuse est l'annonce du décès inopiné, dans un contexte d'urgence. Elle s'avère être la plus difficile puisqu'elle a l'effet d'un coup de tonnerre dans un ciel serein. Ce sont par exemple les drames qui émaillent malheureusement trop souvent le quotidien des soignants : décès par suite d'un accident de la voie publique, infarctus, échec de réanimation du nouveau-né à l'accouchement, décès d'une parturiente... L'effet de surprise est majeur tant pour le proche que pour le soignant qui parfois

POINTS FORTS

- L'annonce d'une mauvaise nouvelle est un traumatisme.
- La qualité de la relation amortit le choc de l'annonce.
- Repérer et parvenir au juste équilibre entre le registre affectif et le registre explicatif.
- Les mécanismes de défense que le patient actionne sont une protection.
- Le soignant doit apprendre à identifier ses propres défenses pour être dans une relation authentique.
- La formation est indispensable à la pratique de ce soin qui devrait se faire systématiquement en binôme.
- La formalisation d'un protocole d'annonce est l'aboutissement d'une réflexion au sein d'une équipe.

ne parvient pas lui-même à intégrer les événements. Il est toutefois conseillé (si possible) de former un binôme de soins. Un soignant tentera de contacter un membre de la famille pour qu'il puisse rejoindre le proche. En aucun cas, ce dernier ne sera laissé seul dans le post-annonce immédiat.

>>> L'annonce d'une mauvaise nouvelle en mode fractionné : la situation du patient est évolutive vers une stabilisation ou non. Il est préconisé de détacher régulièrement un membre de l'équipe missionné pour donner des informations à la famille. En salle de naissance, il peut s'agir d'une décompensation suite à une hémorragie non contrôlée, par exemple. Si la famille n'est pas présente, il sera opportun de tenter de la joindre.

>>> L'annonce d'une mauvaise nouvelle, de type décès, dans laquelle le soignant est impliqué sans pour autant être responsable : il est fondamental que le médecin se donne le temps de la récupération mentale et émotionnelle s'il fait le choix de faire l'annonce. Ce temps d'analyse est incontournable car il évite des dérapages comportementaux, verbaux et non verbaux dans ces situations dramatiques à haut risque relationnel. Une concerta-

tion préalable avec l'équipe assure une supervision de l'entretien d'annonce à venir. Car tout dérapage restera gravé dans l'esprit de chacun, constituera un traumatisme additionnel et sera souvent sans appel par la suite. Il est conseillé d'être accompagné et de s'en tenir aux faits, de ne pas tenter une défense, de ne pas s'auto-accuser ni de faire porter la responsabilité à d'autres, de laisser place aux questions, d'accueillir les émotions et de proposer dans un second temps une rencontre pour échanger sur la situation. L'empathie est de rigueur. La proposition d'une revue de mortalité et de morbidité (RMM) de principe, si le décès n'était pas attendu, exprime d'emblée une volonté de transparence de la part de l'équipe et rassure les proches.

■ Proposition pratique

Concernant le prérequis, il s'agit d'être au fait des différents outils précédemment exposés :

– présentation de la situation clinique en réunion de concertation pluridisciplinaire, en staff si l'annonce est programmable ou en staff non formalisé si l'annonce fait suite à un événement grave inopiné ;

– constitution d'un binôme de soignants : médecin/IDE ou, selon la spécialité, médecin/sage-femme ;

– utilisation de l'outil EPICES [2] : il s'avère être un puissant outil mnémotechnique utilisé dans l'annonce des mauvaises nouvelles. En effet, EPICES permet de se repérer dans les différentes étapes et de faciliter le positionnement du binôme dans cette pratique (**tableaux I et II**) ;

– proposer, en fonction de la situation clinique du patient et/ou des proches, de l'eau ou de l'eau sucrée. Rappelons que les sécrétions d'adrénaline et de cortisol déshydratent et augmentent les consommations de sucre. Par ailleurs, il convient d'avoir des mouchoirs à usage unique à portée de main.

■ Conclusion

L'être humain dispose d'une intelligence affective qui lui permet de s'adapter, de contextualiser, d'entrer en relation en prenant soin de l'autre, et ce d'autant plus qu'il y a été sensibilisé. À ce titre, le soignant doit pouvoir bénéficier d'une formation, d'un travail individuel d'analyse et de supervision clinique. Aujourd'hui, les centres de simulation en santé [12] se développent en France et permettent de mettre en scène différents scénarii dont celui de l'annonce d'une mauvaise nouvelle, pathologie ou décès. De nombreuses formations plus classiques proposent un cadre théorique et pratique. L'intérêt pour ce sujet fréquemment rencontré en santé par les professionnels médicaux et paramédicaux est prégnant, en témoignent les nombreuses publications, toutes spécialités médicales confondues (imagerie, oncologie, pédiatrie, gériatrie, périnatalité...).

Les progrès dans le cadrage et la pratique de l'annonce sont incontestables ces dernières années en regard du droit et de l'éthique, néanmoins leur apprentissage est encore insuffisamment dispensé en formation initiale et continue.

I Pratique professionnelle

	Médecin	Infirmier/sage-femme
Environnement intérieur/extérieur (avant l'entretien)	<ul style="list-style-type: none"> ● Connaissance de la situation familiale du patient, de son environnement ● Connaissance du dossier du patient ● Préparation <ul style="list-style-type: none"> – du lieu; – de soi ("Suis-je en phase avec moi-même?"); – de l'espace-temps ("Est-ce le bon créneau horaire?"); – de ma disponibilité: bip et téléphone confiés. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Quel proche au côté du patient? ("Nous vous proposons de faire un point sur votre hospitalisation, vos résultats, je pense que c'est important qu'un proche vous accompagne") ● Comment je me sens en tant que soignant: échanges avec le médecin
Perception du patient (pendant l'entretien)	<p>Qu'est-ce que le patient sait déjà de sa situation, des examens réalisés, de la raison de l'entretien? ("Pouvez vous me dire ce que vous avez compris de votre situation?")</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Identifier les émotions du patient ("Vous dites avoir peur, vous arriveriez à nous dire de quoi?") ● Perception des proches ("Et vous, madame, monsieur, vous pensez à une maladie en particulier?")
Invitation	<ul style="list-style-type: none"> ● Que souhaite-il savoir? ● Je respecte son rythme d'intégration ● Je vérifie s'il suit ("Cela fait beaucoup d'informations depuis le début de votre hospitalisation, qu'avez-vous compris de votre situation? comment vous sentez-vous là, maintenant?") 	<p>En cas de refus de savoir ou de vouloir les détails: explorer les raisons de son choix et lui proposer de revenir sur sa décision lorsqu'il le souhaite ("Si je comprends bien, vous ne voulez pas savoir, à votre avis qu'est-ce qui fait que vous ne le souhaitez pas? Nous pourrions de toute façon reprendre plus tard")</p>
Connaissances (registre explicatif)	<ul style="list-style-type: none"> ● Je fais l'annonce ("Mme B., ce n'est pas la nouvelle que je souhaitais vous annoncer, en effet, les résultats montrent...") ● Je respecte son rythme de compréhension ● J'utilise des mots justes et adaptés ● Je laisse du temps au silence juste après l'annonce ● Je dis la vérité ● Je réponds aux questions 	<ul style="list-style-type: none"> ● J'observe les réactions du patient et de ses proches ● Je reformule ce que dit ou n'arrive pas à dire le patient ● Je garantis que l'information est accessible au patient et est délivrée graduellement ("Cela fait beaucoup d'informations, est-ce que vous souhaitez que nous reprenions, que nous répétons...?")
Emotions/empathie (registre affectif)	<ul style="list-style-type: none"> ● J'invite le patient et ses proches à nommer ce qu'ils ressentent ("En regard de ce que je viens de vous annoncer, comment vous sentez-vous?") ● Je valide leurs émotions ("C'est vrai, ce n'est pas facile à entendre..."; "Je vous sens triste, inquiet...") ● J'analyse ce que je ressens pour m'adapter 	<ul style="list-style-type: none"> ● J'invite le patient et ses proches à nommer ce qu'ils ressentent, je valide leurs émotions et je parle éventuellement des miennes ● J'analyse ce que je ressens pour m'adapter
Stratégie et synthèse (registre explicatif et affectif)	<ul style="list-style-type: none"> ● J'aborde les traitements et les stratégies thérapeutiques si l'état émotionnel du patient le permet ● Je synthétise le contenu de l'entretien et le vécu émotionnel exprimé ● Je propose une autre rencontre et la programme 	<ul style="list-style-type: none"> ● J'identifie les ressources de la personne et les verbalise ● Je synthétise le contenu de l'entretien et le vécu émotionnel exprimé

Tableau I: Dans le contexte de l'annonce d'une maladie grave à un patient, extrait du protocole réalisé par l'équipe médicale de Lausanne [2, 11].

	Médecin	Infirmier/sage-femme
Environnement intérieur/extérieur (avant l'entretien)	<ul style="list-style-type: none"> ● Connaissance de l'événement ● Connaissance du dossier du patient ● Préparation : <ul style="list-style-type: none"> – du lieu, respect de l'intimité; – de soi (<i>Suis-je en phase avec moi-même ? Suis-je dans un état émotionnel suffisamment stable pour réaliser cette annonce ?</i>); – de ma disponibilité : BIP et téléphone confiés. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Connaissance de la situation ● Comment, en tant que soignant, je me sens émotionnellement : échanges avec le médecin
Perception du proche (pendant l'entretien)	J'évalue l'état émotionnel du (ou des) proche(s) : stress, agressivité, apathie, neutre	J'évalue l'état émotionnel du (ou des) proche(s) : stress, agressivité, apathie, neutre
Connaissances (registre explicatif et affectif)	<ul style="list-style-type: none"> ● Je fais l'annonce (<i>"Mme B., c'est une triste nouvelle que je vais vous annoncer, en effet, malheureusement nous n'avons pas réussi à réanimer Baptiste..."</i>) ● J'utilise des mots justes et adaptés ● Je laisse du temps au silence juste après l'annonce ● Je dis la vérité 	<ul style="list-style-type: none"> ● J'observe les réactions du (ou des) proche(s) ● Je reformule ce que dit le (ou les) proche(s) le cas échéant ou n'arrive(nt) pas à dire (<i>"C'est dramatique, c'est terrible ce que vous traversez, c'est injuste..."</i>)
Invitation (registre explicatif et affectif)	<ul style="list-style-type: none"> ● Je l'(les) invite à poser des questions (<i>"Est-ce que là, maintenant, vous avez des questions ?"</i>) ● Je respecte son (leur) rythme d'intégration et de compréhension 	<ul style="list-style-type: none"> ● Je propose de l'aide : <i>"Qu'est-ce que je peux faire, là, tout de suite, pour vous ?"</i> ● J'adapte mes propositions en fonction des réactions : cris, pleurs, indifférence
Emotions/empathie (registre affectif)	<ul style="list-style-type: none"> ● J'invite le (ou les) proche(s) à nommer ce qu'ils ressentent, je valide leurs émotions ● J'analyse ce que je ressens pour m'adapter 	<ul style="list-style-type: none"> ● J'invite le patient et ses proches à nommer ce qu'ils ressentent (<i>"Là, maintenant, comment vous sentez-vous ?"</i>) ● Je valide leurs émotions ● J'analyse ce que je ressens pour m'adapter
Stratégie et synthèse (registre explicatif et affectif)	<ul style="list-style-type: none"> ● Je fais part de mes regrets, de ma déception (<i>"Je suis sincèrement désolé..."</i>) ● J'annonce une nouvelle rencontre dans les heures qui suivent pour toutes les questions (<i>"Je reviens dans quelques heures pour que nous puissions échanger à nouveau, soit ce soir, soit demain matin, comme vous le souhaitez..."</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Je fais part de mes regrets, de ma déception ● Je propose une rencontre de la personne décédée ● Je me mets à disposition (<i>"Si vous avez besoin, je suis à côté, n'hésitez pas à m'appeler"</i>)

Tableau II : Dans le cadre d'un décès, de surcroît s'il est inopiné, les étapes à respecter sont les mêmes que dans EPICES mais elles se succèdent différemment : l'outil EPICES deviendrait alors EPCIES.

BIBLIOGRAPHIE

1. TRACY S. *Transfert et contre-transfert : la relation patient thérapeute. Psycho-concept*. Éditions Jouvence, 2016.
2. CASTIONI J, MOOSER BORETTI S, TEIKE LÜTHI F *et al*. L'annonce de mauvaises nouvelles en binôme médico-infirmier : mise en pratique en médecine interne. *Revue médicale suisse*, 2015;11:2070-2075.
3. Annoncer une mauvaise nouvelle. HAS, synthèse, février 2008.
4. HAS, Guide, mai 2008, fiche méthode "Annoncer une mauvaise nouvelle"; loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé; loi n°2009-879 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, HPST.
5. PERDRIX C, GOCKO X, PLOTTON C. La relation médecin-patient. *Exercer*, 2017; 132:187.
6. PHANEUF M. "L'alliance thérapeutique comme instrument de soins", <http://www.prendresoins.org/wp-content/uploads/2016/03/Lalliance-therapeutique-comme-instrument-de-soins.pdf>
7. IONESCU S, JACQUET MM, LHOTE C. *Les mécanismes de défense : théorie*

I Pratique professionnelle

- et clinique*. Éditions Dunod, 2020 (3^e éd.).
8. LEPRESLE E. Annoncer une mauvaise nouvelle, ou l'art de dire. *Soins*, 2009;54:34-36.
9. MOISAN M, LEMOAL M. Le stress dans tous ses états. *Med Sci*, 2012;28:612-617.
10. BATY V, BATY A. Communication non verbale, enseignement et éducation à la santé. *Éthique & Santé*, 2016;13:235-243.
11. RUSZNIEWSKI M, BOULEUC C. L'annonce d'une mauvaise nouvelle médicale épreuve pour le malade, défi pour le médecin. *Laennec*, 2012/2; 60:24-37.
12. HERBRETEAU F, BENSCRI N. Simulation en santé et interprofessionnalité en formation initiale. *Soins*, 2017;62:48-49.

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

Cancérologie

Les lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve

RÉSUMÉ : Les cancers vulvaires représentent 4-5 % des cancers gynécologiques, avec une fréquence de 2 à 7/100 000 femmes. Leur fréquence augmente avec l'âge.

Il en existe plusieurs types : carcinomes épidermoïdes (85-90 %), mélanomes (5 %), carcinomes basocellulaires (2 %) sont les plus fréquents. Les autres types sont : adénocarcinome, carcinome verruqueux, lymphome, sarcome. Leur taux de mortalité est estimé à 0,8/100 000 en Europe. Le taux de survie moyen à 5 ans est de 70-93 % en l'absence de ganglion atteint et de 25-41 % en cas de ganglions positifs. Les carcinomes épidermoïdes développés à partir de lésions HPV-induites siègent plus souvent sur le périnée et ont un meilleur pronostic que ceux développés sur un lichen scléreux. Les mélanomes ont le plus mauvais pronostic.

La majorité des cancers invasifs sont précédés de lésions précancéreuses vulvaires et/ou de carcinomes/mélanomes *in situ*, repérables cliniquement. Leur traitement représente alors une prévention secondaire des cancers.



C. DE BELILOVSKY

Dermatologue, Institut Alfred Fournier, PARIS.

Comment repérer et diagnostiquer une lésion cancéreuse vulvaire (à l'exclusion des mélanomes) ?

Prurit et pertes sont des symptômes non spécifiques. En revanche, saignements, douleur et dysurie sont plus évocateurs.

Cliniquement, l'examen peut retrouver une tumeur ulcérée ou non (**fig. 1**), une leucoplasie souvent très épaisse (**fig. 2**), une lésion verruqueuse. Ulcération chronique à base indurée (**fig. 3**) et infiltration (**fig. 4**) sont également évocatrices, d'où l'importance de la palpation de toute la vulve à chaque examen clinique.

L'examen clinique recherche systématiquement une atteinte multifocale et une extension de voisinage : méat urétral, marge/canal anal, paroi vaginale, col utérin, palpation des aires ganglionnaires.

La (les) biopsie(s) sont indispensable(s) au diagnostic. Plusieurs biopsies, avec une cartographie précise de leur



Fig. 1 : Carcinome épidermoïde: lésion tumorale (sur lichen scléreux visible cliniquement).

Surveillance clinique des lésions précancéreuses et cancéreuses vulvaires

>>> Cancers: examen périnéal et toucher pelvien, palpation ganglionnaire tous les 3 à 4 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuelle à vie. Le taux de récurrence des carcinomes épidermoïdes après traitement chirurgical varie de 12 à 37 %. Cette récurrence survient tôt: 40-80 % dans les 2 ans suivant le traitement initial.

>>> Lichen scléreux ou VHSIL (*vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion*), ou mélanome, ou maladie de Paget: surveillance annuelle à vie.

Cancérologie



Fig. 2 : Carcinome épidermoïde: leucoplasie avec centre infiltré sur le vestibule antérieur droit (cancer central sur dVIN périphérique siégeant sur un lichen scléreux histologiquement).



Fig. 3 : Carcinome épidermoïde: ulcération infiltrée du vestibule antérieur (cancer sur VHSIL histologiquement).



Fig. 4 : Carcinome épidermoïde: infiltration vestibulaire postérieure gauche avec vaisseaux visibles, saignement au contact (palpation) + papilles physiologiques visibles. Cancer sur VHSIL histologiquement.

topographie, sont essentielles et guident le chirurgien [1-3].

1. Lésions précancéreuses des carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes surviennent dans 2/3 des cas sur un lichen scléreux et dans 1/3 des cas sur une lésion squameuse intraépithéliale de haut grade HPV-induite (VHSIL), précédemment appelée néoplasie intraépithéliale vulvaire classique (VIN classique) [4-7].

● Lichen scléreux vulvaire

Le lichen scléreux (LS) atteint les femmes de tout âge mais sa fréquence augmente avec l'âge. Le risque de progression vers un carcinome épidermoïde est d'environ 3,5 % pour l'ensemble des LS et pour toute une vie. La probabilité cumulée passe de 1 % après 1 an à 37 % après 25 ans de suivi. Par rapport à la population générale, ce risque est multiplié par 33. Le délai de progression est plus court chez les femmes âgées > 70 ans.

Au sein du LS, il importe de repérer cliniquement les lésions précancéreuses, appelées **VIN différenciées** (dVIN).

>>> Histologiquement, ces lésions sont retrouvées adjacentes au cancer invasif dans 80 % des cas. On y retrouve une hyperplasie épithéliale avec des atypies cellulaires basales au sein d'un LS avec sa bande fibrohyaline dermique. L'immunomarquage par p16 et p53 permet une aide diagnostique précieuse pour détecter respectivement la présence d'HPV et les dVIN. Dans 70-80 % des cas de dVIN, on retrouve des formes anormales de p53.

>>> Cliniquement, au sein des nappes blanches, brillantes, nacrées, porcelainées et parfois atrophiques du LS, elles apparaissent sous la forme de leucoplasie (plaque blanche épaisse) (fig. 5), d'érythroplasie (plaque rouge vif semblant érosive) (fig. 6) et/ou d'ulcération à base indurée (fig. 7). Ces lésions sont

résistantes au traitement classique à base de dermocorticoïdes et donc chroniques. Elles imposent une ou plusieurs



Fig. 5 : dVIN sur lichen scléreux: leucoplasie sur le capuchon clitoridien.



Fig. 6 : dVIN sur lichen scléreux: érythroplasie/leucoplasie du vestibule antérieur droit résistant aux dermocorticoïdes chez une patiente déjà opérée pour carcinome épidermoïde.



Fig. 7 : dVIN sur lichen scléreux: ulcération du capuchon clitoridien siégeant sur un lichen scléreux hyperplasique diffus.

biopsies. Leur risque de progression vers une forme invasive est de 33 % après un délai moyen de 23 mois. Le traitement des dVIN repose sur l'exérèse locale (marge 0,5 à 1 cm), celui du LS sous-jacent sur les dermocorticoïdes à vie !

● VHSIL

Les VHSIL se développent chez des femmes plus jeunes que le LS.

>>> Repérables cliniquement, le diagnostic des VHSIL doit toujours être confirmé histologiquement par une ou plusieurs biopsies. On retrouve des atypies sévères étagées sur toute la hauteur de l'épithélium. Il existe une augmentation de la prolifération cellulaire avec diminution de la maturation cellulaire. La présence de koilocytes dans la couche granuleuse peut être un témoin de l'infection à l'HPV. L'immunomarquage par p16 et p53 permet une aide diagnostique précieuse pour détecter respectivement la présence d'HPV et les dVIN. L'immunomarquage par p16 peut se substituer comme marqueur indirect de la prolifération cellulaire induite par l'HPV.

>>> Les principaux symptômes sont le prurit et la douleur (60-85 %). Cliniquement, il existe toujours des plaques qui ont la triple caractéristique suivante :

- bordure surélevée par rapport à la peau adjacente (à pic) ;
- plaque surélevée dans son ensemble (papule détectée à la palpation) ;
- surface irrégulière (en épaisseur).

Chaque plaque peut être blanche (leucoplasique) (**fig. 8**), rouge (érythroplasique) (**fig. 9**), pigmentée ou mixte (**fig. 10**). Les plaques sont unifocales (ex. : maladie de Bowen) ou multifocales (> 50 %) (**fig. 11**) (ex. : papulose bowénoïde).

La grande fréquence de ces lésions induites par des HPV potentiellement oncogènes (augmentation d'environ



Fig. 8 : VHSIL : leucoplasie du vestibule gauche.



Fig. 9 : VHSIL : érythroplasie de tout le vestibule avec bordure légèrement leucoplasique.

400 % entre 1973 et 2000) explique l'augmentation récente de la fréquence des carcinomes épidermoïdes dans le monde. Dans plus de 80 % des cas, l'HPV 16 est impliqué, suivi des HPV 33 et 18. Leur **risque de progression** est de 6 à 9 % dans un délai moyen de 41 mois (1-8 ans). Même après traitement, le risque carcinologique n'est pas nul (3 %) et on observe 13 à 36 % de récurrence ou persistance dans un délai moyen de 2,5 ans. Enfin, les plaques de VHSIL renferment un carcinome occulte dans environ 12 % des cas (d'où la nécessité de biopsies multiples). Les femmes atteintes d'un cancer vulvaire HPV positif ont un taux de survie plus long que celles avec un cancer HPV négatif [8].

>>> Le traitement de première intention des VHSIL repose aujourd'hui sur l'imiquimod topique, à la même posologie que celle indiquée pour les condylomes. Les



Fig. 10 : VHSIL : lésion pigmentée et mixte unifocale du vestibule postérieur droit.



Fig. 11 : VHSIL : forme pigmentée diffuse.

taux de régression varient de 35 à 81 %. Pour les lésions unifocales de petite taille, une exérèse chirurgicale d'emblée peut se discuter avec la patiente (marge de 0,5 à 1 cm). En cas d'échec ou d'efficacité partielle de l'imiquimod après 1 à 4 mois en moyenne (mais en fait variable selon les cas cliniques), une indication d'exérèse chirurgicale de la plaque est posée en seconde intention.

● Lichen plan érosif vulvaire

Le risque carcinologique semble faible mais est difficile à évaluer en raison de la faible fréquence de cette affection [9]. Selon les études, quelques cas de lésions précancéreuses ont été détectés que ce soit des VHSIL (donc HPV-induites) (**fig. 12**) ou des dVIN (comme dans le LS) avec de rares transformations malignes. En l'absence de chiffre précis, une surveillance à vie est recommandée comme dans le LS, avec biopsie au moindre doute.

Cancérologie

POINTS FORTS

- Le lichen scléreux est la première cause de carcinome épidermoïde. Il convient donc de repérer les lésions précancéreuses.
- Lésions de haut grade vulvaires HPV-induites : leur risque de progression carcinomateuse est inférieur à celui des lésions précancéreuses (VIN différenciées) sur lichen scléreux et leur temps de progression est plus long.
- Les femmes atteintes d'un cancer vulvaire HPV positif ont un taux de survie plus long que celles avec un cancer HPV négatif.
- Toutes les patientes ayant eu des lésions cancéreuses, précancéreuses, des dermatoses vulvaires favorisant (lichen scléreux, maladie de Paget...) doivent entrer dans un programme de surveillance annuelle à vie.
- Prévention et détection :
 - suivre tous les ans, à vie, patientes avec LS (+ corticoïdes en entretien) et antécédents de lésions de haut grade vulvaires HPV-induites + leur apprendre auto-examen ;
 - examiner la vulve lors des bilans næviques cutanés ;
 - biopsier toute plaque épaisse blanche (leucoplasie) ou rouge (érythroplasie) isolée ou associée à une dermatose + toute lésion similaire et/ou ulcérée sur LS + toute zone infiltrée sur lésions de haut grade vulvaires HPV-induites ;
 - biopsier toute pigmentation isolée, irrégulière, atypique + surveillance photographique ;
 - biopsier toute zone infiltrée sur maladie de Paget et surveillance à vie (+ imiquimod).



Fig. 12 : VHSIL érythroplasique de la petite lèvre et l'espace interlabial droits avec pigmentation périphérique (lésion surélevée), développée sur un lichen plan érosif traité par dermocorticoïdes.

● Radiodermite

Comme sur le reste de la peau, la radiodermite post-radiothérapie, indiquée pour un cancer digestif ou gynécologique, représente un risque de carcinome épidermoïde. Ces patientes devraient être suivies annuellement.

Carcinome verruqueux

Apparaissant classiquement après la ménopause, il se caractérise par une lésion tumorale en chou-fleur et une croissance invasive locale. Il n'existe pas de précurseur connu, des cas ayant été associés à des LS mais aussi à des lésions HPV-induites. Certaines séries ont montré une coexistence avec un carcinome épidermoïde dans 1/3 des cas. Le traitement repose sur l'exérèse locale avec des réurrences dans 20 % des cas.

2. Mélanome

Le mélanome représente 5-10 % des cancers vulvaires et 3-5 % des mélanomes de la femme. Son diagnostic est souvent tardif, ce qui explique des taux de survie bas de 20-54 % à 5 ans (**tableau I**). Il peut siéger sur toute la vulve avec un tropisme pour les petites lèvres (50-65 %). Cliniquement, les lésions sont souvent polymorphes : macules, papules, nodules pigmentés, mais les formes amélanoïtiques (acrolentigineuses) sont très fréquentes (25 %) (**fig. 13**). Il ne faut pas oublier la région périanale (0,4 à 1,6 % des cas).

Pigmentations vulvaires	Fréquence
Lentigo + mélanose	47-56 %
Nævus	18-24 %
Pigmentation post-inflammatoire	16 %
Kératose séborrhéique	
Hémangiome	
VHSIL	
Mélanome	Rare

Tableau I : Fréquence des lésions pigmentées vulvaires.



Fig. 13 : Mélanome : pigmentation non homogène et ulcérée du clitoris et de la moitié gauche de la vulve + pigmentation à type histologique d'hyperplasie mélanocytaire atypique de la face interne des petites lèvres et du vestibule postérieur droit.

Les mélanomes muqueux génitaux et anorectaux partagent les mêmes facteurs de risque que les mélanomes cutanés (sauf pour les formes multifocales) : cheveux roux (11 %), faible capacité à bronzer (22 %), histoire familiale de mélanome (18 %), nombre élevé de grains de beauté (> 50). La dermoscopie est aussi contributive que sur la peau [10].

Il s'agit histologiquement d'un SSM (*superficial spreading melanoma*) dans 66-76 % des cas. Il faut bien connaître la fréquence de l'hyperplasie mélanocytaire atypique associée (augmentation du nombre et de la taille des mélanocytes atypiques). Les marqueurs immunohistochimiques (protéine S100, melanA, gp100...) sont utiles pour différencier la lésion d'un nævus dysplasique, porter le diagnostic dans les formes lentigineuses et différencier des autres cancers. La fréquence des mutations diffère de celle des mélanomes cutanés : *NRAS* 21 % et *CKIT* 4 %, rarement *BRAF*. On retrouve un ganglion sentinelle envahi dans 50 % des cas.

Le traitement est chirurgical (marge similaire à celle de la peau).

La prévention primaire repose sur l'examen des muqueuses lors de tout bilan nævique.

La prévention secondaire repose sur la biopsie/exérèse de toute lésion pigmentée vulvaire sauf si elle est présente et inchangée depuis plusieurs années.

3. Maladie de Paget et cancers associés [11]

>>> La maladie de Paget vulvaire (MPV) est un adénocarcinome *in situ* le plus souvent (75-81 % des cas), de prévalence très rare : 0,7/100 000 en Europe. Les lésions cliniques se présentent comme des plaques rouges ou blanches bien circonscrites, surmontées parfois d'ulcérations ou d'érosions (**fig. 14**). Il est souvent impossible de les distinguer

de lésions de VHSIL. Elles sont prurigineuses dans la majorité des cas.

Le diagnostic est histologique. La lésion s'étend histologiquement souvent au-delà des limites cliniques, ce qui explique la fréquence des récives, même après ablation chirurgicale (40 %). Les marquages immunohistochimiques sont utiles pour différencier d'un VHSIL, d'un mélanome, pour déterminer la nature primaire de l'adénocarcinome sous-jacent (CK7, CK20, uroplakine III). Une invasion dermique des cellules de Paget est retrouvée dans 2-17 % des cas.

La MPV est la manifestation d'un adénocarcinome invasif sous-jacent dans 4-17 % des cas (**tableau II**).

Le risque de carcinome à distance est estimé entre 11 % et 54 % : sein (3,2 %), vagin, col, utérus, ovaires, cancer intestinal sous-jacent (2,2 %), cancer



Fig. 14 : Maladie de Paget : plaque érythroleucoplasique diffuse.

urologique sous-jacent (3,9 %). Ainsi, un bilan à la recherche de ces cancers associés est recommandé au moins une fois : bilan gastro-intestinal, urologique, gynécologique.

Le traitement de première intention repose aujourd'hui sur l'imiquimod qui peut apporter jusqu'à 67 % de réponses complètes et 21 % de réponses partielles. En deuxième intention, la chirurgie reste le *gold standard* mais avec des récives fréquentes (34-56 %). Des essais avec la photothérapie dynamique ont également été publiés. Une surveillance à vie est nécessaire (taux de survie à 5 ans : 75 à 91 %).

La conduite à tenir est la suivante :

- biopsies vulvaires multiples ;
- examen gynécologique, rectal, frottis cervico-vaginal ;
- marqueurs pour différencier la forme cutanée d'une forme non cutanée ;
- bilan à la recherche d'autres cancers à distance.

4. Carcinome basocellulaire [12]

La localisation vulvaire représente < 1 % de toutes les formes. Les carcinomes basocellulaires représentent 2 à 3 % des cancers vulvaires et ne sont pas liés au virus HPV. L'âge de découverte est d'environ 66 ans, avec un délai diagnostique de 5,5 ans. Il siège sur les zones externes de la vulve. Il s'agit de lésions bourgeonnantes, ulcérées, infiltrées, pigmentées (**fig. 15**). Le traitement est chirurgical et le risque de récive élevé.

Primaire cutané	
Type 1a	Paget cutané non invasif
Type 1b	Paget cutané invasif (derme)
Type 1c	Adénocarcinome vulvaire sous-jacent
Secondaire (non cutané)	
Type 2	Extension d'un adénocarcinome anal ou rectal
Type 3	Extension d'une néoplasie urogénitale

Tableau II : Classification de la maladie de Paget vulvaire.

Cancérologie



Fig. 15: Carcinome basocellulaire: atteinte nodulaire du capuchon clitoridien et superficielle en sus-clitoridien et dans l'espace interlabial gauche (diagnostic histologique) post-radiothérapie pour cancer anal.



Fig. 16: Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand: infiltration tumorale profonde et diffuse de tout l'espace interlabial antérieur gauche.

5. Sarcomes

Les sarcomes vulvaires constituent un groupe hétérogène. Le plus fréquents sont les léiomyosarcomes. Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand se traduit par une infiltration sous-cutanée très dure, profonde, et la lésion siège dans le derme et le tissu sous-cutané (**fig. 16**). Dans la localisation vulvaire, l'âge moyen du diagnostic est de 45 ans (1-83). Le traitement consiste en une

Patients transplantés [13]

Les patients transplantés ont un risque élevé de lésions HPV-induites. Une étude portant sur 120 patients a montré que 92,5 % ne ressentent aucune lésion alors qu'un examen systématique a découvert des lésions chez 44,2 % d'entre eux: carcinomes épidermoïdes et basocellulaires (5 %), HSIL (4,2 %) et condylomes (24,2 %). Ainsi, tous les patients transplantés devraient avoir un examen systématique des organes génitaux externes. D'autres études sont nécessaires pour mieux connaître la responsabilité des HPV et établir l'utilité d'une vaccination contre les HPV avant la greffe, en prévention des cancers génitaux.

Population à peau noire [14]

Une étude guadeloupéenne a montré que les carcinomes épidermoïdes étaient plus souvent localisés sur la zone ano-génitale dans la population noire que blanche: 69,8 % vs 4,4 %. Dans cette population, les carcinomes sont plus souvent liés à une infection HPV (21,1 % vs 0,8 %), ont plus souvent des métastases et une évolution fatale. Ces résultats plaident pour un dépistage systématique de la zone anogénitale lors des screenings à la recherche de cancers cutanés chez les sujets à peau noire.

excision large, avec des récurrences locales dans 26 % des cas. Les formes métastatiques sont très rares.

BIBLIOGRAPHIE

1. WOHLMUTH C, WOHLMUTH-WIESER I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *J Deutsch Dermatol Ges*, 2019;17:1257-1276.
2. ALKATOUT I, SCHUBERT M, GARBRECHT Net al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*, 2015;7:305-313.
3. TAN A, BIEBER AK, STEIN JA et al. Diagnosis and management of vulvar cancer: A review. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:1387-1396.
4. MICHELETTI L, PRETI M, RADICI G et al. Vulvar Lichen Sclerosus and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *J Low Genit Tract Dis*, 2016;20:180-183.
5. HINTEN F, MOLIJN A, ECKHARDT L et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol*, 2018;149:310-317.
6. GUILLON S, CAVADIAS I, BRUN P et al. Lésions vulvaires précancéreuses : mise au point. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2020 (in press).
7. HOANG LN, PARK KJ, SOSLOW RA et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*, 2016; 48:291-302.
8. RASMUSSEN CL, SAND FL, HOFFMANN FREDERIKSEN M et al. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? *Int J Cancer*, 2018;142:1158-1165.
9. HALONEN P, JAKOBSSON M, HEIKINHEIMO O et al. Cancer risk of lichen planus: a cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer*, 2018;142:18-22.
10. RONGE-SAVLE S, JULIEN V, DURU G et al. Features of pigmented vulval lesions on dermoscopy. *Br J Dermatol*, 2011;164: 54-61.
11. VAN DER LINDEN M, MEEUWIS AP, BULTEN J et al. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016;101:60-74.
12. MATEU C, FORTIER-BEAULIEU M, LHOMME C et al. Basal cell carcinoma of the vulva: 12 cases. *Ann Dermatol Vénérolog*, 2001; 128:11-15.
13. NADHAN KS, LARIJANI M, ABBOTT J et al. Prevalence and Types of Genital Lesions in Organ Transplant Recipients. *JAMA Dermatol*, 2018;154:323-329.
14. CORDEL N, BONNOCARRERE K, TRESSIERES B. Squamous cell carcinoma in the Afro-Caribbean community: an 11-year retrospective study. *J Europ Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1462-1467.

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

Le portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |



QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

Peau et infection par le VIH : le dermatologue au cœur de la prise en charge

Par I. Poizot-Martin

RÉALITÉS DERMATOLOGIQUES | REVUES GÉNÉRALES

 <p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	 <p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	 <p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	 <p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>
 <p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	 <p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	 <p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>	 <p>ACCÉDER AU SITE</p> <p>S'ABONNER À LA VERSION PAPIER</p>

NOS CONGRÈS

 <p>JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>	 <p>JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>	 <p>JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>
--	--	---

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

Traitement utile au maintien des conditions physiologiques de la zone de transformation cervico-vaginale en cas d'altérations dues au HPV

COLPOFIX[®]

Le seul gel vaginal en spray qui aide à la régression des lésions du col de l'utérus dues au HPV^{1,2}

NOUVEAU



Galénique gel «sprayable» exclusive pour une administration optimisée

Une efficacité démontrée sur la régression des lésions CIN1¹ et sur la clairance du HPV²

Dispositif médical CE 0373. Lire attentivement la notice. Fabriqué par Uriach Italy. Distribué par les laboratoires IPRAD PHARMA.

1. Stentella P *et al.* Efficacy of carboxymethyl beta-glucan in cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective, case-control study. *Minerva Ginecol* 2017; 69(5): 425-430.

2. Lavitola G *et al.* Effects on Vaginal Microbiota Restoration and Cervical Epithelialization in Positive HPV Patients Undergoing Vaginal Treatment with Carboxy-Methyl-Beta-Glucan. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 5476389.