

réalités

n° 208

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Grossesses gémellaires monochoriales mono-amniotiques

**Indications des anticoagulants en cas d'antécédents
de fausses couches précoces**

Les dépôts adipeux et les hormones

Ménométrorragies de l'adolescente

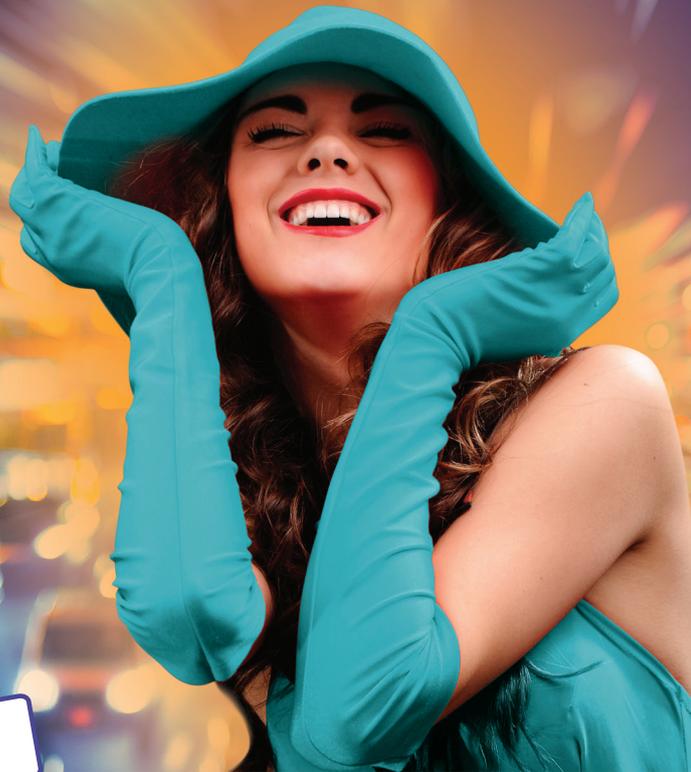
Cancer micro-invasif du col utérin



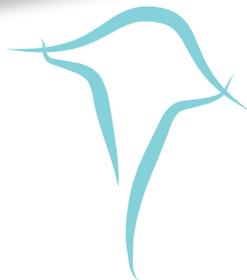
Contraception intra-utérine ⁽¹⁾

Ménorragies fonctionnelles ⁽¹⁾
Après recherche et élimination de causes
organiques décelables

Un partenaire de choix



NOUVEAU



Donasert[®] 52 mg

20 microgrammes / 24 heures

Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel

Place dans la stratégie thérapeutique (Avis de la Commission de la Transparence du 21 avril 2021)

La place dans la stratégie thérapeutique de DONASERT, dispositif intra-utérin, (lévonorgestrel), est identique à celle de la spécialité de référence MIRENA.

Il s'agit d'un moyen de contraception de 2^e intention après les dispositifs intra-utérins au cuivre et d'un traitement de 1^{re} intention au même titre que les traitements hormonaux, particulièrement chez les femmes qui désirent une contraception et souffrent de ménorragies fonctionnelles.

Sur prescription médicale. Liste I. Médicament remboursé à hauteur de 65% et agréé aux collectivités.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code.

(1) RCP Donasert[®].
GEDEON RICHTER France s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments.

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. 0147 0067 14, Fax: 0147 0069 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 2^e trimestre 2021

Sommaire

Juin 2021

n° 208



GYNÉCOLOGIE

- 4** **Ménométrorragies de l'adolescente**
A. Charrier, M. Lambert

CANCÉROLOGIE

- 9** **Cancer micro-invasif du col utérin**
J. Rimailho

OBSTÉTRIQUE

- 13** **Indications des anticoagulants en cas d'antécédents de fausses couches précoces**
M. Bornes

- 18** **Grossesses géminaires monochoriales mono-amniotiques**
Y. Chitrit

ENDOCRINOLOGIE

- 23** **Les dépôts adipeux et les hormones**
N. Boulet, A. Briot, C. Carpéné,
J. Galitzky, A. Bouloumié

Un bulletin d'abonnement est en page 27.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova@shutterstock.com

I Gynécologie

Ménométrorragies de l'adolescente

RÉSUMÉ : Les ménométrorragies constituent un motif très fréquent de consultation en gynécologie à l'adolescence, que ce soit dans le cadre de l'urgence ou de consultations programmées. La recherche étiologique doit éliminer notamment une pathologie de l'hémostase (dont la maladie de Willebrand) avant de pouvoir conclure à une origine fonctionnelle, cause la plus fréquente.

Le diagnostic s'appuie sur un interrogatoire rigoureux, des examens biologiques, un examen clinique orienté et une échographie pelvienne. Il convient également d'évaluer le retentissement qui nécessiterait alors une prise en charge urgente.

Le traitement de première intention est médicamenteux, symptomatique (antifibrinolytiques, supplémentation martiale) et/ou hormonal (contraception estroprogestative, SIU au lévonorgestrel). Il vise avant tout à améliorer la qualité de vie des jeunes filles en diminuant l'abondance et la fréquence des saignements, et en corrigeant l'anémie.



A. CHARRIER, M. LAMBERT

Service de Gynécologie médicale,
Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de BORDEAUX.

■ Définition, prévalence

Les ménorragies sont définies par des règles durant plus de 7 jours et/ou des pertes sanguines supérieures à 80 mL. Les métrorragies correspondent à des saignements irréguliers survenant entre les règles [1]. Les ménométrorragies représentent un motif fréquent de consultation en gynécologie, avec une prévalence accrue à l'adolescence (environ 30-35 %) [2, 3]. Elles peuvent engendrer un retentissement très important sur la qualité de vie des jeunes filles (anxiété, absentéisme scolaire, limitation des activités sportives ou sociales). Elles ont également un impact économique non négligeable pour les patientes.

■ Étiologies, physiopathologie

Les différentes étiologies des ménométrorragies sont regroupées dans la classification PALM-COEIN (établie par la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique en 2011 et révisée en 2018). Elle distingue

les causes organiques, anatomiques (polypes, adénomyose, myomes, cancer et hyperplasie de l'endomètre) des causes fonctionnelles, systémiques (coagulopathies, dysovulations, anomalies endométriales, iatrogénie, autres : malformation artério-veineuse, endométrite chronique) (**fig. 1**) [4].

Chez les jeunes filles, les ménométrorragies sont fonctionnelles dans la majorité des cas (85-90 %), mais celles-ci restent un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé les autres causes, en particulier les pathologies de l'hémostase, fréquentes à cet âge (10 % des cas). Parmi elles, la maladie de Willebrand occupe la première place devant les causes plus rares (dysfonctions plaquettaires acquises ou congénitales, thrombopénies, hémophilie...). Il convient également d'exclure une grossesse, une cause iatrogène (contraception, anticoagulants...), endocrinienne (dysthyroïdie, syndrome des ovaires polykystiques [SOPK], hyperprolactinémie), infectieuse (*Chlamydia*, gonocoque) et organique (même si celle-ci est rare chez les adolescentes).

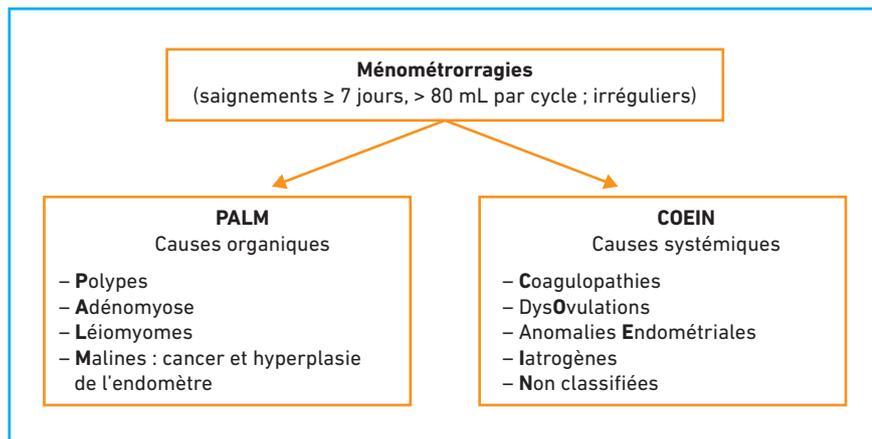


Fig. 1 : Classification PALM-COEIN (d'après [4]).

Les causes fonctionnelles sont fréquemment liées chez l'adolescente à un trouble ovulatoire [2]. En effet, dans les 2-3 années qui suivent la ménarche, l'immaturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraîne souvent des cycles anovulatoires ou une dysovulation, avec un corps jaune déficient. L'endomètre reste en phase proliférative, instable avec une desquamation incomplète et imprévisible, suivant les fluctuations du taux d'estradiol, entraînant alors des saignements abondants et anarchiques. Cela explique la fréquence des consultations pour ménométrorragies à cet âge.

Diagnostic : interrogatoire, examen clinique et examens complémentaires

La démarche diagnostique, visant donc à éliminer une étiologie autre que fonctionnelle, s'appuie tout d'abord sur l'interrogatoire. Celui-ci doit rechercher des antécédents personnels et familiaux d'événements hémorragiques, s'intéresser à d'éventuels autres sites de saignements, recenser les traitements en cours, retracer l'histoire des cycles (durée des cycles et des règles, calendrier des saignements, estimation de l'abondance), rechercher d'autres symptômes associés, l'existence de rapports sexuels antérieurs, des signes d'anémie

(asthénie, palpitations, vertiges, pâleur cutanéomuqueuse...).

Déterminer l'abondance des saignements n'est pas toujours aisé, l'appréciation de leur quantité étant très subjective, et donc difficile à évaluer par le praticien mais aussi par la patiente. Certaines femmes saignent au-delà de la norme et décrivent des saignements modérés, et inversement. En pratique, on peut s'aider du score de Higham, ou PBAC (*Pictorial Blood Chart Assessment*) : il permet une évaluation semi-objective des pertes sanguines, avec une grille à remplir chaque

jour pendant les règles (**tableau I**) [5]. Un score supérieur à 100 correspond à des ménorragies. De plus, différentes applications pour smartphone permettant d'enregistrer les cycles et les symptômes associés représentent une aide supplémentaire pour évaluer l'histoire menstruelle des patientes [3].

Il est très important de demander les éventuels retentissements des saignements sur la qualité de vie de la patiente. Les sociétés savantes anglaises, américaines et canadiennes recommandent d'évaluer l'impact sur la qualité de vie plutôt que la quantité de saignements pour déterminer si un traitement est nécessaire.

L'examen clinique est relativement limité chez les jeunes filles. Il s'attache à rechercher, selon les éléments recueillis à l'interrogatoire, des signes d'hyperandrogénie, une galactorrhée, et peut comprendre une palpation thyroïdienne. L'examen gynécologique pelvien n'est pas systématique (surtout chez les patientes vierges), à réaliser seulement si l'on suspecte une pathologie organique ou infectieuse.

Le bilan biologique devra comporter au minimum le dosage des β -HCG, NFS,

		Jour de règles								
Tampon ou bande		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	Points
	1 point/ tampon ou bande									
	5 points/ tampon ou bande									
	20 points/ tampon ou bande									
Petit caillot	1 points									
Grand caillot	5 points									

- Chaque jour le nombre de bandes hygiéniques (ou tampons) est reporté dans la case correspondant au degré d'imprégnation en sang.
- Les points obtenus sont additionnés et, à la fin des règles, la somme obtenue équivaut à la valeur du score de Higham.
- Un score supérieur à 100 points correspond à un saignement supérieur à 80 mL (= hyperménorrhée).

Tableau I : Score de Higham (d'après [5]).

I Gynécologie

± ferritine. Si une pathologie de l'hémostase est suspectée (indication très large chez les adolescentes), il conviendra d'y ajouter taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activé (TCA), fibrinogène, facteur de Willebrand antigène et activité (cofacteur de la ristocétine), facteur VIII, groupe sanguin. Le temps de saignement (TS) n'est plus remboursé, car opérateur-dépendant avec une faible reproductibilité et sensibilité. Le PFA 100 (temps d'occlusion *in vitro*) présente une meilleure sensibilité mais s'effectue uniquement en milieu hospitalier [6].

Il faudra penser à réaliser selon le contexte une PCR *Chlamydia*/gonocoque par prélèvement vaginal, plus ou moins associée à la CRP et, sur orientation, une TSH, prolactine, bilan hormonal à J3 (cycles irréguliers avec suspicion de SOPK), fonction rénale et hépatique.

L'intérêt de l'échographie pelvienne dans cette population pose question, les causes organiques étant très rares à cet âge (1,3 %). Il a été suggéré par certains auteurs qu'elle n'était pas requise car, réalisée à titre systématique et quelles que soient les anomalies retrouvées, elle ne modifiait en aucun cas la prise en charge ultérieure des patientes [7]. En pratique courante, elle est cependant systématiquement réalisée, idéalement par un référent.

Prise en charge : urgente/ non urgente, traitement médical symptomatique et/ou hormonal

En premier lieu, une urgence vitale doit être éliminée nécessitant alors une prise en charge spécifique en urgence et en milieu hospitalier (hémorragie aiguë avec Hb < 8 g/dL, tachycardie, hypotension, choc hémorragique). Ce type de présentation est plus fréquent chez l'adolescente qu'aux autres âges de la vie et la recherche d'une anomalie de la coagulation est particulièrement indiquée dans ce contexte. La prise en charge

POINTS FORTS

- Les ménométrorragies ont une prévalence élevée à l'adolescence.
- Les étiologies sont principalement fonctionnelles (dysovulation) mais il conviendra d'éliminer au préalable une pathologie de l'hémostase (Willebrand), une grossesse, une infection, une cause iatrogène, endocrinienne ou très rarement organique.
- Le diagnostic repose surtout sur l'interrogatoire et le bilan biologique comprendra NFS, β-HCG, ± ferritine au minimum, et TP, TCA, fibrinogène, facteur de Willebrand antigène et activité, facteur VIII, groupe sanguin si une anomalie de l'hémostase est suspectée. L'échographie pelvienne devra être réalisée par un référent.
- La prise en charge consiste avant tout à éliminer une urgence vitale. En fonction de la sévérité des saignements, les traitements proposés sont les antifibrinolytiques, la supplémentation martiale, la contraception estroprogestative ou le SIU au lévonorgestrel.

consistera à administrer un antifibrinolytique (acide tranexamique) par voie intraveineuse puis orale, 1 g toutes les 6 h jusqu'à l'arrêt des saignements, pendant 4 à 5 jours, effectuer une transfusion si Hb < 6 g/dL ou mauvaise tolérance de l'anémie, et y associer éventuellement un traitement estroprogestatif à forte dose en l'absence de contre-indication (1 cp toutes les 6 h de pilule estroprogestative type 30 µg EE/150 µg lévonorgestrel pendant 24-48 h), puis diminuer progressivement les doses jusqu'à 1 cp par jour, puis enchaîner au moins 2 plaquettes pour éviter une récurrence des saignements [8].

En dehors de tout contexte d'urgence, devant des ménométrorragies fonctionnelles (diagnostiquées après exclusion des autres causes, ces dernières bénéficiant alors d'une prise en charge spécifique adaptée), le traitement de première intention est médical. Son objectif principal est d'améliorer la qualité de vie des jeunes filles en diminuant l'abondance et la fréquence des saignements, et en corrigeant l'anémie (si elle existe).

Il existe deux options que l'on peut combiner : les traitements hormonaux et non hormonaux, en tenant compte pour le

choix de la nécessité d'une contraception et des éventuelles contre-indications :

>>> Le traitement symptomatique, non hormonal, peut être proposé en première intention si la patiente refuse ou présente une contre-indication au traitement hormonal. Il comporte les antifibrinolytiques par voie orale tels que l'acide tranexamique, qui peuvent être utilisés les premiers jours des règles, à raison de 1 g toutes les 6 à 8 h. Ils réduisent l'abondance des saignements et des caillots dans 40-60 % des cas [9]. L'acide tranexamique sera contre-indiqué en cas d'épilepsie instable. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en réduisant la synthèse des prostaglandines impliquées dans une néovascularisation excessive, constituent une option thérapeutique, permettant une diminution du flux menstruel par rapport au placebo [10], avec un effet bénéfique sur d'éventuelles dysménorrhées associées. Les AINS ne pourront pas être utilisés si une maladie de Willebrand est suspectée car ils aggravent les saignements dans cette situation. À noter que ces deux traitements peuvent diminuer les ménorragies mais n'ont pas d'effet sur les métrorragies. L'anémie, si elle est peu

sévère (8-12 g/dL), doit être corrigée par une supplémentation martiale.

>>> Face à une patiente qui nécessite ou souhaite un moyen de contraception, ou si le traitement non hormonal n'est pas suffisant, un traitement hormonal sera un traitement efficace au long cours. Les contraceptions estroprogestatives sont particulièrement indiquées dans ce contexte. Après avoir vérifié l'absence de contre-indication, leur utilisation permet de réduire de 35-70 % l'abondance des règles, avec simultanément un contrôle du cycle, et ce quelle que soit la voie d'administration (orale, percutanée, intravaginale). La prise continue est possible et semblerait être un peu plus efficace qu'une prise cyclique, surtout au début [11].

L'utilisation du système intra-utérin (SIU) au lévonorgestrel 52 mg, connu pour son efficacité pour réduire les ménométrorragies chez les adultes (méthode la plus efficace devant les estroprogestatifs, les progestatifs séquentiels, l'acide tranexamique et les AINS [12]), a été beaucoup moins étudié chez les adolescentes (études de petits effectifs). Il est cependant une bonne alternative, avec une bonne efficacité et tolérance, pour celles chez qui le traitement médical n'est pas assez efficace pour améliorer les symptômes, qu'elles aient ou non un trouble de l'hémostase [13]. À notre connaissance, le nouveau SIU au lévonorgestrel 19,5 mg n'a pas encore été évalué dans cette indication mais peut être proposé en raison de sa plus petite taille d'inserteur.

En cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance de ces deux traitements hormonaux, les autres possibilités thérapeutiques hormonales sont moins efficaces et/ou moins bien tolérées (progestatifs en séquentiel type dydrogestérone, microprogestatifs par voie orale ou implant), induisant des spotting et des saignements irréguliers. Les injections de DMPA (acétate de médroxyprogestérone) ou d'analogues de la GnRH ne pourront pas être utilisées

au long cours chez les adolescentes en raison de leur impact négatif vasculaire, métabolique pour le DMPA et osseux pour les deux [1].

Il n'existe pas d'étude sur l'efficacité des macroprogestatifs (type acétate de chlormadinone ou acétate de nomégestrol, souvent en continu) utilisés fréquemment en France en cas de contre-indication aux estroprogestatifs, qui pourtant ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication. Les patientes doivent néanmoins être informées de l'alerte de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et de ses recommandations concernant le risque de méningiome.

Le traitement chirurgical de type curetage ou endométréctomie n'est pas préconisé chez les adolescentes.

Focus sur la maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est une maladie génétique à risque hémorragique, de gravité variable, due à un défaut de synthèse, de structure et/ou de fonction d'une protéine participant à la phase initiale du processus de coagulation. C'est l'anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente : elle touche 1 % de la population générale. Il s'agit également de la plus fréquente des anomalies de la coagulation responsables de ménorragies. On la diagnostique chez 5 à 20 % des femmes qui consultent pour ménorragies ; elle est souvent de diagnostic tardif [14].

Le facteur Willebrand (vW) a physiologiquement deux fonctions : le transport du facteur VIII, et l'interaction entre les plaquettes et la paroi vasculaire lésée via la glycoprotéine IB.

Il existe trois types de maladies de Willebrand :

– le type 1, de transmission autosomique dominante, est le plus fréquent

(60-80 %) et le moins sévère (déficit quantitatif modéré du facteur vW activé et antigène avec des symptômes hémorragiques modérés) ;

– le type 2 (20 %) comprend plusieurs sous-types, il est associé à un déficit qualitatif du facteur vW ;

– le type 3 (< 5 %), caractérisé par une absence de facteur vW circulant, est le plus sévère, souvent diagnostiqué dans l'enfance [14].

Le diagnostic n'est pas toujours évident. Sur le plan biologique, le TCA et le TS sont allongés (faible sensibilité) et le taux de plaquettes normal. Le facteur Willebrand antigène est diminué mais ce dernier est très fluctuant dans le temps et selon le contexte (il diminue en cas de groupe sanguin O, d'hypothyroïdie, et augmente en cas d'exercice physique, pendant la grossesse, dans les états inflammatoires, infectieux, après un traumatisme ou une intervention chirurgicale, une hyperthyroïdie, etc.). Le dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) mesure le degré de fonctionnement du facteur Willebrand. Le déficit en facteur VIII dépend du taux de facteur Willebrand antigène dans les types 1 et 2 (diminution proportionnelle). Le test le plus récent et le plus performant (Se 83 %) est le PFA 100 (*Platelet Function Analyzer* = temps d'occlusion plaquettaire *in vitro*) mais il ne sera réalisé que par les spécialistes de cette pathologie en milieu hospitalier [15, 16].

Les éléments évocateurs de cette pathologie sont des ménorragies avec absence scolaire, des épisodes d'épistaxis, gingivorragies, saignements anormaux lors d'extractions dentaires, amygdalotomie, végétations, un antécédent de traitement pour anémie, des anomalies de la coagulation dans la famille.

La prise en charge et le suivi doivent être multidisciplinaires. Parmi les traitements symptomatiques, on retrouve les antifibrinolytiques (acide tranexamique 2 à 4 g par jour pendant les 5 premiers jours des règles), la desmopressine

I Gynécologie

intranasale (analogue synthétique de l'hormone antidiurétique, qui augmente les taux plasmatiques de facteur vW et facteur VIII, et favorise l'agrégation plaquettaire), la supplémentation martiale. Les AINS, en revanche, sont contre-indiqués. En ce qui concerne le traitement hormonal, la contraception estroprogestative sera proposée en première intention, en continu le plus souvent, au moins au début. Si elle est contre-indiquée ou mal tolérée, le SIU au lévonorgestrel présente une excellente efficacité et une bonne tolérance. Un traitement progestatif est possible. Des traitements spécifiques existent, mais ils concernent les types 2 et 3 (transfusion de concentrés de facteur Willebrand et facteur VIII) [14, 17].

BIBLIOGRAPHIE

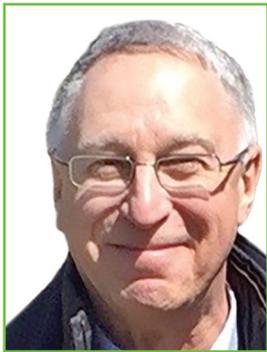
1. DELIGEOROGLU E, KAROUNTZOS V, CREATSAS G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol Endocrinol*, 2013;29:74-78.
2. SUN Y, WANG Y, MAO L *et al.* Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine*, 2018;97:e11457.
3. BORZUTZKY C, JAFFRAY J. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr*, 2020;174:186-194.
4. MUNRO MG, CRITCHLEY HOD, BRODER MS *et al.* FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet*, 2011;113:3-13.
5. HIGHAM JM, O'BRIEN PMS, SHAW RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990;97:734-739.
6. MATTHEWS ML. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-aged Women. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015;42:103-115.
7. PECCHIOLI Y, OYEWUMI L, ALLEN LM *et al.* The Utility of Routine Ultrasound in the Diagnosis and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017;30:239-242.
8. MUNRO MG, MAINOR N, BASU R *et al.* Oral Medroxyprogesterone Acetate and Combination Oral Contraceptives for Acute Uterine Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 2006;108:924-929.
9. BRYANT-SMITH AC, LETHABY A, FARQUHAR C *et al.* Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;(4):CD000249.
10. BOFILL RODRIGUEZ M, LETHABY A, FARQUHAR C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;(9):CD000400.
11. BRADLEY LD, GUEYE NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;214:31-44.
12. LETHABY A, HUSSAIN M, RISHWORTH JR *et al.* Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005;(4):CD002126.
13. ASLAM N, BLUNT S, LATTHE P. Effectiveness and tolerability of levonorgestrel intrauterine system in adolescents. *J Obstet Gynaecol*, 2010;30:489-491.
14. LEEBEEK FWG, EIKENBOOM JCJ. Von Willebrand's Disease. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*, 2016;375:2067-2080.
15. JAMES AH, KOUIDES PA, ABDUL-KADIR R *et al.* Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*, 2009;201:12.e1-8.
16. APPELBAUM H, ACHARYA S. Heavy menstrual bleeding in adolescents: Hormonal or hematologic? *Minerva Ginecol*, 2011;63:547-561.
17. DELIGEOROGLU E, KAROUNTZOS V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018;48:51-61.

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

Cancérologie

Cancer micro-invasif du col utérin

RÉSUMÉ : Le cancer du col utérin est un fléau qui bouleverse la vie de trop nombreuses femmes en âge de procréer. Grâce au dépistage organisé, le diagnostic précoce des états précancéreux devrait permettre d'en faire diminuer l'incidence. Dans le même temps, les cancers sont diagnostiqués à un stade moins avancé, micro-invasif, récemment redéfini par la FIGO. Tout l'enjeu de leur prise en charge est d'assurer la guérison sans sous-estimer le risque évolutif ni pénaliser la fertilité. La stratégie thérapeutique repose sur l'âge de la patiente, son souhait de fertilité et les constatations anatomopathologiques de la pièce de conisation. Le traitement chirurgical pourra être conservateur sous certaines conditions sans majorer le risque carcinologique.



J. RIMAILHO
Service de Chirurgie générale et gynécologique,
Hôpital Rangueil, TOULOUSE.

La prise en charge initiale des cancers du col utérin débutants est primordiale. Alors que le traitement des lésions pré-invasives permet la guérison des femmes jeunes sans préjudice majeur pour leur fertilité, avec un taux de survie à 5 ans $\geq 97\%$ [1], le traitement des lésions invasives menace plus sérieusement la fertilité, ainsi que le pronostic, par le risque évolutif métastatique.

Le dépistage organisé entraîne une augmentation de fréquence des cancers micro-invasifs, avec une proportion qui peut atteindre le 1/4 des cancers du col utérin diagnostiqués [2]. Le cancer micro-invasif du col utérin constitue donc l'étape charnière de la cancérogénèse. L'effraction de la membrane basale par des cellules néoplasiques provenant de la couche superficielle avasculaire de l'épithélium signe un tournant dans l'histoire naturelle car elle permet la dissémination de cellules tumorales par les vaisseaux du chorion, avec un risque métastatique qui obère le pronostic vital.

L'évaluation initiale la plus précise possible du risque évolutif repose sur l'analyse anatomopathologique complète de la lésion et conditionne les choix thérapeutiques.

La classification FIGO 2018

Depuis la première description de cette première étape vers la constitution d'un cancer invasif par Mestwerd en 1947, la définition de micro-invasion a été révisée plus d'une dizaine de fois par la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), la SGO (Society of Gynecologic Oncology) et la JSOG (Japan Society of Obstetrics and Gynecology), au vu des nouvelles études thérapeutiques et pronostiques (**fig. 1**). La profondeur d'invasion dans le chorion, la surface de cette invasion dans le chorion et l'existence ou non d'embolies lymphatiques ont été les critères les plus discutés.

La dernière révision de la FIGO de 2018 [3] classe la micro-invasion dans le stade IA des cancers du col, définie par une profondeur d'invasion dans le chorion < 5 mm. Ce stade IA est lui-même divisé en deux sous-groupes : IA1 si la profondeur d'invasion est < 3 mm, et IA2 si la profondeur d'invasion est > 3 mm et < 5 mm. Cette nouvelle classification ne tient plus compte de l'étendue en largeur (< 7 mm) de la lésion, qui avait été introduite par Burghard, pensant que le pronostic changeait à partir d'un volume tumoral > 400 mm³.

Cancérologie

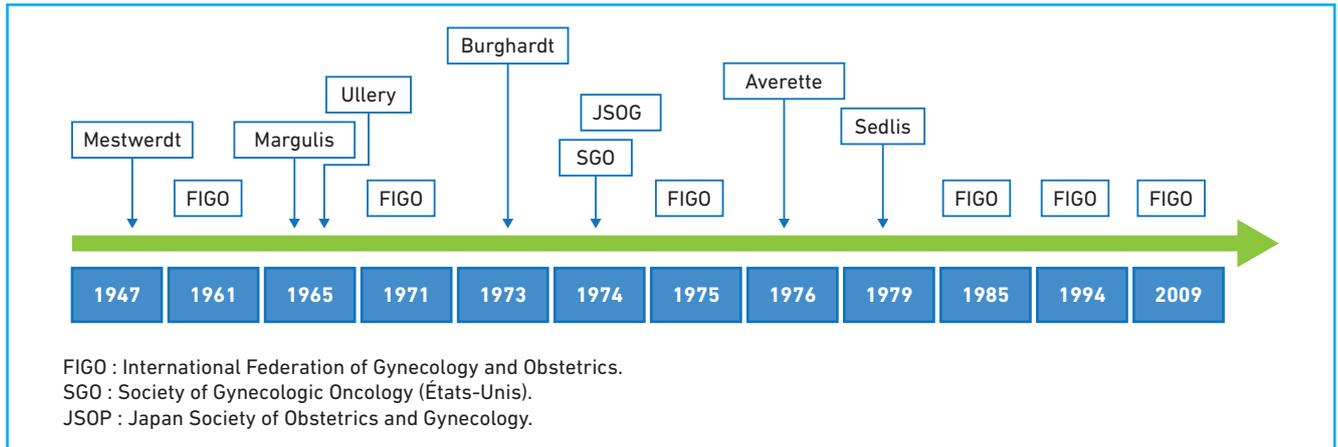


Fig 1 : Historique des classifications des cancers micro-invasifs du col utérin.

La valeur péjorative d’emboles lymphatiques vasculaires péritumoraux a longtemps fait débat. La classification FIGO 2018 ne leur accorde pas de modification de stade, mais actuellement leur présence modifie la prise en charge pour la plupart des auteurs qui préconisent une évaluation complémentaire du statut ganglionnaire lymphatique, soit par un curage iliaque bilatéral classique, soit par la recherche des ganglions sentinelles [1-4].

Deux formes histologiques différentes, parfois associées

Le col utérin est tapissé par deux muqueuses différentes, un épithélium squameux ou malpighien composé d’une vingtaine de couches cellulaires superposées qui recouvre l’exocol jusqu’à sa rencontre avec la muqueuse glandulaire (fig. 2). L’épithélium glandulaire est composé d’une seule couche de cellules et tapisse l’endocol jusqu’à l’orifice interne du col utérin. Il existe



Fig. 2 : A épithélium pavimenteux ; B épithélium glandulaire.

donc deux types principaux de cancers du col utérin : le cancer squameux, qui représente plus des 3/4 des cancers diagnostiqués, et le cancer glandulaire.

Si l’histoire naturelle du cancer malpighien est bien établie avec la persistance de l’infection à HPV (*Human Papillomavirus*), celle du cancer glandulaire est plus complexe, non superposable à celle des lésions malpighiennes, car il n’y a pas de critère formel pour différencier les bas grades des haut grades (fig. 3) [5].

Le diagnostic de micro-invasion et la profondeur mesurable de cette effraction dans le chorion sont plus difficiles à authentifier pour les lésions glandulaires que pour les lésions malpighiennes en raison de l’architecture du tissu ou de son caractère orthoplasique.

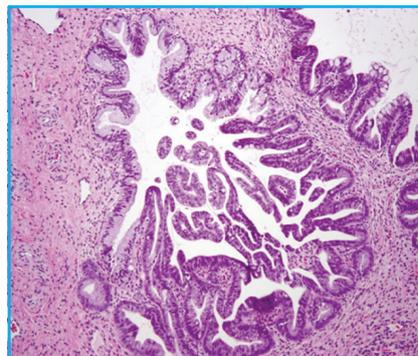


Fig. 3 : Adénocarcinome in situ [5].

Les précurseurs de l’adénocarcinome invasif sont le plus souvent associés à une infection à HPV à haut risque, plus fréquemment de type 18, mais pas exclusivement car il existe des adénocarcinomes non liés à HPV comme les adénocarcinomes à cellules claires ou de type gastro-intestinal. Ces lésions sont volontiers unifocales, situées à proximité de la jonction, mais elles peuvent être multifocales, non confluentes et associées dans des proportions pouvant aller de 24 à 75 %, selon les séries, à des lésions malpighiennes de haut grade.

Plus facilement méconnues par la cytologie et difficilement accessibles en colposcopie, les lésions d’adénocarcinome sont souvent diagnostiquées sur une pièce de conisation. Certaines formes d’adénocarcinomes mucineux ou *adenoma malignum* (fig. 4) peuvent poser de difficiles problèmes de diagnostic anatomopathologique.



Fig. 4 : Adenoma malignum muco-sécrétant.

Apport diagnostique et limites de la colposcopie

La colposcopie est un examen sensible mais peu spécifique. Certains signes de gravité peuvent alerter sur une possible invasion, mais le diagnostic repose exclusivement sur l'examen anatomopathologique. Seule l'analyse de la pièce de conisation permet de poser le diagnostic de micro-invasion, car s'il est possible d'affirmer le caractère invasif sur une biopsie assez large et profonde, il est impossible d'affirmer le caractère micro-invasif d'une lésion sur le prélèvement d'une simple biopsie sans avoir d'informations sur le tissu avoisinant.

Les signes colposcopiques qui doivent alerter sur la possibilité d'une évolution d'une lésion précancéreuse vers un cancer invasif sont :

- l'étendue de la transformation atypique de grade 2 (**fig. 5**);
- une acidophilie épaisse hétérogène dont les bords sont surélevés et enroulés;
- la présence de vaisseaux atypiques, recherchée en lumière verte;



Fig. 5 : Micro-invasif sur TAG2 étendue.



Fig. 6 : Micro-invasif sur TAG2 c avec ulcération.

– la présence d'ulcérations ou de nécrose (**fig. 6**).

Malgré cela, la performance de la colposcopie pour détecter l'invasion est médiocre car le diagnostic n'est évoqué qu'une fois sur trois avant la conisation [6]. Cette sous-estimation des lésions serait due pour 2/3 des cas à des erreurs d'interprétation de la colposcopie ou de choix du siège de la biopsie [7] et, pour le tiers restant, aux limites de la technique [8].

Le traitement du micro-invasif

La prise en charge initiale repose toujours sur la conisation. Des critères de qualité pour le traitement des lésions pré-invasives du col utérin ont été définis par l'EFC (European Federation for Colposcopy) [9]. Le chirurgien doit fournir au pathologiste une pièce prélevée sous colposcopie, repérée, non altérée par des artefacts de coagulation, de préférence en un seul fragment, de taille adaptée à la lésion, emportant au moins 6 mm de tissu en profondeur.

L'analyse anatomopathologique doit préciser les dimensions de la conisation, le type histologique de la lésion (épidermoïde ou glandulaire), le caractère complet ou incomplet de l'exérèse, la profondeur de l'invasion, et l'existence ou l'absence d'embolies lymphatiques.

L'hystérectomie d'emblée n'est pas une alternative à la conisation, qui est indispensable pour affirmer le diagnostic de micro-invasion, éviter une sous-évaluation de la tumeur et donc un traitement mal ajusté.

Après la conisation : traitement conservateur ou hystérectomie ?

La prise en charge va être conditionnée par le type histologique de la lésion, le caractère *in sano* de l'exérèse, la profondeur de l'invasion, la présence d'embolies lymphatiques. Elle pourra également

être adaptée en fonction du souhait de la patiente de préserver sa fertilité. Des interrogations persistent sur la valeur pronostique que l'on doit accorder à la présence d'embolies lymphatiques. La classification de la FIGO n'a pas été modifiée par ce critère, dont les auteurs s'accordent toutefois à reconnaître qu'il peut modifier le traitement [3].

>>> Le traitement conservateur est préféré pour les tumeurs épidermoïdes Ia1 (invasion < 3 mm), si l'exérèse est en zone saine, sans embolies lymphatiques [10], et envisageable pour les tumeurs Ia2, dans les mêmes conditions, si souhait de fertilité. Le suivi ultérieur peut être proposé sur le modèle proposé après traitement d'un HSIL (*High grade Squamous Intraepithelial Lesion*) [11]. En cas d'exérèse non *in sano*, une seconde conisation doit être effectuée [9], éventuellement après une IRM [1].

>>> Pour les tumeurs classées Ia2 (3 à 5 mm de profondeur), ou Ia1 avec embolies, l'expertise ganglionnaire est discutée. La présence d'embolies lymphatiques sur la pièce de conisation doit faire envisager une expertise ganglionnaire lymphatique complémentaire, quelle que soit la profondeur de l'invasion, car la présence de cellules tumorales dans la lumière d'un capillaire lymphatique témoigne d'un caractère agressif [1-4]. Cette expertise peut être obtenue soit par procédure du ganglion sentinelle [4], soit par curage ganglionnaire iliaque externe bilatéral. Elle est généralement associée à l'hystérectomie, qui peut être simple [1-4] ou radicale selon le standard classique [12-13]. La voie d'abord (cœlioscopique ou laparotomique) semble influencer les résultats carcinologiques selon l'étude LACC de Ramirez [13], bien que ses conclusions ne puissent être considérées comme définitives [14].

Si la fertilité doit être préservée, une trachélectomie extra-fasciale est une option à l'hystérectomie pour les tumeurs Ia2, avec ou sans embolies [15].

Cancérologie

POINTS FORTS

- Une fréquence croissante des cancers micro-invasifs du col utérin est constatée grâce au dépistage.
- La conisation est indispensable au diagnostic.
- Il ne faut jamais faire d'hystérectomie d'emblée.
- Le traitement conservateur est possible sous conditions pour préserver la fertilité.
- La présence d'embolies lymphatiques peut influencer le traitement chirurgical

Conclusion

Le cancer micro-invasif du col utérin ne peut pas toujours être évité mais il devrait toujours être guéri. L'examen anatomopathologique de la pièce de conisation, l'âge de la patiente et son souhait de fertilité sont les principaux paramètres qui guident le choix thérapeutique pour atteindre cet objectif avec le maximum de chances. La guérison ne doit pas éclipser la nécessité du suivi ultérieur, qui devra se poursuivre tout au long de la vie en raison du risque de récurrence d'HPV.

BIBLIOGRAPHIE

1. AZAÏS H, CANLORBE G, CANOVA CH *et al.* Traitement des cancers du col utérin de stade précoce. *EMC*, 2019;5:1-17.
2. SHINGLETON HM. Surgery for cervical cancer: a time for reassessment. *Gynecol Oncol*, 1998;69:8-13.
3. BHATLA N, AOKI D, SHARMA DN *et al.* Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018;143 Suppl 2:22-36.
4. LECURU FR, McCORMACK M, HILLEMANN S *et al.* SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*, 2019;29:829-834.
5. HARMON ML, COOPER K. Cervical neoplasia. *Gynecologic Pathology*, 2009;141-196.
6. ANDERSEN ES, NIELSEN K, PEDERSEN B. The reliability of preconization diagnostic evaluation in patients with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 1995;59:143-147.
7. BENEDET JL, ANDERSON GH, BOYES DA. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*, 1985;65:557-662.
8. LIU WM, CHAO KC, WANG KI *et al.* Colposcopic assessment in microinvasive carcinoma of the cervix. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 1989;43:171-176.
9. SHAFI M, BEHRENS K, LÖNING T. European Quality Standards for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *EFC Training Committee*, 2007.
10. LEE WS, KIM YM, SON WS *et al.* The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2009;88: 209-215.
11. Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus. INCa, 2019.
12. SOMASHEKHAR SP, ASHWIN KR. Management of Early Stage Cervical Cancer. *Rev Recent Clin Trials*, 2015;10: 302-308.
13. RAMIREZ PT, FRUMOVITZ M, PAREJA R *et al.* Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 2018;379: 1895-1904.
14. BRANDT B, SIOULAS V, BASARAN D *et al.* Minimally invasive surgery versus laparotomy for radical hysterectomy in the management of early-stage cervical cancer: Survival outcomes. *Gynecol Oncol*, 2020;156:591-597.
15. SMITH ES, MOON AS, O'HANLON R *et al.* Radical Trachelectomy for the treatment of early-stage cervical cancer: A systematic review. *Obstet Gynecol*, 2020;136:533-542.

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

Obstétrique

Indications des anticoagulants en cas d'antécédents de fausses couches précoces

RÉSUMÉ : Les fausses couches à répétition (FCR) sont définies par la perte consécutive de trois grossesses avant 14 SA selon les recommandations du CNGOF. Historiquement, les traitements anticoagulants type héparine de bas poids moléculaire ou aspirine à faible dose, ou encore l'association des deux, étaient prescrits en cas de FCR. Les données de la littérature récente ont montré que ces traitements ne sont pas efficaces en cas de thrombophilie héréditaire (mutation des facteurs V et II, déficit en protéines C et S, et en antithrombine). De plus, le lien entre la thrombophilie héréditaire et les FCR n'est pas clairement établi.

Malheureusement, dans 50 % des cas, les FCR restent inexplicables après la réalisation d'un bilan étiologique exhaustif. Les traitements anticoagulants ont également été étudiés ces dernières années par des essais prospectifs randomisés de bonne qualité et n'ont pas montré d'efficacité sur la récurrence de fausse couche précoce. La seule indication d'un traitement anticoagulant pour prévenir le risque de récurrence de fausse couche reste le syndrome des antiphospholipides (SAPL).



M. BORNES

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Tenon, PARIS.

La fausse couche (FCS) précoce est définie selon le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en 2014 [1] par une perte de grossesse avant 14 SA. Les fausses couches à répétition (FCR) sont définies par la répétition de trois fausses couches consécutives avant 14 SA au sein d'un couple. En 2017, l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) [2] définit la FCR par la présence d'au moins deux FCS avant 10 SA.

À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé en France de réaliser un bilan étiologique devant un antécédent de deux fausses couches (FCS), car la probabilité d'avoir un enfant lors de la troisième grossesse reste très élevée, quel que soit l'âge de la patiente (84 % à 30 ans, 69 % à 40 ans).

Les FCR représentent un problème de santé publique puisqu'il est actuellement admis que 1 à 3 % des couples fertiles sont concernés.

Le bilan étiologique indiqué par les instances françaises est résumé dans le **tableau I**.

Malheureusement, dans la moitié des cas, le bilan étiologique est complètement négatif et la stratégie thérapeutique reste difficile.

Historiquement, les traitements anticoagulants tels que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et/ou l'aspirine à faible dose (80-100 mg) étaient prescrits chez les patientes présentant des FCR dans trois situations :

- découverte d'une thrombophilie héréditaire;
- découverte d'une thrombophilie acquise (syndrome des antiphospholipides);
- FCR inexplicables.

Les données de la littérature récente, grâce à la publication d'essais prospectifs randomisés de bonne qualité, ont permis de démontrer l'absence ou l'intérêt de ces traitements selon les cas.

Obstétrique

Étiologies	Examens	Pourcentage retrouvé
Anomalies chromosomiques	Caryotypes parentaux Analyse du produit de FCS	4 %
Anomalies utérines	Échographie 2D ± 3D Hystérocopie diagnostique	20-30 %
SAPL	Anticorps anticardiolipines IgG et IgM Anticoagulant circulant (TCA et DRVVT) Anticorps anti-β2GP1 IgG et IgM	10-20 %
Thrombophilies héréditaires	Protéine C, S, AT, mutation FII et FV	
Autres pathologies auto-immunes	FAN, anti-DNA natifs	4 %
Pathologies endocriniennes	TSH, Ac anti-TPO, Ac anti-TG, prolactinémie, glycémie à jeun	7 %
Insuffisance ovarienne	AMH, FSH J3, CFA J3	
Terrain masculin	Spermogramme avec fragmentation	
Autres	Vitamines B9, B12, D Homocystéinémie Tabac, caféine, stress	

Tableau I : Bilan étiologique des FCR recommandé par le CNGOF.

Traitement anticoagulant et thrombophilies héréditaires

1. Relations entre thrombophilies héréditaires et FCR

Les thrombophilies héréditaires sont représentées par la mutation du facteur V, celle du facteur II, le déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S. La prévalence de thrombophilie constitutionnelle dans la population caucasienne est de 15 %. La mutation *MTHFR* n'est plus considérée comme appartenant à ce groupe de pathologies depuis 2016 [3]. De plus, une méta-analyse publiée en 2013 [4] a montré l'absence de lien entre la mutation *MTHFR* et les FCR.

La relation entre la thrombophilie héréditaire et la FCR reste controversée dans la littérature et sa prévalence chez les patientes présentant des FCR reste

incertaine. L'étude EPCOT (*European Prospective Cohort on Thrombophilia*) est la première publiée sur le sujet en 1996 [5]. Cette étude a recensé rétrospectivement les taux de pertes fœtales précoces (avant 28 SA) et de morts fœtales *in utero*, ou MFIU (pertes fœtales survenues après 28 SA) chez 571 patientes atteintes de thrombophilie héréditaire (déficit en antithrombine, protéines C et S et mutation du facteur V Leiden). Les patientes témoins appariées étaient les partenaires des hommes thrombo-

philes issus du même registre européen (n = 395). Le taux de MFIU est de 4,3 % (25/571) pour les patientes thrombophiles et de 1,2 % (5/395) dans le groupe témoin. Il ressort de cette étude un risque global multiplié par 3,6 de mort fœtale *in utero* chez les femmes enceintes thrombophiles, ce même risque étant très augmenté (OR : 14,3) lorsque plusieurs anomalies biologiques coexistent chez une même patiente. Dans cette étude, le risque global de perte fœtale précoce n'est pas augmenté significativement (OR : 1,27 [0,94-1,71]) chez les patientes thrombophiles.

● Mutation des facteurs V et II

Une méta-analyse publiée en 2003 retrouve une association entre pertes fœtales précoces et mutation des facteurs V et II (**tableau II**) [6]. Par ailleurs, une étude rétrospective multicentrique publiée en 2013 [7] ayant comparé la prévalence des mutations du facteur V, du facteur II et de la mutation *MTHFR* a montré l'absence de différence parmi les patientes ayant 2 FCS, plus de 2 FCS et un groupe témoin.

● Déficit en protéines C et S, et en antithrombine

Ces déficits héréditaires en protéines de la coagulation sont moins fréquentes, mais plus à risque thrombogène que les mutations du facteur V et du facteur II. Cependant, il n'est pas retrouvé d'association entre ces anomalies et les FCR [8]. Au total, la preuve que la thrombophilie héréditaire soit un facteur de risque de FCR n'est pas établie.

	Pertes fœtales précoces OR (IC)	Pertes fœtales tardives OR (IC)
Facteur V	2,01 (1,13-3,58)	3,26 (1,82-5,83)
Facteur II	2,05 (1,18-3,54)	2,30 (1,09-4,87)
Protéine S		7,39 (1,28-42,83)

Tableau II : Thrombophilies héréditaires et pertes fœtales, méta-analyse de Rey [6].

	HBPM		HBPM + aspirine		Aspirine		Contrôle		P-value
	n	NV	n	NV	n	NV	n	% NV	
ALIFE [11]			105	69 %	99	61 %	103	69 %	NS
HABENOX [12]	17	76 %	15	60 %	19	63 %			NS
ETHIG II [13]	27	90 %					25	100 %	NS
TIPPS [14]	142	92 %					140	93 %	NS

Tableau III: Effets des différents traitements sur le taux de naissances vivantes en cas de thrombophilie héréditaire. NV: naissances vivantes.

2. Traitement anticoagulant en cas de FCR et thrombophilie héréditaire

Plusieurs essais prospectifs randomisés ont évalué l'efficacité d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et/ou aspirine à faible dose. Les données de ces essais sont résumées dans le **tableau III**. Tous ces résultats ont été compilés dans deux méta-analyses [9, 10] qui concluent à l'absence d'efficacité des HBPM ou de l'aspirine en cas de thrombophilie héréditaire.

En conclusion, ni les héparines de bas poids moléculaire ni l'aspirine ne sont recommandées en cas d'antécédent de FCR chez les patientes présentant une thrombophilie héréditaire. Bien entendu, l'indication d'un traitement anticoagulant sera discutée en cas d'antécédent thromboembolique. De même, un traitement par aspirine 100 mg sera instauré en cas de perte fœtale tardive dans un contexte vasculaire.

Traitement anticoagulant et thrombophilie acquise (SAPL)

1. Association entre SAPL et FCR

Le syndrome des antiphospholipides se rencontre isolément (SAPL primaire) ou associé à des pathologies auto-immunes (SAPL secondaire). La prévalence des anticorps antiphospholipides chez les sujets jeunes serait de 1 à 5 % pour les anticardiolipines et anticoagulants

lupiques. On le retrouve chez plus de 20 % des patients présentant une thrombose veineuse profonde.

Les critères cliniques et biologiques de Sapporo ont été revus en 2005 à Sydney [15]. Le SAPL est caractérisé par l'association d'au moins un critère clinique et un critère biologique.

● Critères cliniques

>>> La thrombose vasculaire est définie par un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par imagerie Doppler ou par histologie, à l'exception des thromboses veineuses superficielles. Pour l'histopathologie, la thrombose doit être présente sans manifestation inflammatoire de la paroi vasculaire.

>>> Les manifestations obstétricales sont définies par au moins un de ces critères :

- une ou plusieurs morts inexpliquées de fœtus morphologiquement normaux (échographie ou examen direct du fœtus) à la 10^e semaine de gestation (SG) ou au-delà ;
- une ou plusieurs naissances d'un nouveau-né à la 34^e semaine de gestation (SG) ou avant en raison d'une prééclampsie, d'une éclampsie ou d'une insuffisance placentaire sévère ;
- trois FCS ou plus, inexpliquées avant 12 SA, après exclusion d'anomalies hor-

monales ou anatomiques maternelles et des causes chromosomiques paternelles ou maternelles.

● Critères biologiques

Présence d'anticorps antiphospholipides (au moins un parmi les suivants) :

- anticoagulant circulant (ACC) de type lupique retrouvé dans le plasma à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines ;
- anticorps anticardiolipines IgG et/ou IgM > 40 GPL ou MPL présents à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines ;
- Ac anti-β2GPI IgG et/ou IgM > 99^e percentile présents à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines.

Les relations entre complications obstétricales et SAPL sont beaucoup plus claires que pour les thrombophilies héréditaires.

Le risque de FCR est estimé de 5 à plus de 20 % dans la plupart des séries. Les anticorps antiphospholipides sont retrouvés chez 10 à 15 % des femmes ayant présenté une perte fœtale après 20 SA [16].

2. Traitement anticoagulant en cas de FCR et SAPL

Les essais concernant l'efficacité de l'héparine non fractionnée ou des HBPM + aspirine *versus* aspirine seule sont difficiles d'interprétation et de faible valeur méthodologique chez les

Obstétrique

POINTS FORTS

- Le bilan de thrombophilie héréditaire n'est plus recommandé dans l'exploration des fausses couches à répétition, car le lien entre les deux n'est pas établi et aucun traitement anticoagulant n'a fait preuve de son efficacité dans ce contexte.
- Aucun traitement anticoagulant (ni les HBPM, ni l'aspirine à faible dose, ni l'association des deux) n'est indiqué dans la prise en charge des FCR inexpliquées.
- L'association aspirine et HBPM est recommandée en cas de FCR dans un contexte de SAPL.

femmes présentant des FCR uniquement. Les données de ces essais sont résumées dans le **tableau IV**. Il est important de noter que ces études sont anciennes et comportent de très faibles effectifs. Deux méta-analyses concluent cependant à l'efficacité de l'association héparine ou HBPM et aspirine chez les patientes présentant un SAPL et des FCR [17]. Concernant les pertes de grossesses tardives, les données de la littérature sont sans équivoque et l'efficacité de l'association HBPM et aspirine est démontrée. Les HBPM seront prescrites à dose efficace en cas d'antécédent de thrombose et à dose préventive en cas d'antécédent obstétrical seul.

Traitement anticoagulant et FCR inexpliquées

Dans la moitié des FCR, aucun facteur de risque n'est retrouvé après un bilan exhaustif (**tableau I**). Ni l'association HBPM + aspirine comparée au placebo, ni l'aspirine seule comparée au placebo n'ont montré d'effet bénéfique sur le taux de naissances vivantes et sur le risque de récurrence de FCS dans ce groupe de patientes. L'idée d'utiliser ces traitements en cas de fausses couches inexpliquées est venue des résultats positifs retrouvés en cas de SAPL. De plus, il a été

		Héparine + aspirine		Aspirine		RR
		n	NV	n	NV	
Kutteh	1996	25	80 %	25	44 %	2 (1,2-3)
Rai	1997	45	71 %	45	42 %	1,8 (1,2-2,6)
Farquharson	2002	51	78 %	47	72 %	1,2 (0,8-1,3)
Frankin	2002	28	64 %	26	46 %	1,5 (0,7-1,5)
Laskin	2009	22	77 %	20	75 %	1,3 (0,8-2,4)

Tableau IV : Effets des différents traitements sur le taux de naissances vivantes en cas de SAPL, d'après la méta-analyse de Mak [17]. NV : naissances vivantes.

	Critères d'inclusion	HBPM	Aspirine	HBPM + aspirine	Placebo	Aucun	p
		n (% NV)	n (% NV)	n (% NV)	n (% NV)	n (% NV)	
Pasquier, 2015	≥ 2 FCS ≤ 15 SA	138 (67)			118 (73)		NS
Kandorp, 2010	≥ 2 FCS ≤ 20 SA		99 (61)	97 (69)	103 (67)		NS
Visser, 2011	≥ 3 FC ≤ 13 SA ≥ 2 FC 13-24 SA ≥ 1 FC ≥ 24 SA et 1 ≤ 13 SA	51 (68)	57 (69)	48 (66)			NS
Dolitsky, 2006	≥ 3 FC précoces ≥ 2 FC tardives	54 (81)	50 (84)				NS
Clarck, 2015	≥ 2 FC ≤ 24 SA			143 (77)		140 (79)	NS
Giancotti, 2012	> 2 FC précoces	22 (85)	19 (70)	28 (100)			NS

Tableau V : Effet des traitements anticoagulants en cas de FCR inexpliquées, d'après Mekinian *et al.* [19]. NV : naissances vivantes.

démontré *in vitro* que l'héparine favorise l'invasion trophoblastique et possède également un effet immunomodulateur.

Dans un essai contrôlé randomisé publié en 2010 [11], 364 patientes présentant des FCR ont reçu soit l'association héparine/aspirine, soit de l'aspirine seule, ou un placebo. Le taux de naissances vivantes ne diffère pas dans les trois groupes (69 % dans le groupe combiné, 61,6 % dans le groupe aspirine et 67 % dans le groupe placebo). Dans cette étude, les FCR ont été définies par deux pertes fœtales avant 20 SA.

Un autre essai prospectif, multicentrique, randomisé, publié par une équipe française en 2015, a montré l'absence d'efficacité des HBPM *versus* placebo chez les patientes ayant présenté au moins deux FCS précoces consécutives [18].

Les données issues de ces essais sont présentées dans le **tableau V**. Une méta-analyse de la Cochrane conclut également à l'absence d'efficacité de l'aspirine à faible dose, des HBPM, ou de l'association des deux [10].

■ Conclusion

Ni l'aspirine à faible dose, ni les héparines de bas poids moléculaire n'ont démontré une efficacité pour prévenir le risque de récurrence de FCS au premier trimestre de la grossesse. Il est actuellement recommandé de ne pas prescrire ces traitements en cas de FCR inexpliquées.

La seule indication des traitements anticoagulants en cas de FCR reste à l'heure actuelle le SAPL. D'autres pistes, en particulier celle des traitements immunomodulateurs (anti-TNF, hydroxychloroquine, IL2...), sont en cours d'exploration et apporteront peut-être une réponse thérapeutique pour les patientes présentant des FCR.

BIBLIOGRAPHIE

1. DELABAERE A, HUCHON C, LAVOUE V *et al.* [Definition of pregnancy losses: Standardization of terminology from the French National College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2014;43:756-763.
2. ESHRE Guideline Group on RPL; BENDER ATIK R, CHRISTIANSEN OB, ELSON J *et al.* ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*, 2018;2018:hoy004.
3. LEVIN BL, VARGA E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *J Genet Couns*, 2016;25:901-911.
4. CAO Y, XU J, ZHANG Z *et al.* Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene*, 2013;514:105-111.
5. PRESTON FE, ROSENDAAL FR, WALKER ID *et al.* Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*, 1996;348:913-916.
6. REY E, KAHN SR, DAVID M *et al.* Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 2003;361:901-908.
7. BAUMANN K, BEUTER-WINKLER P, HACKETHAL A *et al.* Maternal factor V Leiden and prothrombin mutations do not seem to contribute to the occurrence of two or more than two consecutive miscarriages in Caucasian patients. *Am J Reprod Immunol*, 2013;70:518-521.
8. MATSUKAWA Y, ASANO E, TSUDA T *et al.* Genotyping analysis of protein S-Tokushima (K196E) and the involvement of protein S antigen and activity in patients with recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017;211:90-97.
9. SKEITH L, CARRIER M, KAAJA R *et al.* A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*, 2016;127:1650-1655.
10. DE JONG PG, KAANDORP S, DI NISIO M *et al.* Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;(7):CD004734.
11. KAANDORP SP, GODDIJN M, VAN DER POST JAM *et al.* Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*, 2010;362:1586-1596.
12. VISSER J, ULANDER VM, HELMERHORST FM *et al.* Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost*, 2011;105:295-301.
13. SCHLEUSSNER E, KAMIN G, SELIGER G *et al.* Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Ann Intern Med*, 2015;162:601-609.
14. RODGER MA, HAGUE WM, KINGDOM J *et al.* Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*, 2014;384:1673-1683.
15. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH*, 2006;4:295-306.
16. OPATRYNY L, DAVID M, KAHN SR *et al.* Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*, 2006;33:2214-2221.
17. MAK A, CHEUNG MWL, CHEAK AA *et al.* Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatol (Oxford)*, 2010;49:281-288.
18. PASQUIER E, DE SAINT MARTIN L, BOHEC C *et al.* Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*, 2015;125:2200-2205.
19. MEKINIAN A, COHEN J, ALIJOTAS-REIG J *et al.* Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? *Am J Reprod Immunol*, 2016;76:8-28.

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

I Obstétrique

Grossesses gémeillaires monochoriales mono-amniotiques

RÉSUMÉ : Événement rare, les grossesses mono-amniotiques représentent 1 à 2 % des grossesses gémeillaires monozygotes. Le diagnostic échographique des grossesses gémeillaires mono-amniotiques doit être précocement suspecté devant l'existence d'une seule vésicule vitelline et la mise en évidence d'un enchevêtrement des cordons.

Même si elle est en nette diminution, la mortalité périnatale des grossesses mono-amniotiques reste encore élevée (environ 15 %), en relation notamment avec des anomalies structurales souvent discordantes et des accidents cordonaux. Le taux de survie des jumeaux mono-amniotiques a fortement augmenté durant ces 20 dernières années en rapport avec une meilleure prise en charge de ces grossesses qui est toujours sujette à discussion.

Enfin, le terme et la voie d'accouchement de ces grossesses ne font pas consensus. Cependant, les accouchements par voie vaginale ne semblent pas exposer à plus de complications néonatales que les accouchements par césarienne. De même, les accouchements de ces grossesses, lorsqu'elles sont non compliquées, devraient être envisagés autour de 33 semaines et au plus tard à 35 semaines d'aménorrhée.



Y. CHITRIT

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Universitaire Robert-Debré,
PARIS.

Les grossesses gémeillaires mono-amniotiques sont un événement rare, représentant environ 1 à 2 % des grossesses gémeillaires monozygotes, soit 5 % des grossesses monochoriales [1-3]. Les jumeaux mono-amniotiques présentent un risque élevé de complications périnatales et de pertes fœtales (taux compris entre 10 et 40 % [4-7]). Ce taux élevé de mortalité périnatale [4, 5, 8, 9] est dû en particulier à une incidence plus élevée d'anomalies congénitales, de jumeaux acardiaques et conjoints. Le partage d'un seul placenta et d'une seule cavité amniotique par les deux fœtus explique au moins en partie ce taux élevé de perte fœtale [10, 11]. La meilleure prise en charge de ces grossesses est toujours sujette à discussion. Le terme comme la voie d'accouchement ne font pas consensus.

■ Diagnostic de mono-amnionité

Des signes échographiques même tardifs [11, 12] doivent faire évoquer le

diagnostic de grossesse mono-amniotique : la mise en évidence d'un placenta unique, de deux fœtus de même sexe, d'un liquide amniotique de volume normal entourant deux fœtus dont les mouvements sont sans restriction et, enfin, la non-visualisation, malgré une recherche minutieuse, d'une membrane séparant les deux fœtus.

Deux éléments diagnostiques d'apparition plus précoce, avant 10 semaines d'aménorrhée (SA), doivent être recherchés devant la découverte d'une grossesse gémeillaire :

- l'enchevêtrement des cordons [13] fortement évoqué devant la mise en évidence en vélocimétrie de deux spectres distincts de fréquence différente et/ou d'un flux turbulent en Doppler couleur (**fig. 1**) qui signerait le diagnostic de grossesse monochoriale ;

- le nombre de vésicules vitellines [13], sachant que la mise en évidence de deux vésicules vitellines oriente vers une grossesse di-amniotique tandis qu'une vésicule vitelline unique

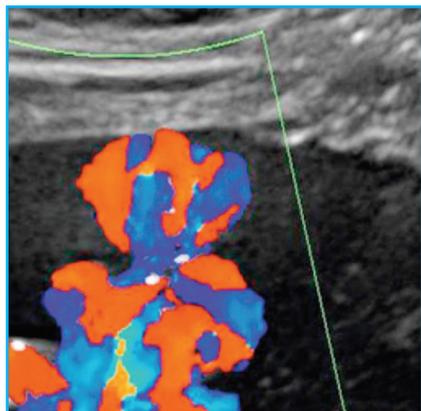


Fig. 1: Image Doppler couleur montrant les cordons ombilicaux enchevêtrés de jumeaux mono-amniotiques monochorioniques.

devrait faire suspecter une grossesse mono-amniotique.

Une nette prédominance de filles parmi les jumeaux mono-amniotiques a été rapportée dans plusieurs études [1-5]. Ce résultat pourrait être lié au phénomène de l'inactivation de X, dans lequel chaque cellule d'un embryon femelle en division doit faire taire l'un de ses chromosomes X pour procéder à son développement. On émet l'hypothèse que cela décale plus tard dans le temps le processus de clivage chez les zygotes femelles, favorisant ainsi la mono-amnionité [1, 3]. Le ratio mâle/femelle parmi les 46 grossesses gémellaires mono-amniotiques dans une série récente réalisée à l'hôpital Robert-Debré [14] était ainsi de 37 %.

Mortalité périnatale, pertes fœtales et autres complications

Les jumeaux conjoints, exceptionnels, représentent 1 % des grossesses mono-amniotiques, soit 1/30 000 à 1/100 000 naissances. Selon qu'ils aient en commun une ou plusieurs structures thoraco-abdominales, pelviennes ou céphaliques, on parlera respectivement de fœtus thoracopages et omphalopages (75 %), pygopages et ischiopages (25 %), et craniopages (1 %). Le diagnostic est dans la majorité des cas fait lors

de l'échographie du premier trimestre, aboutissant à une interruption de grossesse du fait du pronostic désastreux de ces grossesses.

Les jumeaux acardiaques (*twin reversed arterial perfusion syndrome*) compliquent 1 % des grossesses mono-chorionales et surviennent dans 75 % des cas chez des jumeaux di-amniotiques et dans 25 % des cas chez des jumeaux mono-amniotiques. Ce syndrome est caractérisé par un jumeau "pompe" perfusant un fœtus dysmorphique acardiaque par l'intermédiaire d'anastomoses aberrantes artério-artérielles au sein d'un unique placenta. Le risque de développer une insuffisance cardiaque pour le jumeau "pompe" fait discuter la nécessité d'une intervention *in utero* telle qu'une occlusion du cordon du fœtus acardiaque

L'enchevêtrement des cordons a été rapporté dans la littérature chez jusqu'à 70 %, voire 100 % des jumeaux mono-amniotiques [2, 4]. Dans l'étude rétrospective récente de Robert-Debré portant sur 46 grossesses mono-amniotiques [14], un enchevêtrement des cordons ombilicaux n'a été rapporté à l'accouchement que dans seulement 44,4 % de ces grossesses et lors de l'échographie prénatale dans 41,3 % des cas. Les enchevêtrements des cordons à l'accouchement n'étaient par ailleurs pas en corrélation avec ceux observés lors des échographies prénatales.

Les jumeaux mono-amniotiques présentent un risque élevé de décès prénatal et périnatal [4-7]. Ainsi, dans l'étude précédemment citée [14], le taux global de perte fœtale était de 29,3 % et celui de mortalité périnatale de 20,6 % (19 fœtus sur 92), tous deux similaires à ceux cités dans la littérature. Cependant, les causes de décès des jumeaux mono-amniotiques apparaissent très différentes de celles notamment des jumeaux di-amniotiques mono-chorioniques. Les grosses anastomoses placentaires vasculaires entre les deux circulations, mais aussi l'enche-

vêtrement du cordon ombilical ainsi que les autres accidents cordonaux (par exemple, procidence et compression du cordon entre les fœtus) pourraient être à l'origine de ce taux élevé de mortalité.

Les anomalies congénitales représentent une part importante des décès fœtaux et néonataux [2, 4, 5]. Dans la série de Robert-Debré [14], elles ont été diagnostiquées pour 21 (22,8 %) des 92 fœtus. De plus, dans cette étude, l'incidence des anomalies congénitales parmi toutes les pertes fœtales atteignait 33,3 % et représentait 31,6 % (6 fœtus et nouveau-nés sur 19) de la mortalité périnatale. Les anomalies congénitales n'affectent habituellement qu'un seul jumeau [2]. Le clivage embryonnaire tardif et les déséquilibres entre les grandes anastomoses sont probablement la cause de cette prévalence plus élevée d'anomalies congénitales.

L'incidence des grossesses mono-amniotiques se compliquant d'un syndrome transfuseur-transfusé oscille entre 3 et 10 % [4-6, 8] comme celle des grossesses mono-amniotiques compliquées d'un retard de croissance sélectif. Cette incidence nettement plus faible dans ces grossesses que chez les jumeaux di-amniotiques est probablement due au fait que presque tous les placentas mono-amniotiques présentent typiquement de grandes anastomoses artério-artérielles bidirectionnelles [10]. Dans notre cohorte [14], l'incidence des grossesses gémellaires compliquées par un syndrome transfuseur-transfusé ou d'un retard de croissance sélectif était de 15,2 %. Enfin, dans cette série, ces deux complications représentaient 27,6 % (8/29) de tous les décès fœtaux et néonataux.

Survie périnatale et prise en charge prénatale

Certains auteurs [5, 8] ont rapporté que l'hospitalisation élective de parturientes présentant une grossesse mono-amniotique pourrait réduire le

Obstétrique

taux de décès *in utero* inattendus inhérents à ces grossesses, par rapport à une prise en charge ambulatoire. Ainsi, l'étude rétrospective multicentrique de Heyborne *et al.* [5] concernant 96 grossesses mono-amniotiques (**tableau 1**) dans laquelle les auteurs ont démontré qu'une hospitalisation électorale était associée à une diminution significative des pertes fœtales et de la morbidité néonatale composite.

Rodis *et al.* [12] ont montré dès 1998 qu'une prise en charge prénatale précoce (terme médian de diagnostic de mono-amnionité : 16^{3/7} SA) associée à une surveillance anténatale intense débutée à 24-26 SA (RCF et/ou échographie pratiquée une fois par jour ou 2 à 3 fois par semaine) et à un accouchement par césarienne réduirait la mortalité périnatale de 71 %. Ces données ont été rapportées par d'autres auteurs dans des études rétrospectives réunissant de faibles effectifs.

Terme optimal d'accouchement

Il n'y a pas de consensus sur le terme optimal d'accouchement des grossesses gémellaires mono-amniotiques. Il est montré qu'une mort *in utero* d'un ou des deux jumeaux peut survenir après 32 semaines [2-6, 8, 15, 16]. Une étude [6] réunissant un effectif non négligeable a démontré que le risque de décès *in utero* chez les jumeaux mono-amniotiques devenait supérieur à celui des complications néonatales à partir de 32^{4/7} semaines d'aménorrhée. Les auteurs ont conclu que le moment optimal pour un accouchement électorale de ces grossesses se situait autour de 33 SA. En revanche, d'autres auteurs rapportent un pronostic excellent pour ces grossesses gémellaires mono-amniotiques au-delà de 20 SA avec une prise en charge non interventionniste, sous réserve de l'absence de complication et ce malgré l'existence éventuelle d'enchevêtrement du cordon [9, 17, 18].

Dans notre série [14], une mort *in utero* inattendue a été diagnostiquée à 36^{5/7} semaines chez une parturiente hospitalisée. Ce décès a entraîné une forte augmentation du risque potentiel de décès *in utero* (16,7 %) à 36^{4/7} semaines après avoir noté un nadir de ce risque (1,8 %) à 33^{6/7} SA. Le croisement des courbes des risques prospectifs de l'ensemble des complications néonatales et de décès *in utero* à 33^{1/7} SA (intervalle de confiance à 95 % 29^{4/7}-35^{3/7} semaines) pour les 80 fœtus sans interruption

médicalement indiquée ni anomalies congénitales majeures (**fig. 2**) suggère que l'accouchement pour les grossesses gémellaires mono-amniotiques non compliquées devrait être envisagé autour de 33 semaines mais pas au-delà de 35 semaines.

Mode d'accouchement

Le mode d'accouchement des grossesses mono-amniotiques n'a pas été examiné

Variable	Hospitalisation sur indication (n = 44)	Hospitalisation électorale (n = 43)	P
Terme estimé de l'hospitalisation (SA)	30,1	26,5	< 0,001
Mort fœtale	13 (14,8 %)	0 (0 %)	< 0,001
Indication d'extraction pour bien-être fœtal (n)	14	22	0,02
Morbidité néonatale Critère composite (n)	50	29	< 0,001

Tableau 1: Hospitalisation programmée ou sur indication et issue (d'après [5]).

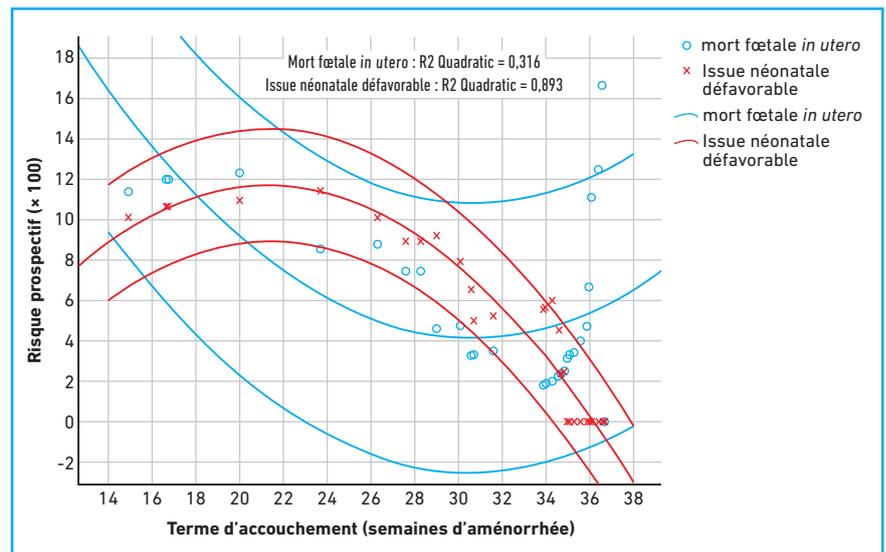


Fig. 2: Courbes de régression (et intervalle de confiance [IC] à 95 %) du risque prospectif de mort fœtale *in utero* (intrauterine death) et d'issue néonatale défavorable (neonatal mortality and morbidity) selon l'âge gestationnel entre 14 et 38 semaines d'aménorrhée chez les 80 fœtus sans interruption médicalement indiquée ni anomalies congénitales majeures. Les angles gauche et droit du polygone formé par l'intersection de l'IC à 95 % du risque prospectif de mort fœtale *in utero* et de celui d'issue néonatale défavorable déterminent l'IC à 95 % du "moment optimal de l'accouchement".

POINTS FORTS

- Les grossesses mono-amniotiques sont rares.
- Le risque de mort fœtale et néonatale de ces jumeaux se situe à un niveau élevé même s'il a été fortement réduit ces dernières années.
- Les anomalies congénitales et les morts *in utero* "inattendues" représentent une part importante de la mortalité prénatale et postnatale.
- Les accouchements par voie vaginale ne semblent pas exposer à plus de complications néonatales que les accouchements par césarienne.
- Les accouchements des grossesses gémellaires monochoriales mono-amniotiques non compliquées devraient être envisagés autour de 33 semaines et pas au-delà de 35 semaines d'aménorrhée.

avec une puissance suffisante dans l'ensemble des études publiées à ce jour pour donner une évaluation précise du caractère inoffensif de l'accouchement par voie vaginale par rapport à l'accouchement par césarienne. Étant donné que la majorité des experts, notamment anglosaxons, recommandent un accouchement par césarienne [19], en particulier pour éviter le risque de décès intrapartum consécutifs à un enchevêtrement des cordons ou à une dystocie, beaucoup d'équipes [4, 9, 19, 20] optent pour un

accouchement électif par césarienne en cas de grossesse mono-amniotique.

Cependant, notre équipe et d'autres réalisent des accouchements par voie vaginale lorsque des critères spécifiques sont remplis et rapportent des résultats rassurants en cas d'accouchement par voie basse [17, 21]. Dans la lignée des résultats d'une série récente [17], nos données [14] confirment ces résultats rassurants pour les femmes ayant accouché par voie vaginale. Ainsi, dans le groupe de

37 parturientes ayant accouché à 23 SA ou plus, 64 nouveau-nés sont nés vivants sans anomalies létales. Le **tableau II** présente les issues néonatales incluant le score d'Appgar à 5 minutes, le pH, l'admission et la durée du séjour en unité de soins intensifs néonataux et les issues néonatales compliquées composites, selon le mode d'accouchement pour ces 37 femmes. Ces issues ne différaient pas significativement pour les 33 enfants nés par voie vaginale et les 31 enfants nés par césarienne.

Conclusion

Les grossesses mono-amniotiques ont une incidence rare mais présentent toujours un risque encore élevé – quoique fortement réduit – de décès fœtal et néonatal. Les anomalies congénitales mais aussi les décès *in utero* inattendus sont responsables d'une part importante de la mortalité prénatale et postnatale. Les accouchements par voie vaginale paraissent aussi sûrs que les naissances par césarienne pour ces grossesses gémellaires lorsque des critères spécifiques de sécurité sont remplis. Enfin, il semble recommandé que l'accouchement des grossesses gémellaires mono-amniotiques monochoriales non compliquées soit envisagé vers 33 semaines mais pas au-delà de 35 semaines. Cependant, il faut bien noter que des recommandations de haut niveau ne peuvent être données compte tenu de la rareté de cet événement et de l'absence de résultats d'essais randomisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. HALL JG. Twinning. *Lancet*, 2003;362:735-743.
2. LEWI L. Cord entanglement in monoamniotic twins: does it really matter? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010;35:139-141.
3. POST A, HEYBORN K. Managing monoamniotic twin pregnancies. *Clinic Obstet Gynecol*, 2015;58:643-653.

Variable	Voie vaginale n = 33	Césarienne n = 31	P
Score Appgar à 5 min	10 [0]	10 [0] ^a	0,573
Score Appgar < 7 à 5 min	0 (0)	2 (6,7) ^a	0,223
pH	7,32 [0.03] ^b	7,33 [0,08]	0,573
pH < 7,10	0 (0) ^b	3 (9,7)	0,238
Admission en USIN	3 (9,1)	6 (19,4)	0,296
Durée du séjour en USIN (jours)	2,67 ± 1,53	21,7 ± 23,6	0,106
Complications néonatales (critère composite)	2 (6,1)	6 (19,4)	0,142

Tableau II : Comparaison des issues néonatales selon le mode d'accouchement pour les 37 femmes ayant donné naissance à 64 nouveau-nés vivants sans anomalies majeures à 23 semaines d'aménorrhée ou plus. Données établies en moyenne ± déviation standard, médiane [IQR] ou n (%). ^aUne donnée manquante ; ^b3 données manquantes ; USIN : unité de soins intensifs néonataux.

I Obstétrique

4. HACK KE, DERKS JB, SCHAAP AH *et al.* Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2009;113:353-360.
5. HEYBORNE KD, PORRECO RP, GARITE TJ *et al.*;Pediatrix Research Study Group. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:96-101.
6. VAN MIEGHEM T, DE HEUS R, LEWI L *et al.* Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2014;124:498-506.
7. DICKINSON JE. Monoamniotic twin pregnancy: a review of contemporary practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2005;45:474-478.
8. EZRA Y, SHVEIKY D, OPHIR E *et al.* Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005;84:432-435.
9. DIAS T, MAHSUD-DORNAN S, BHITE A *et al.* Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010;35:201-204.
10. HACK KE, VAN GEMERT MJ, LOPRIORE E *et al.* Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Placenta*, 2009;30:62-65.
11. SU LL. Monoamniotic twins: Diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002;81:995-1000.
12. RODIS JF, McILVEEN PF, EGAN JF *et al.* Monoamniotic twins: improved perinatal survival with accurate prenatal diagnosis and antenatal fetal surveillance. *Am J Obstet Gynecol*, 1997;177:1046-1049.
13. CORBETT SL, SHMORGUN D. Yolk sac number does not predict reliably amnionicity in monochorionic twin pregnancies: a case of a monochorionic monoamniotic twin pregnancy with two distinct yolk sacs on early first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012;39:607-608.
14. CHITRIT Y, KORB D, MORIN C *et al.* Perinatal mortality and morbidity, timing and route of delivery in monoamniotic twin pregnancies: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*, 2020 Sep 9. doi: 10.1007/s00404-020-05782-1. Online ahead of print.
15. GLINIANAIA SV, RANKIN J, KHALIL A *et al.* Prevalence, antenatal management and perinatal outcomes of monochorionic monoamniotic twin pregnancies: a collaborative multicentre study in England, 2000-2013. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019;53:184-192.
16. D'ANTONIO F, ODIBO A, BERGHELLA V *et al.* Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019;53:166-174.
17. ANSELEM O, MEPHON A, LE RAY C *et al.* Continued pregnancy and vaginal delivery after 32 weeks of gestation for monoamniotic twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015;194:194-198.
18. DIAS T, MAHSUD-DORNAN S, BHITE A *et al.* Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:201-204.
19. PASQUINI L, WIMALASUNDERA RC, FICHERA A *et al.* High perinatal survival in monoamniotic twins managed by prophylactic sulindac, intensive ultrasound surveillance, and cesarean delivery at 32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006;28:681-687.
20. SHUB A, WALKER SP. Planned early delivery versus expectant management for monoamniotic twins. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;4:CD008820.
21. RIETHMULLER D, LANTHEAUME S, TEFFAUD O *et al.* Obstetrical and neonatal prognosis of monoamniotic twin gestations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2004;33:632-636.

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

Endocrinologie

Les dépôts adipeux et les hormones

RÉSUMÉ: Les tissus adipeux blancs, bruns et beiges occupent une place majeure dans le maintien de l'homéostasie énergétique mais également dans de nombreuses autres fonctions *via* leur production de nombreux facteurs regroupés sous le terme "adipokines". La répartition corporelle des masses grasses sous l'influence du sexe et de l'âge est un déterminant majeur pour la santé. Quels sont les déterminismes de cette répartition, les caractéristiques fonctionnelles des dépôts adipeux et la place des interactions avec les stéroïdes sexuels? Autant de questions que nous aborderons dans cette revue en reprenant les données de la littérature.



**N. BOULET, A. BRIOT,
C. CARPÉNÉ, J. GALITZKY,
A. BOULOUMIÉ**

Inserm, UMR1048, Team 1, I2MC,
Institut des maladies métaboliques
et cardiovasculaires, Université de
TOULOUSE.

Le terme "tissu adipeux" (TA) comprend des entités biologiques distinctes qui jouent des rôles clés dans le maintien de l'homéostasie énergétique dans les adaptations corporelles à l'exercice physique et au jeûne prolongé mais également dans la thermorégulation. Constitués d'adipocytes blancs dont le rôle est de mobiliser l'énergie mise en réserve sous forme de triglycérides, les dépôts adipeux blancs sont localisés dans des dépôts sous-cutanés (abdominal et glutéo-fémoral) et viscéraux. Les tissus adipeux bruns, formés par les adipocytes bruns dans des dépôts intrascapulaires et périrénaux, sont impliqués dans la thermogenèse de non-frisson. Enfin, la présence d'adipocytes bruns fonctionnels peut être observée dans des dépôts sous-cutanés blancs et constitue alors une entité biologique mixte: le tissu adipeux beige.

Outre leur rôle métabolique, les tissus adipeux ont acquis le statut d'organes endocrines par leur production d'un grand nombre de facteurs regroupés sous le terme "adipokines" (et de "brown" adipokines pour les dépôts bruns ou batokines [1]). Les adipokines ont un impact sur différents organes et régulent de nombreuses fonctions dont le métabolisme, la reproduction et la sphère immune et inflammatoire [2].

Trajectoires de vie des dépôts adipeux humains

La majorité des mammifères présente une masse grasse très faible à la naissance, à l'exception notable des nouveau-nés humains [3] dont le développement de dépôts adipeux blancs et bruns sous-cutanés apparaît à la fin du 2^e trimestre de gestation [4, 5].

Une autre spécificité unique de l'espèce humaine réside dans les trajectoires de vie et le dimorphisme sexuel des dépôts adipeux. À l'adolescence, les garçons présentent une prévalence plus élevée de tissu adipeux brun que les filles [4], différence qui s'inverse à l'âge adulte [6]. Il en est de même pour la masse de tissu adipeux blanc, plus marquée chez la femme que chez l'homme, avec une répartition prédominante de dépôt sous-cutané glutéo-fémoral chez les femmes et sous-cutané abdominal et viscéral chez les hommes [7].

Après la ménopause, les femmes accumulent de préférence des dépôts adipeux blancs viscéraux. C'est d'ailleurs très probablement cette transition qui place les femmes ménopausées à risque égal à celui des hommes pour le développement de pathologies cardiométaboliques. Alors que l'accumulation de

Endocrinologie

graisse sous-cutanée n'est pas préjudiciable à la santé (il est à noter qu'au niveau glutéo-fémoral, elle serait même protectrice [8]), celle de graisse viscérale prédispose au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires [9].

Enfin, des données très récentes montrent que la présence de tissu adipeux brun est bénéfique car associée à une prévalence plus faible de diabète de type 2, de dyslipidémies, de pathologies cardiovasculaires et d'hypertension [10].

Masse grasse et fonction de reproduction

Du point de vue de la biologie évolutive, le dimorphisme sexuel des dépôts adipeux blancs de l'espèce humaine serait un trait lié à la fonction de reproduction. L'hypothèse du lipostat dans la reproduction [11] développe l'idée qu'un niveau critique de gras (ni trop, ni trop peu) chez la femme serait nécessaire à l'initiation de la puberté, au maintien des cycles et au rétablissement de la fonction reproductive après une restriction ou une privation de nourriture.

De nombreuses observations associent masse adipeuse faible ou hypertrophiée et cycles menstruels irréguliers ou absents chez la femme. La leptine serait la base moléculaire de ce lipostat en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonades [12]. C'est une hormone produite par les adipocytes, présente en plus grandes quantités dans le dépôt glutéo-fémoral par rapport à l'abdominal [13] et sécrétée de manière proportionnelle à la masse grasse. Les obèses présenteraient une résistance centrale à la leptine. Cependant, une association n'est pas toujours la preuve d'une causalité et cette hypothèse du lipostat est fortement remise en cause. Ainsi, plutôt que la quantité de masse grasse corporelle, c'est la disponibilité des substrats métaboliques qui serait déterminante pour une fonction de reproduction optimale [14].

Les dépôts adipeux ne présentent pas les mêmes capacités de mobilisation des substrats énergétiques qu'ils ont stockés. Le dépôt glutéo-fémoral, considéré comme métaboliquement passif par rapport au dépôt abdominal [8], serait spécifiquement mobilisé pendant l'allaitement [15]. Cependant, la majorité des études sur les changements de composition corporelle et de répartition des masses grasses rapportent peu ou pas de différences entre les femmes allaitantes et non allaitantes, le déterminant le plus fort dans les changements de la masse grasse après l'accouchement étant le gain de poids gestationnel [16]. La biologiste C. Pond note que *“les autres mammifères assurent les fonctions de reproduction avec succès et avec moins de tissu adipeux alors que l'espèce humaine a développé des stratégies additionnelles, telles que nutritives (omnivores), comportementales et sociales, leur permettant une certaine indépendance énergétique vis-à-vis de l'environnement”*.

Le tissu adipeux glutéo-fémoral n'a donc probablement pas uniquement un rôle de réserve énergétique pour la fonction de reproduction. Sa relative passivité métabolique lui confère un rôle de neutralisation des lipides circulant en excès dans les adipocytes, protégeant ainsi les autres organes des agressions lipotoxiques [9]. Il pourrait s'agir d'un rôle clé dans la communication métabolique materno-fœtale pendant la grossesse [17].

Impact des hormones sur la répartition des masses grasses

Les mécanismes biologiques responsables de la distribution des masses grasses dans l'espèce humaine et en fonction du sexe impliquent de multiples acteurs. Les travaux pionniers de Bjorntorp [18] opposent deux couples d'hormones : le couple cortisol et insuline favorise l'accumulation de TA viscéral alors que le couple stéroïdes sexuels

et hormone de croissance exerce l'effet inverse. Les observations cliniques relatives au syndrome de Cushing montrent clairement des masses grasses viscérales hypertrophiées avec l'excès de cortisol. Les études aux niveaux cellulaire, expérimental et interventionnel démontrent que le couple cortisol et insuline augmente le stockage des graisses *via* des effets :

- lipogéniques sur l'activité et l'expression de la lipoprotéine lipase (LPL) adipocytaire (responsable de l'hydrolyse des triglycérides plasmatiques) ;
- pro-adipogéniques en favorisant la différenciation adipocytaire des pré-adipocytes et l'apparition de nouveaux adipocytes.

Les effets du cortisol sont médiés par le récepteur aux glucocorticoïdes dont l'expression est la plus élevée dans le dépôt adipeux viscéral et la plus faible dans le tissu adipeux sous-cutané glutéo-fémoral, l'expression dans le tissu adipeux sous-cutané abdominal étant intermédiaire. Ces expressions différentes selon les dépôts expliqueraient les effets plus marqués du cortisol dans les dépôts viscéraux [19].

Les hormones stéroïdes sexuelles et la GH (hormone de croissance) auraient des effets opposés à ceux du couple cortisol/insuline. *In vitro*, au niveau des adipocytes et de leur précurseur, les préadipocytes, la testostérone (et la dihydrotestostérone) et la GH inhibent l'activité de la LPL et l'adipogenèse alors qu'elles stimulent la lipolyse adipocytaire. Les données de la littérature sur les effets *in vivo* des androgènes montrent des impacts distincts selon le sexe. Alors que chez l'homme, les taux faibles de testostérone sont associés à une obésité centrale, les données chez la femme, moins nombreuses, rapportent une association inverse, c'est-à-dire des associations entre des taux élevés de testostérone et une obésité centrale [20].

Cependant, les données sont controversées et l'âge, le statut ménopausique et

la présence d'autres altérations hormonales, comme la résistance à l'insuline dans le syndrome ovarien polykystique, ont probablement des impacts majeurs [20]. Les effets directs *in vitro* des estrogènes et de la progestérone sur les adipocytes et/ou les préadipocytes sont peu marqués, suggérant que leurs actions *in vivo* sur les dépôts blancs [21], bruns et beiges [22] sont majoritairement médiées par des effets indirects. Par exemple, les estrogènes faciliteraient le recrutement et l'activité thermogénique du tissu adipeux brun ou augmenteraient la réponse lipolytique par des effets centraux hypothalamiques [23, 24].

En résumé, les estrogènes exerceraient des effets similaires à la testostérone chez l'homme sur la diminution de la masse graisseuse viscérale mais favoriseraient l'accumulation des lipides dans le tissu adipeux sous-cutané fémoral. Les effets de la progestérone seule sont très peu analysés. Les récepteurs aux androgènes sont davantage exprimés dans les dépôts viscéraux alors que les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone seraient davantage représentés dans les dépôts sous-cutanés [19]. Très peu de données sont disponibles sur le tissu adipeux brun humain.

Impact des dépôts adipeux sur les hormones sexuelles

Les tissus adipeux peuvent métaboliser et synthétiser les androgènes et estrogènes. Les estrogènes sont dérivés à partir des précurseurs androgéniques, comme l'androstènedione et la testostérone, au moyen de l'aromatase. Ces précurseurs androgéniques disponibles dans la circulation sanguine peuvent être convertis localement en estrogènes dans plusieurs tissus [25], dont le tissu adipeux qui a été le premier site extra-gonadique à être décrit comme exprimant une activité enzymatique aromatisante (CYP19A1) [26]. Il peut maintenir des taux élevés d'estrogènes dans les tissus adipeux de femmes en post-

ménopause [27]. La présence d'une sulfotransférase (SULT1A1) est également décrite dans les dépôts adipeux. Elle est responsable de la sulfoconjugaison et de la désactivation des estrogènes. Son expression est augmentée dans le dépôt adipeux sous-cutané abdominal avec l'obésité [28].

Enfin, une activité 5-alpha réductase (SRD5A1) convertit la testostérone en dihydrotestostérone, androgène plus actif, dans les tissus adipeux. Ces enzymes vont également moduler les concentrations locales actives des estrogènes et androgènes au contact des cellules et donc leurs effets. Peu de données sont disponibles quant à leur expression différentielle dans les dépôts adipeux blancs et bruns mais on peut spéculer que ces enzymes jouent probablement un rôle majeur dans la modulation des effets des hormones gonadiques sur la répartition des masses adipeuses.

Épigénétique et microbiote : deux nouveaux acteurs dans la répartition des masses grasses

Les estrogènes et androgènes ne sont pas les seuls acteurs impliqués dans le dimorphisme sexuel des masses grasses. Des approches dans un modèle murin, dans lequel le sexe chromosomique est dissocié du sexe gonadique (c'est-à-dire des souris XX avec des gonades mâles ou XY avec des gonades femelles), montrent

POINTS FORTS

- La répartition des dépôts adipeux est un déterminant pour la santé cardiométabolique.
- L'espèce humaine est caractérisée par un dimorphisme sexuel des dépôts adipeux blancs et bruns.
- Les hormones sexuelles modulent les masses adipeuses et sont métabolisées par les dépôts adipeux.

que la présence de deux chromosomes X double la proportion des dépôts adipeux – et ce de manière indépendante des stéroïdes gonadiques –, ce qui démontre que des composantes génétiques et/ou épigénétiques sont également mises en jeu [29].

La part d'héritabilité du rapport taille sur hanche (*waist-to-hip ratio* [WHR], obtenu en divisant la circonférence de la taille [en cm] par la circonférence des hanches [en cm], utilisé pour estimer la répartition des masses grasses) est maintenant bien reconnue et des études d'association pangénomique sur de larges populations (*genome-wide association study* ou GWAS) mettent en lumière de nombreux loci génétiques associés au WHR et en fonction du sexe [30].

La composante épigénétique implique une exposition à des facteurs nocifs (malnutrition, polluants, stress, perturbateurs endocriniens) pendant la vie fœtale qui reprogramme l'expression de certains gènes sans modifier leurs séquences et qui altère la physiologie chez l'adulte. Les observations faites sur les individus adultes exposés lors de leur vie fœtale à la famine de l'hiver 1944-45 aux Pays-Bas montraient que les femmes présentaient un développement plus important de tissu adipeux que les hommes. Une telle observation suggère que l'exposition à des stress nutritionnels pendant la grossesse induirait une reprogrammation tardive des dépôts adipeux chez les femmes uniquement [31].

Endocrinologie

Cette reprogrammation “épigénétique” pourrait être transmise à la descendance. En effet, des données obtenues chez l’animal suggèrent que cette reprogrammation épigénétique pourrait être transmise aux générations suivantes en l’absence d’une exposition supplémentaire *via* la lignée paternelle et des modifications épigénétiques des gamètes mâles [32].

Enfin, des données très récentes montrent que les différences de métabolisme liées au sexe sont très atténuées en l’absence de microbiote (souris axéniques) [33]. Ces dernières années, plusieurs études se sont intéressées aux associations entre le mode d’accouchement (vaginal *versus* césarienne), l’exposition précoce aux antibiotiques et l’adiposité ou le risque d’obésité chez l’enfant et/ou l’adulte. Les données concernant l’impact du mode d’accouchement ne sont pas claires. Concernant les antibiotiques, une méta-analyse récente montre que l’exposition aux antibiotiques avant la naissance et pendant les 2 premières années de la vie a un impact significatif sur le risque de développer des troubles atopiques et métaboliques. L’exposition au cours des 6 premiers mois de la vie apparaît le plus critique, ce qui correspond au moment où le microbiote est le plus sensible aux perturbations [34].

Actuellement, aucune donnée n’est disponible concernant l’impact du microbiote et de sa dysbiose sur la répartition des dépôts adipeux blancs et bruns.

Conclusion

En conclusion, la répartition corporelle des masses grasses qui présente un dimorphisme sexuel dans l’espèce humaine est un déterminant majeur pour la santé, avec des effets bénéfiques et protecteurs des dépôts adipeux blancs glutéo-fémoraux et du tissu adipeux brun et délétères des dépôts adipeux blancs viscéraux. Ces dépôts n’ont pas

les mêmes fonctions métaboliques et sécrétoires. Les hormones, dont les stéroïdes sexuels, et le contexte génétique sont des composants majeurs des mécanismes impliqués dans la répartition des masses grasses. Les données récentes font émerger de nouveaux acteurs moléculaires épigénétiques et métagénomiques dont la contribution relative reste à être clairement établie.

BIBLIOGRAPHIE

- VILLARROYA J, CEREIJO R, GAVALDA-NAVARRO A *et al*. New insights into the secretory functions of brown adipose tissue. *J Endocrinol*, 2019, 243:R19-R27.
- KAHN CR, WANG G, LEE KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2019;129:3990-4000.
- KUZAWA CW: Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol*, 1998;Suppl 27:177-209.
- GILSANZ V, HU HH, KAJIMURA S. Relevance of brown adipose tissue in infancy and adolescence. *Pediatr Res*, 2013;73:3-9.
- MORAGAS A, TORAN N. Prenatal development of brown adipose tissue in man. A morphometric and biomathematical study. *Biol Neonate*, 1983;43:80-85.
- CYPRESS AM, LEHMAN S, WILLIAMS G *et al*. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*, 2009;360:1509-1517.
- VAGUE J. [Sexual differentiations and distribution of fat]. *Sem Hop*, 1950;26:2387-2390.
- MANOLOPOULOS KN, KARPE F, FRAYN KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*, 2010;34:949-959.
- KARPE F, PINNICK KE: Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol*, 2015;11:90-100.
- BECHER T, PALANISAMY S, KRAMEER DJ *et al*. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med*, 2021;27:58-65.
- FRISCH RE, McARTHUR JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*, 1974;185:949-951.
- CHOU SH, MANTZOROS C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol*, 2014; 223:T49-62.
- NIELSEN NB, HOJBJERRE L, SONNE MP *et al*. Interstitial concentrations of adipokines in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue. *Regul Pept*, 2009;155:39-45.
- SCHNEIDER JE, KLINGERMAN CM, ABDULHAY A. Sense and nonsense in metabolic control of reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012;3:26.
- REBUFFE-SCRIVE M, ENK L, CRONA N *et al*. Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy, and lactation. *J Clin Invest*, 1985;75:1973-1976.
- BUTTE NF, HOPKINSON JM. Body composition changes during lactation are highly variable among women. *J Nutr*, 1998;128(2 Suppl):381S-385S.
- JARVIE E, HAUGUEL-DE-MOUZON S, NELSON SM *et al*. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci (Lond)*, 2010;119:123-129.
- BJORNTORP P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996;20:291-302.
- BJORNTORP P. Hormonal control of regional fat distribution. *Hum Reprod*, 1997;12 (Suppl 1):21-25.
- MATHEW H, CASTRACANE VD, MANTZOROS C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*, 2018;86:18-32.
- PAPADAKIS GE, HANS D, GONZALEZ RODRIGUEZ E *et al*. Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Reduced Total and Visceral Adiposity: The OsteoLaus Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;103:1948-1957.
- FRANK AP, PALMER BF, CLEGG DJ. Do estrogens enhance activation of brown and beige of adipose tissues? *Physiol Behav*, 2018;187:24-31.
- MARTINEZ DE MORENTIN PB, GONZALEZ-GARCIA I, MARTINS L *et al*. Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis *via* hypothalamic AMPK. *Cell Metab*, 2014;20:41-53.
- GAVIN KM, COOPER EE, RAYMER DK *et al*. Estradiol effects on subcutaneous adipose tissue lipolysis in premenopausal women are adipose tissue depot specific and treatment dependent. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013;304:E1167-1174.
- BARAKAT R, OAKLEY O, KIM H *et al*. Extragonadal sites of estrogen biosynthesis and function. *BMB Rep*, 2016;49: 488-496.
- HEMSELL DL, GRODIN JM, BRENNER PF *et al*. Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone

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.