

réalités

n° 209

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Tout sur l'insuffisance ovarienne

Contre-indications et limites de l'AMP

**Saignements utérins anormaux en période reproductive
en dehors de la grossesse**

**Impact de l'endométriose sur la qualité de vie
des patientes et de leurs conjoints**

Dépistage de la prééclampsie au 1^{er} trimestre



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,
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 3^e trimestre 2021

Sommaire

Septembre 2021

n° 209



ENDOMÉTRIOSE

- 3** L'impact de l'endométriose sur la qualité de vie des patientes et de leurs conjoints : résultats de l'enquête EndoVie
H. Roman, G. Giraudet, E. Indersie, Y. Candau, J.-P. Estrade, P. Santulli

ENDOCRINOLOGIE

- 12** Tout sur l'insuffisance ovarienne
S. Christin-Maitre

OBSTÉTRIQUE

- 17** Dépistage de la prééclampsie au 1^{er} trimestre
E. Lecarpentier

FERTILITÉ

- 21** Contre-indications et limites de l'AMP
P. Merviel, S. Bouée, J.-J. Chabaud, S. Roche, A. Bronner, M. Le Guillou, D. Perthuisel, C. Jacq, A.-S. Jacamon, C. Rince, K. Morcel, C. Lelièvre, A. Perrin, H. Drapier, D. Beauvillard

MÉNOPAUSE

- 28** Tout savoir sur les pessaires
V. Gengembre

MISE AU POINT

- 34** Saignements utérins anormaux en période reproductive en dehors de la grossesse : terminologie et classification revisitées par la FIGO
J. Créquat, M. Solomon, P. Madelenat

Un bulletin d'abonnement est en page 27.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova@shutterstock.com

Endométriose

L'impact de l'endométriose sur la qualité de vie des patientes et de leurs conjoints : résultats de l'enquête EndoVie

RÉSUMÉ : L'enquête EndoVie a été conduite en ligne et a inclus 1557 femmes atteintes d'endométriose, dont 803 femmes faisant partie d'un panel Ipsos et 754 adhérentes de l'association EndoFrance, 100 conjoints (92 hommes et 8 femmes) dont les compagnes étaient atteintes d'une endométriose et un échantillon de la population générale de 1004 Françaises et Français de 18 ans ou plus, sélectionnés selon la méthode des quotas à partir de l'Access Panel Ipsos.

L'enquête rapporte des données originales sur l'impact de l'endométriose sur la qualité de vie des patientes et sur leurs parcours de prise en charge, sur les symptômes et le vécu de la maladie, aussi bien par les patientes elles-mêmes que par leurs conjoints. Elle présente également la perception de l'endométriose par l'entourage et par la population générale.



**H. ROMAN¹, G. GIRAUDET²,
E. INDERSIE³, Y. CANDAU³,
J.-P. ESTRADÉ⁴, P. SANTULLI⁵**

¹IFEMEndo, Clinique Ticolli-Ducos, Bordeaux.

Medical University Aarhus (DK).

²CHRU Jeanne de Flandre, LILLE.

³Association EndoFrance.

⁴Gyneco Marseille, MARSEILLE.

⁵Département de Gynécologie-obstétrique II et Médecine de la reproduction, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Cochin, Hôpital Universitaire Paris Centre (HUPC), Université de Paris, PARIS.

L'endométriose est une pathologie avec un point de départ dans la sphère gynécologique. Les différentes estimations de sa prévalence varient entre 5 et 10 % de la population féminine en âge de procréer [1]. Plusieurs auteurs présument que cette prévalence est dans une progression constante au cours des dernières décennies [2] à la suite de l'action combinée de plusieurs facteurs, comme le mode de vie moderne, l'augmentation progressive de l'âge de la première grossesse, différents toxiques et perturbateurs endocriniens présents autour de nous. Par ailleurs, l'amélioration des moyens diagnostiques et des connaissances concernant la maladie augmente probablement le nombre des femmes chez lesquelles la présence de l'endométriose est affirmée.

Chez les femmes symptomatiques, la prise en charge de l'endométriose fait néanmoins face à plusieurs défis : le retard du diagnostic de plusieurs

années [3], l'hétérogénéité des présentations et des types de la maladie allant des formes asymptomatiques aux formes gravissimes avec des infiltrations des appareils digestif, urinaire ou du plexus nerveux sacré, la complexité de certaines stratégies thérapeutiques incluant des chirurgies de haut degré de difficulté ou des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) en cas de désir de grossesse [4]. À ces défis s'ajoute la pauvreté relative des données scientifiques de haut niveau de preuve, avec moins de 20 études randomisées réalisées dans le domaine de l'endométriose.

Dans le but d'apporter des données nouvelles sur la prévalence de l'endométriose et son parcours de prise en charge ainsi que sur les symptômes et le vécu de la maladie, l'association française de lutte contre l'endométriose EndoFrance, le laboratoire Gedeon Richter France et l'institut de sondages Ipsos ont organisé en 2020 l'enquête EndoVie [5]. Les

Endométriose

questions ont été élaborées en collaboration avec un groupe de médecins français ayant une expérience particulière dans la prise en charge de l'endométriose, qui sont les auteurs de cet article.

L'enquête a été conduite en ligne et a inclus 3 échantillons différents :

- une population de 1 557 femmes atteintes d'endométriose (Patientes), composée de 803 femmes qui faisaient partie des 235 171 personnes incluses dans l'Access Panel Ipsos, et de 754 femmes malades adhérentes à EndoFrance ;
- 100 conjoints (92 hommes et 8 femmes) dont les compagnes étaient atteintes d'une endométriose symptomatique (Conjoints). Les conjoints appartenaient à l'Access Panel Ipsos ;
- un échantillon comprenant 1 004 Français de 18 ans ou plus répondant au questionnaire sur la perception générale de l'endométriose dans la population (Grand Public). Cet échantillon a été sélectionné selon la méthode des quotas à partir de l'Access Panel Ipsos. Les réponses aux questionnaires ont été

obtenues dans l'intervalle compris entre le 14 janvier et le 3 février 2020 (fig. 1).

Résultats obtenus dans la population des 1 557 femmes atteintes d'endométriose

Quelques différences méritent d'être soulignées entre les femmes appartenant à l'échantillon Ipsos et les adhérentes d'EndoFrance. Ces dernières sont plus jeunes (moyenne d'âge 35 vs 49 ans), plus diplômées (81 % vs 59 %), plus souvent atteintes d'une endométriose profonde (51 % vs 17 %) et moins souvent d'une endométriose seulement superficielle (9 % vs 17 %), et sont plus souvent sous traitement médical (80 % vs 52 %).

1. Parcours de soins

L'âge moyen de l'apparition des symptômes que les patientes considèrent comme étant douloureux est de 24 ans, tandis que la médiane de l'âge d'apparition de ces symptômes est plus basse, autour de 20 ans. Ceci signifie que,

dans une moitié des cas, la symptomatologie douloureuse de l'endométriose peut être décelée avant l'âge de 20 ans. Au moment des réponses aux questionnaires, les patientes décrivent en moyenne 4,6 symptômes gênants, les plus fréquents étant les dysménorrhées (78 % des femmes), les douleurs pelviennes et sous-ombilicales (66 %), une fatigue chronique (54 %), les troubles digestifs (52 %) et les dyspareunies (50 %). Ces pourcentages augmentent respectivement à 88, 72, 66, 80 et 60 % chez les femmes présentant une endométriose digestive. L'intensité ressentie des symptômes douloureux est évaluée au-dessus de 7/10 par 82 % des femmes.

À l'apparition des symptômes, 68 % des femmes ont consulté un gynécologue et 25 % leur médecin généraliste. De l'apparition des premiers symptômes jusqu'au diagnostic, les femmes ont consulté en moyenne 3,6 professionnels de santé pendant une durée moyenne de 7 ans. Le délai jusqu'au diagnostic dépasse les 10 ans chez 22 % de la population, et chez 31 % des patientes ayant



Fig. 1.

POUR VOS PATIENTES MÉNOPAUSÉES, AYEZ LE RÉFLEXE DES MINÉRAUX !

LES FEMMES N'ONT PAS UN APPORT SUFFISANT EN CALCIUM ET EN MAGNÉSIUM

L'apport en **CALCIUM** des femmes n'est pas suffisant. Elles sont d'ailleurs **73%** à avoir un apport **inférieur** aux 950 à 1000 mg/j recommandés².



L'apport en **MAGNÉSIUM** des femmes n'est pas suffisant. Elles sont d'ailleurs **86%** à avoir un apport **inférieur** aux 300 mg/j recommandés².



DES MINÉRAUX D'AUTANT PLUS NÉCESSAIRES DÈS L'APPROCHE DE LA MÉNopause

Dès l'approche de la ménopause et dans les premières années de cette période, un peu plus de la moitié des femmes (53%) n'atteignent pas leurs besoins en calcium. Elles sont même neuf sur dix (91%) à ne pas atteindre leurs besoins en magnésium¹.

- La ménopause entraîne une carence en œstrogènes³, pouvant provoquer la perte de 30% de la masse osseuse chez les femmes âgées de 50 à 80 ans³. À partir de 50 ans, les risques de fracture sont donc plus élevés.
- Un déficit en calcium et en magnésium serait responsable de la survenue de l'ostéoporose³. Le calcium joue en effet un rôle clé dans l'entretien et le remodelage osseux tout au long de la vie⁴. La perte osseuse commence dès l'approche de la ménopause puis s'accélère jusqu'à la survenue d'une éventuelle ostéoporose.
- Une eau minérale naturelle peut donc contribuer à freiner la perte osseuse grâce à sa teneur en calcium.

Un apport suffisant en calcium et magnésium, accompagné par vos recommandations avisées, peuvent donc améliorer le quotidien de vos patientes.

TOUTES LES EAUX MINÉRALES NATURELLES NE SE RESSEMBLENT PAS

Certaines ont une teneur exceptionnelle en calcium et en magnésium !

Les minéraux naturellement disponibles dans ces eaux sont particulièrement bien assimilés par l'organisme⁵.

Vous pouvez rassurer vos patientes : ces eaux peuvent être bues au quotidien, tout au long de la journée, sans risque de surcharge minérale, les quantités excédentaires étant éliminées par le rein chez un individu sain⁶.

CONTREX® est une solution simple et naturelle pour apporter à l'organisme une partie du calcium et du magnésium dont il a besoin.

Boire une bouteille de 1,5 L de CONTREX® au quotidien permet de couvrir 87% des apports de référence en calcium et 29% en magnésium.*

UNE SOLUTION NATURELLE POUR OPTIMISER LE CAPITAL OSSEUX DE VOS PATIENTES MÉNOPAUSÉES.



* Les apports de référence sont définis par la réglementation sur l'étiquetage.

1. CREDOC, CCAF, 2019. 2. EFSA, 2019. 3. De Vernejoul MC. Eaux minérales naturelles et santé osseuse.

Cah de Nutr et Diét 2015;50:S44-S50. 4. Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012

établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles.

5. Fardellone P. Calcium, Magnésium et eaux minérales naturelles. Cah de Nutr et Diét 2015;50:S22-S29

6. Houillier P. Diététique et lithiase rénale : le rôle de l'eau. Cah de Nutr et de Diét 2015;50:S51-S60.

Endométriose

une endométriose avec atteinte digestive ou de l'appareil urinaire. Au total, plus d'une femme sur 2 apprend le diagnostic de l'endométriose à un âge compris entre 21 et 30 ans.

Le diagnostic est établi par un gynécologue dans 70 % des cas, par un radiologue dans 12 % et par un médecin spécialisé dans l'infertilité ou par un médecin généraliste dans seulement 4 % et 3 % des cas respectivement. Dans plus d'une moitié des cas, le diagnostic est établi à la suite d'un geste chirurgical. 62 % des patientes et 74 % des femmes ayant une endométriose profonde ont effectué une chirurgie pour endométriose. 25 % des femmes ont eu au moins 2 interventions chirurgicales pour l'endométriose.

66 % de la population des femmes étaient sous traitement médical au moment de la participation à l'enquête. La prise des médicaments antidouleur est considérée efficace dans à peine 53 % des cas. En revanche, concernant les différents traitements hormonaux, l'efficacité est supérieure et varie de 70 % à 81 % des cas. Néanmoins, les changements de traitements hormonaux sont fréquents (3,8 changements en moyenne), notamment en raison des effets indésirables dans 52 % des cas et de l'absence d'efficacité dans 49 % des cas.

Le suivi médical est réalisé par un praticien référent, qui est un gynécologue dans 67 % des cas, un médecin généraliste dans 5 % des cas et un médecin spécialisé dans l'infertilité dans 4 % des cas. 13 % des femmes déclarent ne pas avoir de suivi, mais 70 % d'entre elles ne sont pas symptomatiques ou bien sont déjà ménopausées. Le suivi comporte chez 52 % des patientes plusieurs consultations par an.

Concernant l'établissement où les patientes préféreraient être prises en charge, 79 % souhaiteraient être suivies dans un centre spécialisé dans la prise en charge de l'endométriose même s'il

est éloigné de leur domicile, tandis que 21 % préféreraient être prises en charge dans un centre de proximité, même s'il n'est pas spécialisé.

2. Qualité de vie des patientes

L'endométriose a un impact non négligeable sur le quotidien des femmes atteintes par la maladie. Sur une échelle de 0 à 10, les patientes estiment à 5,5 l'impact sur leur vie sexuelle, à 5,4 l'impact psychologique, à 5 l'impact physique, à 4,9 l'impact sur la vie amoureuse ou de couple, et à 4,3 sur la vie professionnelle. Concernant cette dernière, 65 % estiment que l'impact est important sur le bien-être général au travail, 62 % qu'il est important sur leurs capacités physiques ou intellectuelles pour travailler, 62 % sur leur capacité à se lever le matin pour aller travailler, 60 % sur leur concentration. Ces pourcentages sont plus élevés chez les patientes atteintes d'endométriose digestive, respectivement 74 %, 73 %, 71 % et 69 %. L'impact négatif est important sur l'ensemble de

POINTS FORTS

- L'enquête a été menée dans une population de femmes atteintes d'endométriose, sur un groupe de conjoints de femmes malades et sur un échantillon représentatif de la population générale.
- Les premiers symptômes douloureux apparaissent avant l'âge de 20 ans chez 50 % des femmes, mais le diagnostic est affirmé 7 ans plus tard, après avoir consulté plus de 3 professionnels de santé.
- L'implication des médecins généralistes dans la prise en charge de l'endométriose des femmes interrogées est limitée car ils ont établi le diagnostic chez 3 % des femmes et assurent le suivi de 5 % des patientes.
- L'endométriose a des conséquences négatives multiples sur la vie des couples, mais les conjoints se montrent généralement compréhensifs et aidants ; ils envisagent une séparation 3 fois moins souvent que les patientes elles-mêmes.
- La population générale s'estime dans une grande majorité informée sur l'endométriose, qu'elle considère comme étant une maladie sévère, mais ses connaissances sont superficielles et dans 84 % obtenues *via* les médias ou l'entourage.

la carrière et sur les opportunités d'évolution professionnelle dans respectivement 45 % et 39 % des cas, et même à 55 % et 46 % chez les femmes présentant au moins une lésion digestive.

3. Impact sur la vie sexuelle

Concernant l'impact négatif de l'endométriose sur la vie sexuelle, les patientes estiment avoir été confrontées "souvent/très souvent" à une baisse du désir et de la libido (71 % pour l'ensemble de la population et 81 % pour les femmes avec une endométriose digestive), à un sentiment global d'injustice (60 % et 69 %), à l'absence ou l'impossibilité d'avoir des rapports sexuels pendant plusieurs semaines ou mois (58 % et 69 %), à des reproches concernant leurs plaintes douloureuses (37 % et 44 %) ou le fait de ne pas pouvoir avoir d'enfants (28 % et 35 %) et à l'envie de se séparer de leur conjoint (25 % et 33 %).

Des difficultés à concevoir ont été rencontrées dans 51 % des cas, avec une

augmentation significative en cas d'endométriopse profonde ou même d'antécédent de chirurgie pour endométriopse, respectivement de 62 % et 59 %. Un recours à l'assistance médicale à l'AMP a été rapporté dans 31 % des cas, avec une augmentation significative à 46 % en cas d'endométriopse profonde. Parmi les femmes prises en charge en AMP, 52 % ont pu avoir une grossesse. De plus, 9 % des patientes ont eu recours à une congélation d'ovocytes, parmi lesquelles 59 % ont déjà utilisé leurs ovules avec une grossesse obtenue dans 63 % des cas.

Résultats obtenus dans la population de 100 conjoints de femmes atteintes d'une endométriopse

L'enquête menée sur les 100 conjoints de femmes présentant une endométriopse a permis d'obtenir des données rarement rapportées auparavant. Les conjoints affirment avoir connu des sentiments d'inquiétude (74 %), de peur (15 %), de

frustration (10 %) et de gêne (7 %). Ils ont néanmoins fait preuve au quotidien de compréhension (48 %), compassion (42 %), dévouement (24 %) et confiance dans l'avenir (21 %). Ils ont ressenti une large variété de sentiments par rapport à leur conjointe malade, qui sont représentés dans la **figure 2**. Ils estiment à 4,2/10 l'impact de la maladie sur leur vie sexuelle, et à 3,6/10 l'impact sur leur couple et leurs relations amoureuses. Les conjoints estiment avoir renoncé "souvent/très souvent" à avoir une relation sexuelle (22 %), à profiter de certains moments en famille ou avec les amis (16 %), ou à fonder une famille (15 %).

Les conjoints estiment avoir été confrontés "souvent/très souvent" à la peur de faire mal à leur conjointe pendant les rapports sexuels (49 %), à une baisse du désir et de la libido de leur conjointe (44 %) ou d'eux-mêmes (18 %), à l'absence de rapports sexuels pendant plusieurs semaines ou mois (30 %), à une incompréhension de ce que leur conjointe attendait de lui/elle durant

les périodes douloureuses (26 %). Les conjoints considèrent qu'ils ont "souvent/très souvent" eu un sentiment de culpabilité en raison des reproches faits à leur conjointe (18 %), ou qu'ils lui ont reproché de se plaindre de ses douleurs (13 %) ou de ne pas avoir d'enfant (11 %), enfin qu'ils ont eu envie de se séparer (9 %).

Concernant leurs connaissances sur l'endométriopse en général, les conjoints s'estiment "plutôt bien/très bien" informés sur les traitements à prendre (51 %), le nombre de femmes qui sont atteintes en France (45 %), les facteurs de risque de la maladie (49 %), les symptômes (72 %) et leur impact sur la vie des personnes qui en souffrent (64 %). Ils sont 88 % à estimer que l'endométriopse est une pathologie grave, *versus* 10 % qui considèrent qu'elle est "peu/pas grave du tout".

Pour 21 % des conjoints, l'endométriopse reste un sujet tabou. Lorsqu'ils parlent de l'endométriopse avec leur conjointe, 17 % s'estiment "pas du tout/plutôt pas

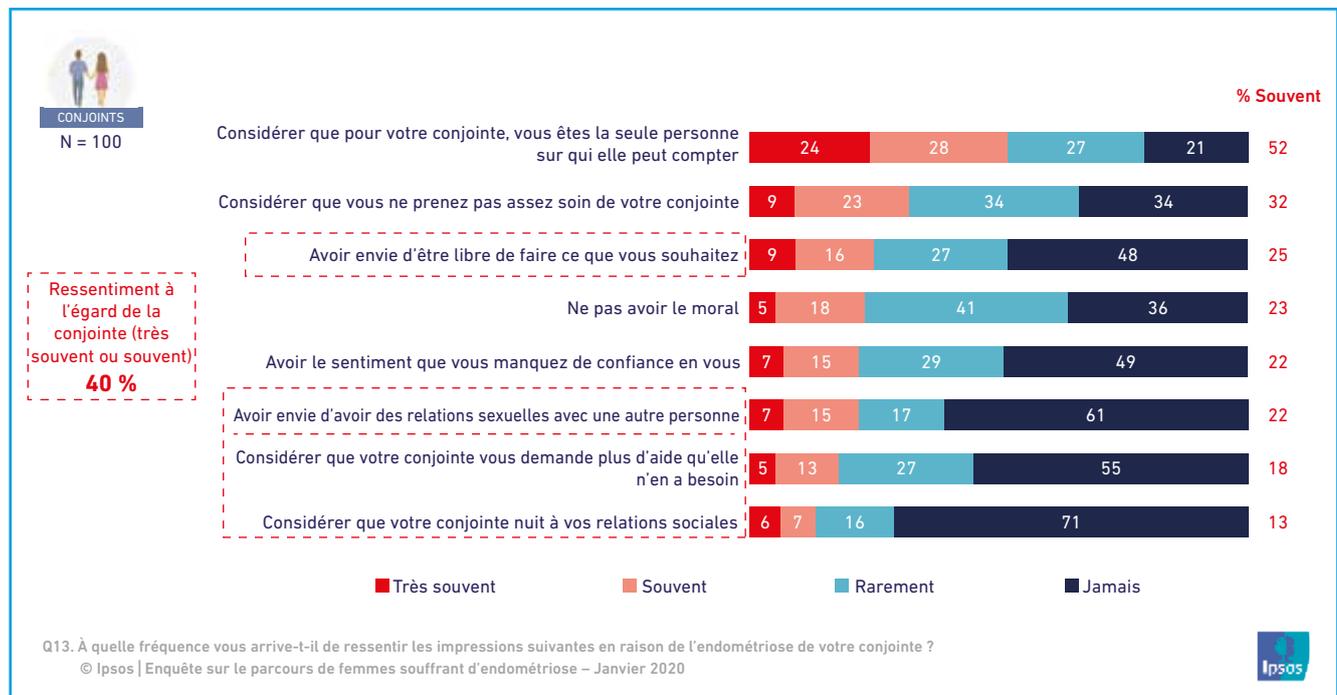


Fig. 2 : La majorité des conjoints a le sentiment que pour leur conjointe, ils sont la seule personne sur qui elle peut compter. Une part non négligeable révèle avoir des ressentiments plutôt négatifs à l'encontre de leur partenaire.

Endométriose

à l'aise". Le sujet de l'endométriose n'est jamais abordé (8 %) ou bien plus rarement qu'une fois par mois (43 %).

Perceptions générales sur l'endométriose

Ces résultats ont été obtenus grâce à une enquête menée sur un échantillon de 1 004 Françaises et Français représentatifs de la population générale. 50 % des Français estiment très bien savoir ce que l'endométriose représente, tandis que 33 % ont entendu parler de l'endométriose mais sans savoir précisément ce dont il s'agit. Les pourcentages des sujets qui s'estiment informés sont plus élevés chez les femmes (95 %) que chez les hommes (69 %), et davantage chez les sujets de moins de 35 ans. Néanmoins, dans le détail, les Français sont "plutôt pas/pas du tout" informés, surtout concernant les traitements à prendre (84 %), le nombre de femmes qui sont atteintes en France (82 %), les facteurs de risque de la maladie (79 %), les symp-

tômes (66 %) et leur impact sur la vie des personnes qui en souffrent (62 %).

31 % des Français ont dans leur entourage une patiente atteinte d'endométriose, et ce pourcentage augmente à 44 % dans la population de moins de 35 ans.

80 % des Français pensent que l'endométriose est une pathologie grave, et le pourcentage augmente à 92 % lorsqu'on cible uniquement les Français qui connaissent au moins une personne atteinte par l'endométriose.

Les principales sources d'information sur la maladie sont les médias (68 %) et les proches (29 %), loin devant les professionnels de santé (16 %). Dans le détail, les connaissances sur la maladie sont relativement modestes (fig. 3).

Concernant l'amélioration de la prise en charge et du vécu des patientes endométriosiques, les patientes et le grand public indiquent comme piste priori-

taire la formation des professionnels de santé (respectivement 55 % et 29 %), la création de centres experts régionaux (23 % et 13 %), les campagnes de sensibilisation (6 % et 22 %), la création d'un site internet d'information de référence (4 % et 8 %), la mise à disposition de brochures d'information (6 % et 15 %), les campagnes d'affichage destinées à sensibiliser le grand public (6 % et 13 %).

Discussion

L'enquête EndoVie rapporte des données originales sur l'impact de l'endométriose sur la qualité de vie des patientes et leur parcours de prise en charge, ainsi que sur les symptômes et le vécu de la maladie, aussi bien par les patientes elles-mêmes que par leurs conjoints. L'inclusion des conjoints et d'un échantillon de la population générale dans l'enquête permet un angle de vue intéressant sur les conséquences de la maladie sur la vie des femmes, et sur leur perception par l'entourage

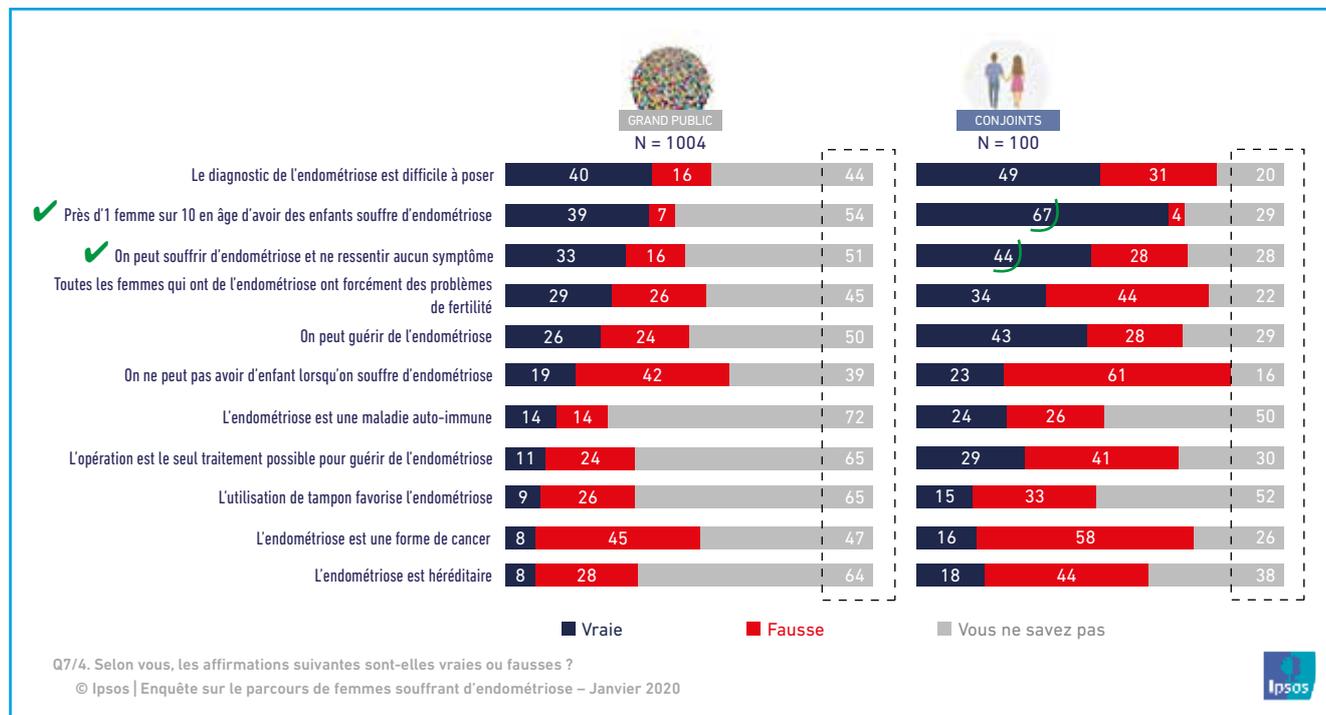


Fig. 3.

Sawis® Gé

diénogest 2 mg comprimé



ET LA VIE REPREND
DES COULEURS

Traitement de 2^e intention de l'endométriose douloureuse^(1,2)

Cette spécialité est un médicament de seconde intention après la contraception par œstroprogestatifs ou le Système Intra-Utérin au lévonorgestrel à 52 mg⁽²⁾. Cette spécialité est un générique de Visanne® 2 mg, comprimé. Médicament inscrit au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Le médicament Sawis® Gé (boîtes de 28 et 84 comprimés) est remboursé à hauteur de 65% (remboursement Sec. Soc. et agrément collectivités).



Pour une information complète, consultez le **Résumé des Caractéristiques du Produit** sur la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou en flashant le QR code ci-contre.

(1) RCP Sawis® Gé. (2) HAS-CNGOF Prise en charge de l'endométriose : démarche diagnostique et traitement médical - Décembre 2017.
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.

 GEDÉON RICHTER

Endométriose

et par la population générale. Pour ces raisons, l'enquête EndoVie représente une démarche originale avec des résultats intéressants non seulement pour les patientes et les professionnels de santé, mais également pour le grand public et les autorités chargées de l'organisation des parcours de soins.

L'enquête a quelques limites spécifiques à ce type d'étude. Dans la population de 1557 patientes, il n'y a pas d'information validée sur le type précis de la maladie car les données sont déclaratives. Il n'y a pas d'information sur le caractère adapté ou inadapté des traitements précédemment réalisés ou des traitements en cours au moment des réponses aux questionnaires, ni sur la qualité de l'exérèse des lésions en cas de chirurgie. Il existe des différences notables entre les caractéristiques des patientes recrutées dans le panel Ipsos et celles des patientes adhérentes à l'association EndoFrance, avec une tendance nette vers des formes plus sévères et plus symptomatiques dans le deuxième groupe. Un grand nombre de femmes recrutées dans le panel d'Ipsos sont âgées de plus de 50 ans, ce qui signifie que les réponses concernent parfois des événements éloignés dans le temps, ce qui peut en théorie affecter la précision des données obtenues.

Néanmoins, l'enquête a plusieurs mérites. Le questionnaire est exhaustif, notamment en ce qui concerne le parcours de soins, qui met en évidence dans de nombreux cas une difficulté réelle d'affirmer le diagnostic [6]. Le délai entre le premier symptôme qui détermine les patientes à consulter et le diagnostic est long mais comparable à celui décrit par d'autres études, dans d'autres pays [3], ce qui confirme la validité externe de notre enquête. Le diagnostic est établi généralement entre l'âge de 21 et 30 ans, ce qui correspond aux données rapportées par Stochino-Loi *et al.* qui montraient une concentration des interventions chirurgicales pour une endométriose profonde dans l'intervalle d'âge de 25 à 35 ans [7].

Les réponses aux questions liées aux traitements médicamenteux sont particulièrement intéressantes. Un traitement médical est prescrit en première intention en théorie dans tous les cas, mais également après une chirurgie pour éviter une récurrence [4]. De ce point de vue, l'absence de traitement hormonal chez un tiers des femmes avec endométriose a de quoi surprendre. Le traitement hormonal est logiquement absent chez les femmes qui tentent une grossesse et chez les femmes après la ménopause. Dans le groupe des femmes recrutées dans le panel Ipsos la moyenne d'âge est de 49 ans, ce qui signifie qu'elles sont nombreuses à être ménopausées (48 % des femmes sans traitement). Dans le groupe des adhérentes EndoFrance, la moyenne d'âge est de 35 ans, ce qui signifie que certaines parmi elles étaient en train de tenter une grossesse au moment de l'enquête (20 % des femmes sans traitement). Les traitements hormonaux sont très efficaces (70-81 %), cependant leurs changements démontrent les difficultés liées aux effets indésirables qui sont rencontrés dans la pratique courante [8].

L'enquête montre que les difficultés de conception ont été rencontrées par une moitié des femmes, tandis qu'un tiers a fait appel à une AMP avec des résultats encourageants, et en accord avec les données de la littérature [9-11]. De plus, la moitié de femmes ayant eu recours à l'AMP a obtenu une grossesse. 9 % des patientes ont eu recours à la congélation des ovocytes avec un taux de grossesse satisfaisant associé à leur utilisation ultérieure (63 %). En tenant compte du fait qu'une bonne partie de la population interrogée (notamment les femmes recrutées dans le panel d'Ipsos) est trop âgée pour avoir pu bénéficier d'une technique de congélation ovocytaire, qui est relativement récente, nous pouvons conclure que la congélation ovocytaire fait désormais partie de l'arsenal de prise en charge courante des femmes souffrant d'endométriose.

Le diagnostic et le suivi sont principalement réalisés par les gynécologues. Une

femme sur 25 a bénéficié d'un diagnostic affirmé par leur médecin généraliste, et une femme sur 20 est suivie par lui. Ces données interpellent au moment où la place du médecin généraliste est centrale dans la stratégie nationale contre l'endométriose lancée en 2021 par le ministère de la Santé [12], et démontre qu'un travail d'information et de formation sur l'endométriose destiné non seulement aux gynécologues-obstétriciens mais aussi aux médecins généralistes est indispensable pour atteindre cet objectif [13].

Le fait que le diagnostic d'endométriose soit affirmé par une chirurgie dans 50 % des cas interpelle, car le diagnostic est actuellement réalisable par l'imagerie dans la grande majorité des cas [4]. Une explication pourrait être liée au fait que le diagnostic chez les femmes recrutées via le panel d'Ipsos a été souvent affirmé deux décennies auparavant, quand les performances de l'imagerie et la formation des radiologues étaient inférieures à celles d'aujourd'hui et qu'une chirurgie de diagnostic était plus couramment réalisée.

L'impact négatif de l'endométriose sur la qualité de vie des femmes, leur vie de couple et professionnelle, est bien souligné dans les réponses aux questions spécifiques adressées aux patientes et à leurs conjoints. Ces données sont en accord avec des publications précédentes dont le but était l'évaluation de la qualité de vie des patientes souffrant d'endométriose [14].

Les réponses des conjoints sont illustratives pour la complexité de la vie de couple en présence de l'endométriose [15]. La communication à l'intérieur du couple est difficile dans un cas sur 5, et les sentiments de culpabilité réciproque sont fréquents, avec un risque non négligeable de séparation. Il faut néanmoins noter que la possibilité de la séparation est envisagée 3 fois plus souvent par les femmes malades que par leurs conjoints, ce qui suggère que les

conjointes sont concernés par la maladie de leur compagne et composent leur vie de couple avec leur maladie. Bien que la prise en charge psychologique des patientes soit régulièrement proposée, il est pertinent de penser à la proposer également à certains conjoints [16].

Les réponses des sujets de l'échantillon représentatif de la population générale montrent que la moitié des Français (es) pense connaître la maladie, mais les réponses aux questions détaillées montrent que cette connaissance, obtenue généralement *via* les médias ou l'entourage, est très limitée. 4 Français sur 5 pensent que l'endométriose est une maladie grave, bien qu'en réalité, dans un nombre élevé de cas, l'endométriose se présente sous des formes peu sévères ou peu symptomatiques [4].

En conclusion, l'enquête EndoVie apporte des informations intéressantes sur le parcours et le vécu des femmes atteintes d'endométriose et de leurs conjoints, et sur leur cohabitation avec cette maladie. Ces données sont utiles dans l'élaboration des mesures contenues dans le plan de stratégie nationale contre l'endométriose, notamment ceux précisant le parcours de soins des patientes et l'implication des différents professionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. GUO SW, WANG Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest*, 2006;62:121-130.
2. SCIOSCIA M, ROMAN H, SOMIGLIANA E *et al*. Increasing number of menstruations in recent generations may contribute to the development of endometriosis: an evolutionary view from a critical analysis of National Health data. *Hum Reprod*, 2019;34:2549-2550.
3. NNOAHAM KE, HUMMELSHOJ L, WEBSTER P *et al.*; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*, 2011;96:366-373.e8.
4. COLLINET P, FRITEL X, REVEL-DELHOM C *et al*. Prise en charge de l'endométriose: recommandations pour la pratique clinique CNGOF-HAS (texte court) [Management of endometriosis: CNGOF-HAS practice guidelines (short version)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:144-155.
5. <https://www.ipsos.com/fr-fr/vivre-avec-lendometriose-plus-de-1-550-femmes-en-parlent>
6. VAN DER ZANDEN M, DE KOK L, NELEN WLDM *et al*. Strengths and weaknesses in the diagnostic process of endometriosis from the patients' perspective: a focus group study. *Diagnosis (Berl)*. 2021;8: 333-339.
7. STOCHINO-LOI E, MILLOCHAU JC, ANGIONI S *et al*. Relationship between Patient Age and Disease Features in a Prospective Cohort of 1560 Women Affected by Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020;27:1158-1166.
8. VERCELLINI P, BUGGIO L, BERLANDA N *et al*. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1552-1571.e2.
9. MAIGNIEN C, SANTULLI P, MARCELLIN L *et al*. Infertility in women with bowel endometriosis: first-line assisted reproductive technology results in satisfactory cumulative live-birth rates. *Fertil Steril*, 2021;115:692-701.
10. ROMAN H, CHANAVAZ-LACHERAY I, BALLESTER M *et al*. High postoperative fertility rate following surgical management of colorectal endometriosis. *Hum Reprod*, 2018;33:1669-1676.
11. HORTON J, STERRENBURG M, LANE S *et al*. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2019;25:592-632.
12. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/210312_-_cp_-_lancement_mission_strategie_nationale_contre_l_endometriose_-_12_mars_2021.pdf
13. QUIBEL A, PUSCASIU L, MARPEAU L *et al*. Les médecins traitants devant le défi du dépistage et de la prise en charge de l'endométriose : résultats d'une enquête [General practitioners and the challenge of endometriosis screening and care: results of a survey]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:372-380.
14. WANG Y, LI B, ZHOU Y *et al*. Does Endometriosis Disturb Mental Health and Quality of Life? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest*, 2021:1-21.
15. AMERATUNGA D, FLEMMING T, ANGSTETRA D *et al*. Exploring the impact of endometriosis on partners. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017;43:1048-1053.
16. CULLEY L, LAW C, HUDSON N *et al*. A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners. *Hum Reprod*, 2017;32:1667-1673.

H. Roman a été rémunéré par Olympus, Ethicon, Gedeon Richter, Karl Storz, Plasma Surgical Ltd, EndoDiag, Braun, pour participation aux webinars, masterclasses ou à la recherche clinique.

G. Giraudet a été rémunérée par Olympus, Coloplast, Boston Surgical, Applied, Gedeon Richter, pour participation à des webinars, symposium, congrès et workshops.

E. Indersie et Y. Candau ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

J.-P. Estrade a été rémunéré par Olympus, Ethicon, Gedeon Richter, EndoDiag, Peters Surgical, Besins pour participation aux webinars, masterclasses ou à la recherche clinique. P. Santulli a été rémunéré par Ferring, Gedeon Richter, MSD, Besins, pour participation aux webinars, masterclasses ou à la recherche.

Endocrinologie

Tout sur l'insuffisance ovarienne

RÉSUMÉ : Le terme d'insuffisance ovarienne est un terme vague. Il englobe, d'une part, l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) définie par une aménorrhée ou une spanioménorrhée de plus de 4 mois avec un taux de FSH ≥ 25 UI/L avant l'âge de 40 ans et, d'autre part, la diminution de la réserve ovarienne (DOR) dont le diagnostic est établi chez des femmes ayant des cycles réguliers, un taux de FSH légèrement élevé, inférieur à 15 UI/L, avec un taux d'AMH bas et un compte folliculaire antral diminué.

Les étiologies des IOP sont toxiques, auto-immunes ou génétiques. Une mutation d'un gène peut être identifiée à ce jour dans 30 à 40 % des cas d'IOP. Les étiologies de DOR sont beaucoup moins connues. Le pronostic de fertilité est très différent entre l'IOP et la DOR. La fertilité naturelle des IOP est faible, de l'ordre de 4 à 6 %. À l'inverse, la fertilité des femmes avec une DOR est de l'ordre de 30 % en cumulatif en 3 ans, pour une femme d'âge < 35 ans. Il est donc important de distinguer les IOP des DOR.



S. CHRISTIN-MAITRE

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la reproduction, Centre des maladies endocriniennes rares, de la croissance et du développement (CMERCD), Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, PARIS.

Le nombre de couples consultant pour infertilité a augmenté ces dernières années puisqu'il atteint à l'heure actuelle, en France, environ 1 couple sur 8 [1]. Les deux principales causes d'infertilité féminine sont l'anoovulation et la diminution de la réserve ovarienne. Beaucoup de patientes et de médecins ont tendance à confondre la diminution de la réserve ovarienne (DOR pour *diminished ovarian reserve*) et l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Comment distinguer ces deux pathologies (**tableau I**) ? Quelles étiologies faut-il rechercher en cas d'IOP ou de DOR (**tableau II**) ? Le pronostic de fertilité d'une femme avec une DOR étant beaucoup plus élevé que celui d'une

femme avec IOP, il est important de poser le bon diagnostic pour chaque patiente.

Définition de l'insuffisance ovarienne : IOP versus DOR

>>> La définition de l'IOP est assez bien établie. Selon la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE), le diagnostic est établi chez une femme avec une aménorrhée primaire ou secondaire ou une spanioménorrhée de plus de 4 mois chez une femme âgée de moins de 40 ans, avec un taux de FSH ≥ 25 UI/L [2]. Le taux d'estradiol est bas, ce qui est la cause de l'aménorrhée. Dans la majorité des cas, l'IOP est due à une

	IOP	DOR
Prévalence	2-4 % des femmes	15 % des femmes
Étiologies identifiées	30 à 40 % des cas	Moins de 5 % des cas
Fertilité	<ul style="list-style-type: none"> ● Naturelle 4 à 6 % des cas ● FIV avec don d'ovocytes 40-50 % des cas 	15-30 % des cas

Tableau I : Les différences entre IOP et DOR.

Interrogatoire	<ul style="list-style-type: none"> ● ATCD de chimiothérapie, de radiothérapie, de chirurgie, d'endométriose ● ATCD de retard mental chez les garçons de la famille ● ATCD de pathologies auto-immunes personnelles et/ou familiales (diabète de type 1, hyper- ou hypothyroïdies, insuffisance surrénalienne, vitiligo, lupus, maladie cœliaque...)
Bilan auto-immun	<ul style="list-style-type: none"> ● TSH, anticorps anti-TPO ● Anticorps anti-surrénaux (anti-21-hydroxylase)
Bilan génétique	<ul style="list-style-type: none"> ● Caryotype ● Recherche de prémutation <i>FMR1</i> ● Panel de gènes IOP (dans un laboratoire de référence)
Si bilan génétique négatif	<ul style="list-style-type: none"> ● Analyse du génome entier dans le cadre du Programme France médecine génomique [11] après passage en RCP nationale

Tableau II : Bilan étiologique à réaliser devant une IOP. ATCD : antécédent.

diminution “trop rapide” du nombre de follicules ovariens. Ainsi, le dosage plasmatique d'AMH est bas, voire nul. Il existe une exception, celle des IOP d'origine auto-immune pour lesquelles l'AMH peut être normale et où il existe une accumulation de petits follicules. À l'échographie, le nombre de follicules visibles est le plus souvent bas. Dans certains cas, il peut cependant exister des follicules visibles en raison de la fluctuation de l'IOP.

Un diagnostic différentiel de l'IOP, chez une femme en aménorrhée avec une AMH basse, est celui d'une aménorrhée hypothalamo-hypophysaire. Dans ce cas, l'estradiol est bas mais la FSH est anormalement normale, entre 2 et 8 UI/L [3]. L'AMH est basse car l'insuffisance gonadotrope diminue d'environ 30 % le taux plasmatique d'AMH. En cas de déficit gonadotrope, il est souhaitable de mesurer la prolactine à la recherche d'une hyperprolactinémie et de demander une IRM hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire. Après exclusion d'une étiologie organique, une origine fonctionnelle du déficit gonadotrope, le plus souvent en lien avec un bilan énergétique négatif, peut être retenue.

>>> La définition de la DOR se fait chez une femme avec des cycles réguliers consultant pour une infertilité. Les cycles sont réguliers et la FSH est légèrement élevée, le plus souvent inférieure à 20 UI/L [4]. En cas de DOR, le plus souvent, l'AMH est abaissée et, à l'échographie, le compte de follicules antraux (CFA) est diminué (< 10). Cependant, un taux isolé d'AMH ne peut définir une baisse de réserve, surtout si le dosage a été réalisé sous pilule car la prise d'estroprogestatifs minimise d'environ 30 % le taux d'AMH.

Il est important d'avoir en tête qu'il n'existe pas de définition internationale de la baisse de réserve. Dans certains cas, la définition se fait chez des patientes avec une mauvaise réponse lors de la stimulation ovarienne. Les critères de Bologne ont pour but d'établir le diagnostic de mauvaise réponse. Il faut avoir au moins deux des trois critères suivants :
 – l'âge supérieur à 39 ans ;
 – un antécédent de mauvaise réponse lors de la stimulation utilisant un protocole conventionnel (> 149 unités de FSH par jour) avec obtention de moins de 3 ovocytes ;
 – une anomalie des critères évaluant la réserve ovarienne qui sont un CFA < 5 sur l'échographie, un taux d'AMH compris entre 0,5 et 1 ng/mL, un taux de FSH > 10 UI/L entre J2 et J4 du cycle [5].

■ Prévalence

L'IOP est une pathologie relativement rare. Selon une récente étude suédoise, la prévalence est de 2 % des femmes avant l'âge de 40 ans [6]. Elle survient chez 1/1 000 femmes avant 30 ans et 1/10 000 avant l'âge de 20 ans. Cette prévalence est stable depuis plusieurs dizaines d'années.

La DOR est plus fréquente, elle toucherait plus de 10 % des femmes après l'âge de 35 ans. Une étude américaine incluant 181 536 cycles a rapporté une augmentation de la prévalence des DOR entre 2004 et 2011. Ce pourcentage est passé de 19 à 26 % des femmes prises en charge dans des centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) [7]. Il existe des biais dans cette étude puisqu'il s'agit de femmes prises en charge en AMP. Les explications potentielles de l'augmentation de la DOR sont, d'une part, un âge plus avancé de l'âge des grossesses et, d'autre part, le fait que le bilan de réserve soit réalisé plus précocement et surtout que la prise en charge en AMP soit probablement plus précoce aux États-Unis ces dernières années.

■ Les étiologies

>>> **Les étiologies des IOP** sont identifiées à ce jour dans environ 30 à 40 % des cas. Dans cette étude suédoise récente, parmi les 2 % d'IOP, les étiologies sont respectivement iatrogènes dans 0,2 % des cas et idiopathiques dans 1,8 % des cas [6]. Une chimiothérapie, surtout avec des agents alkylants et/ou une radiothérapie, peuvent être à l'origine d'une IOP [8]. La chimiothérapie peut induire une perte folliculaire accélérée, en particulier par un effet de *burn-out* des follicules. De même, une chirurgie pelvienne, en particulier lorsqu'elle est réalisée pour des endométrions bilatéraux, peut induire une IOP.

>>> Parmi les autres étiologies, il faut reconnaître les **étiologies auto-immunes**. Le diagnostic est essentiellement établi

Endocrinologie

devant l'association, chez la patiente ou certains membres de sa famille, d'autres pathologies auto-immunes comme l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, le diabète de type 1, le vitiligo, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie cœliaque ou la maladie de Biermer. Le seul dosage qui peut orienter vers une origine auto-immune est celui des anticorps anti-surrénaux ou anti-21-hydroxylase [2]. Le dosage des anticorps anti-ovaire n'est pas fiable pour affirmer l'origine auto-immune.

>>> **Les étiologies génétiques** d'IOP comprennent des anomalies du nombre ou de la structure du chromosome X. Dans le syndrome de Turner (ST), il existe une délétion totale ou partielle d'un chromosome X. Ce syndrome atteint 1/2 500 nouveau-nés à la naissance. Cliniquement, la patiente est souvent de petite taille. Il est important de savoir que, si le diagnostic de ST est en moyenne établi en France à l'âge de 8 ans, il n'est pas toujours établi pendant l'enfance. En effet, il peut être réalisé devant des fausses couches à répétition voire une IOP, avant l'âge de 40 ans. Le caryotype, après avoir recueilli un consentement, est donc le premier examen à demander devant une IOP. En dehors du syndrome de Turner, le caryotype peut révéler une délétion terminale du bras long du chromosome X ou une translocation entre le chromosome X et les autosomes.

Une deuxième étiologie génétique d'IOP est la prémutation du gène *FMR1* (pour *fragile mental retardation 1*). Ce gène est impliqué dans le syndrome de l'X fragile, une étiologie fréquente de retard mental d'origine génétique chez le garçon. Un enfant malade est muté, c'est-à-dire qu'il possède un nombre de triplets CGG situés en amont du gène > 200. La normale est d'avoir moins de 50 triplets. Entre 55 et 199 triplets, on parle de prémutation *FMR1*. En cas de prémutation, le risque d'IOP représente 10 fois celui de la population générale. En cas de prémutation avérée de ce gène, la patiente doit être adressée à une équipe de géné-

tique clinique pour un conseil génétique approprié et une enquête familiale [9]. En effet, la prémutation peut passer à l'état de mutation complète aux générations suivantes et cela entraîne, chez les garçons, un syndrome de l'X fragile avec un nombre de triplets CGG > 200. Ces dernières années, de très nombreux gènes candidats ont été identifiés dans des cas d'IOP [10]. Dans de rares cas, il existe des signes cliniques associés à l'IOP, comme une surdité dans le cadre d'un syndrome de Perrault, une anomalie des paupières dans le cadre d'un blépharophimosis appelé BPES (*blepharophimosis ptosis epicanthus syndrome*). Cependant, dans la majorité des cas, il n'y a pas de signes associés à l'IOP : il s'agit d'une IOP sporadique.

À ce jour, il existe plus de 70 gènes d'IOP [10]. Beaucoup de gènes ont été identifiés au sein d'une seule famille. On distingue 4 grandes catégories de gènes impliqués dans les IOP :

- les gènes impliqués dans le développement de l'ovaire ou dans le développement très précoce du capital folliculaire. Le gène *SF1/NR5A1*, par exemple, est aussi impliqué dans le développement de la surrénale. Le pronostic de la fertilité est en général peu favorable si le défaut moléculaire est complet ;

POINTS FORTS

- L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est présente chez 4 % des femmes avant l'âge de 40 ans.
- La diminution de la réserve ovarienne (DOR) est présente chez environ 15 % des femmes.
- Une femme avec une IOP doit bénéficier d'un bilan génétique au sein d'un centre de référence de maladies rares, avec au minimum un caryotype, une recherche de prémutation *FMR1* et un panel de gènes dédié à l'IOP.
- En cas d'IOP, une stimulation ovarienne n'est pas utile. La prise en charge en fécondation *in vitro* avec don d'ovocyte semble la meilleure option pour le désir de fertilité.
- Le pronostic de fertilité des femmes avec une DOR dépend de l'âge et du taux d'AMH.

- les gènes de réparation de l'ADN et de méiose, qui sont les plus fréquents. Le pronostic de fertilité est le plus souvent très défavorable ;

- les gènes impliqués dans la croissance folliculaire, codant notamment pour des récepteurs hormonaux comme le récepteur de la FSH ou pour des facteurs de croissance ovocytaire comme *GDF9* et *BMP15* ;

- les gènes impliqués dans l'atrésie folliculaire.

À l'heure actuelle, une analyse de plusieurs gènes peut se faire de manière concomitante par la technique de *next generation sequencing* (NGS). Ces analyses sont réalisées dans des laboratoires de référence. Si toutes les analyses génétiques sont négatives, il est possible, depuis 2019, de proposer aux patientes une analyse de leur génome entier [11]. En effet, le dossier peut être présenté au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale. Si le dossier est accepté, une étude complète du génome peut être réalisée dans le cadre du "Plan France médecine génomique". Les analyses en trio – c'est-à-dire de la patiente, de son père et de sa mère – sont réalisées au sein de deux plateformes en France, l'une située au nord (Sequoia), l'autre située au sud (Auragen). Une prise

en charge dans un centre de maladies rares incluant les IOP est souhaitable, à la fois pour réaliser le bilan étiologique, effectuer le bilan du retentissement cardiovasculaire et osseux, et aider sur le plan psychologique. Un protocole national de prise en charge et de suivi (PNDS) des IOP vient d'être publié sur le site de la Haute Autorité de santé. Il est souhaitable que les patientes avec une IOP soient prises en charge dans un centre de maladies rares prenant en charge les IOP (filière FIREENDO, CMERCD).

>>> Les étiologies des DOR sont beaucoup moins bien élucidées. Les étiologies reconnues sont un âge avancé, un antécédent de chirurgie et l'endométriase [12], même en l'absence de chirurgie. Il est possible que des toxiques et/ou des perturbateurs endocriniens induisent une baisse de la réserve ovarienne. Cette hypothèse pourrait en partie expliquer l'augmentation de la prévalence des DOR au cours de ces dernières années. La prémutation *FMR1* a été reconnue parmi les causes génétiques, mais les études récentes ne confirment pas l'implication de ce gène. De rares cas de mutations de *GDF9*, *BRCA1*, *BRCA2* et plus récemment de *NR5A1* ont été rapportés [13]. Il existe donc à ce jour des étiologies communes entre certains cas d'IOP et certaines DOR mais le bilan génétique n'est pas systématique dans les DOR à ce jour.

■ Pronostic de fertilité

En cas d'IOP, le pourcentage de grossesse naturelle est d'environ 4 à 6 % des cas. En cas de syndrome de Turner, le pourcentage de grossesse naturelle est d'environ 7 % selon une étude incluant 380 femmes avec ST [14]. Les facteurs de bon pronostic de fertilité chez une femme avec ST sont un caryotype de type mosaïque 45X, 46XX ainsi qu'un âge de diagnostic de ST réalisé après l'âge de 20 ans. La raison est probablement liée à la présence d'un phénotype moins sévère si le diagnostic de ST est établi à l'âge adulte. En cas de ST, il est

important de connaître les recommandations de prise en charge d'une femme souhaitant une grossesse. En effet, un bilan cardiovasculaire, avec une échographie cardiaque (voire une IRM cardiaque) à la recherche d'une dilatation aortique datant de moins de 2 ans, est nécessaire avant l'autorisation d'une grossesse. Un diamètre aortique trop élevé peut être une contre-indication à la grossesse chez une femme porteuse d'un ST [15]. Une RCP Turner et grossesse a lieu tous les trimestres à l'hôpital Saint-Antoine, à Paris.

Lorsqu'une femme avec une IOP souhaite une grossesse, la technique de fécondation *in vitro* avec un don d'ovocytes représente la prise en charge la plus performante, avec un pourcentage de succès situé aux alentours de 50 %. Un traitement hormonal substitutif non contraceptif peut être prescrit en cas de désir de grossesse. En cas d'IOP, il n'y a pas d'indication à un traitement immunosuppresseur. De plus, les stimulations ovariennes ne sont pas recommandées puisque le taux de FSH est déjà élevé de manière endogène. Une étude randomisée contre placebo a montré que la DHEA n'était pas efficace sur la taille folliculaire en cas d'IOP lors d'un traitement d'une durée de 18 semaines [16].

Quelques études récentes ont rapporté des cas de grossesse après activation de fragments ovariens *in vitro* [17]. Des molécules induisant une maturation des premiers stades de la folliculogénèse, comme des stimulateurs de la voie Akt, ont été utilisées. Certaines équipes aux États-Unis ou en Belgique travaillent sur la mise au point d'ovaires artificiels [18]. Une autre piste est l'utilisation de cellules souches pour obtenir des ovocytes.

En cas de DOR, le pronostic de fertilité est nettement plus élevé qu'en cas d'IOP

En effet, en cumulatif sur 3 ans, le taux de grossesse est d'environ 20 à 30 %. Une

très récente étude rétrospective a été réalisée sur une grande cohorte de patientes avec DOR, avec un total de 34 540 cycles. Elle a évalué le risque cumulatif de grossesse en fonction de l'âge de la femme et de son taux d'AMH [19]. Toutes les femmes de l'étude avaient un taux d'AMH < 1 ng/mL. Pour une femme de moins de 35 ans, ce pourcentage cumulatif de grossesse est de 30 % avec un taux d'AMH à 0,2 ng/mL et de 40 % avec un taux d'AMH à 1 ng/mL. Si la femme a entre 38 et 40 ans, les pourcentages de grossesse pour les mêmes taux d'AMH sont de 13 % et 20 %, respectivement. Si la femme a entre 41 et 42 ans, toujours avec les mêmes taux d'AMH, les pourcentages de grossesse sont respectivement de 5 % et 8 %. L'âge a donc un impact majeur sur la baisse de la réserve ovarienne.

Pour la prise en charge de la fertilité des mauvaises répondeuses, une classification a été proposée, appelée classification POSEIDON (*Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*). Comme indiqué sur la **figure 1**, il existe 4 groupes en fonction de l'âge de la femme et de la sévérité de la mauvaise réponse [20]. Plusieurs types de prise en charge avec des protocoles différents ont été proposés en fonction du stade POSEIDON. Dans le groupe 3, il semble exister une baisse de la réserve avec une bonne qualité ovocytaire. Dans le groupe 4, il existe une baisse de la réserve avec une mauvaise qualité ovocytaire. Quelques études ont testé l'intérêt d'un traitement par DHEA : à ce jour, il n'existe pas de preuve dans une étude randomisée contre placebo de l'efficacité de ce traitement sur la fertilité en cas de DOR.

Des études sont en cours concernant, dans les DOR, le vieillissement ovocytaire qui serait en lien avec une baisse du nombre de mitochondries. Des études avec des transferts de cytoplasme sont à l'étude. La difficulté majeure à l'heure actuelle reste l'absence de marqueur fiable de la qualité ovocytaire.

Endocrinologie

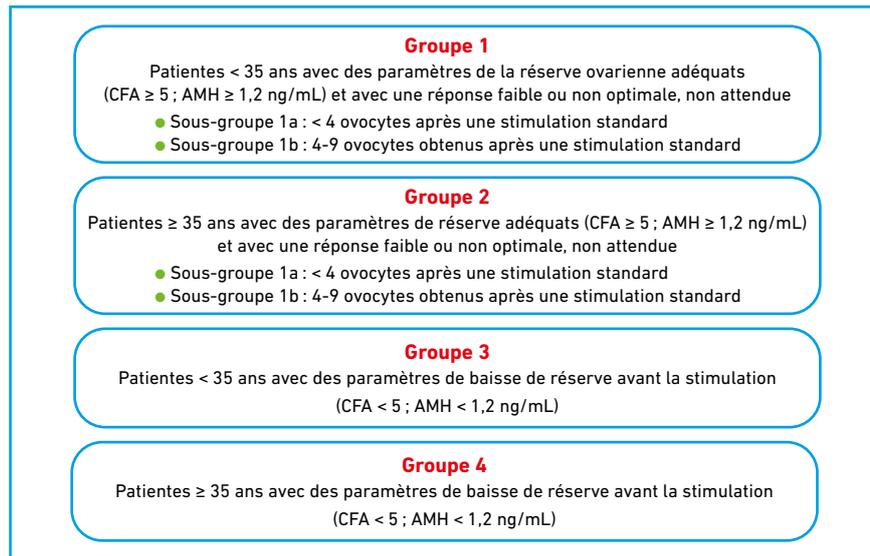


Fig. 1 : Classification POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) [18].

Conclusion

Il est nécessaire de distinguer une DOR chez une femme ayant des cycles réguliers et une FSH légèrement élevée de l'IOP qui est présente chez une femme en aménorrhée ou avec une spanioménorrhée, et un taux de FSH supérieur à 25 UI/L. À l'heure actuelle, il n'est pas possible de savoir si la DOR correspond au stade précoce d'une IOP car il n'existe pas d'étude longitudinale pour le démontrer. Pour affirmer le diagnostic de DOR, un dosage d'AMH isolé n'est pas informatif. Il est important de rappeler que, chez une femme avec des cycles réguliers le taux plasmatique d'AMH n'est pas corrélé à la fertilité naturelle. Concernant la probabilité de grossesse, il est possible d'être beaucoup plus rassurant chez une femme en cas de DOR qu'en cas d'IOP.

BIBLIOGRAPHIE

- <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilité>
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; WEBBER L, DAVIES M, ANDERSON R. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 2016;31:926-937.
- BOSCH E, ALVIGGI C, LISPI M *et al.* Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum Reprod*, 2021;36:1469-1480.
- PASTORE LM, CHRISTIANSON MS, STELLING J *et al.* Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR and FOR J. *Assist Reprod Genet*, 2018;35:17-23.
- FERRARETTI AP, LA MARCA A, FAUSER BCJM *et al.* ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum reprod*, 2011;26:1616-1624.
- LAGERGREN K, HAMMAR M, NEDSTRAND E *et al.* The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health*, 2018;18:175.
- DEVINE K, MUMFORD SL, WU M *et al.* Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril*, 2015;104:612-619.e3.
- MORGAN S, ANDERSON RA, GOURLEY C *et al.* How do chemotherapeutic agents damage the ovaries? *Hum Reprod Update*, 2012;18:525-535.
- QIN Y, JIAO X, SIMPSON JL *et al.* Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Human Reprod Update*, 2015;21:787-808.
- HUHTANIEMI I, OVATTA O, LA MARCA A *et al.* Advances in the Molecular Pathophysiology, Genetics, and Treatment of Primary Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab*, 2018;29:400-419.
- <https://pfmtg2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/insuffisance-ovarienne-primitive/>
- CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B *et al.* Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*, 2019;15:666-682.
- JAILLARD S, BELL K, AKLOUL L *et al.* New insights into the genetic basis of premature ovarian insufficiency: Novel causative variants and candidate genes revealed by genomic sequencing. *Maturitas*, 2020;141:9-19.
- BERNARD V, DONADILLE B, ZENATY D *et al.* Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst women with Turner syndrome. *Hum Reprod*, 2016;31:782-788.
- DONADILLE B, BERNARD V, CHRISTIN-MAITRE S. How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019;181:100-107.
- YEUNG TW, LI RH, LEE VC *et al.* A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:380-388.
- ZHAI J, YAO G, DONG F *et al.* In vitro activation of follicles and fresh tissue auto-transplantation in primary ovarian insufficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101:4405-4412.
- HENNING NFC, JAKUS AE, LARONDA MM. Building organs using tissue-specific microenvironments: perspective from a bioprosthetic ovary. *Trends Biotechnol*, 2021;39:824-837.
- TAL R, SEIFER DB, TAL R *et al.* AMH highly correlates with cumulative live birth rate in women with diminished ovarian reserve independent of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021;dgab168 [online ahead of print].
- HUM Aidan P, LA MARCA A, ALVIGGI C *et al.* Future perspectives of Poseidon stratification for clinical practice and research. *Front Endocrinol*, 2019; 10:439.

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

Obstétrique

Dépistage de la prééclampsie au 1^{er} trimestre

RÉSUMÉ: L'intérêt d'un dépistage précoce de la prééclampsie, en fin de premier trimestre de grossesse, serait de proposer aux femmes à haut risque une surveillance adaptée de leur grossesse et des stratégies préventives (aspirine) pour diminuer l'incidence de la prééclampsie ainsi que la morbidité maternelle, fœtale et néonatale associée à la prééclampsie.

Ce type de politique de dépistage précoce ne doit pas s'assortir d'une augmentation de la consommation de soins, de risques iatrogènes, de coûts et d'impact psychologique, notamment chez les patientes considérées à risque mais ne développant pas de prééclampsie (faux positifs du dépistage). Or, la valeur prédictive positive des algorithmes de dépistage disponibles est faible et leur validité externe reste à démontrer sur la population française. Le test de dépistage précoce de la prééclampsie entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée n'est donc pas recommandé à ce jour en population générale par le CNGOF.

Des études sont encore nécessaires pour valider une politique de dépistage précoce de la prééclampsie associée à une prévention par aspirine : c'est l'objectif de l'étude nationale RANSPRE.



E. LECARPENTIER

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Centre Hospitalier Intercommunal
de CRÉTEIL ;
Univ Paris Est CRÉTEIL ;
Inserm, IMRB U955 I-BIOT, CRÉTEIL.

La prééclampsie est une pathologie spécifique de la grossesse, secondaire à une dysfonction placentaire et définie classiquement par l'association d'une hypertension artérielle maternelle (pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg) et d'une protéinurie *de novo* (≥ 300 mg/24 h ou rapport protéinurie/créatininurie ≥ 30 mg/mmol ou $\geq 0,3$ mg/mg) après 20 semaines d'aménorrhée [1]. En l'absence de protéinurie significative, le diagnostic de prééclampsie peut être retenu après 20 semaines d'aménorrhée (SA) en cas d'hypertension artérielle associée à des manifestations neurologiques aiguës (céphalées, troubles visuels, crise d'éclampsie), ou un œdème aigu du poumon, ou une thrombopénie (plaquettes $< 100\,000, 10^9/L$), ou une hypertransaminasémie (ASAT/ALAT $> 2N$), ou une insuffisance rénale aiguë (doublement du taux de créatininémie ou créatininémie > 96 $\mu\text{mol/L}$ ou $> 1,1$ mg/dL) [2].

La sévérité de cette pathologie est liée aux complications maternelles (HELLP syndrome, hématome rétroplacentaire, éclampsie, accident vasculaire cérébral, œdème pulmonaire, décès), fœtales (mort fœtale *in utero*, retard de croissance *in utero*) et néonatales (prématurité, mortalité néonatale) associées. Cette pathologie est une cause importante de prématurité induite et de morbi-mortalité materno-fœtale. Pour l'heure, en dehors de la naissance, il n'existe pas de traitement curatif de la prééclampsie en cours de grossesse. La prise en charge des patientes prééclamptiques, à risque de prééclampsie ou suspectes de prééclampsie est une préoccupation quotidienne des équipes obstétricales. L'enquête périnatale française rapporte qu'en 2010, 2,1 % des grossesses ont été compliquées de prééclampsie [3].

Le dépistage précoce, en fin de premier trimestre de grossesse des patientes à risque de développer une prééclampsie, permettrait la mise en place d'une

I Obstétrique

surveillance adaptée de la grossesse et de stratégies préventives pour diminuer l'incidence de la pathologie, la seule prévention pharmacologique actuellement disponible étant l'aspirine à dose antiagrégante débutée avant 16 SA [4, 5].

L'identification au premier trimestre de grossesse des patientes auxquelles proposer une prévention de la prééclampsie par aspirine reste l'objet de controverses. D'après la méta-analyse sur données individuelles de Askie *et al.* [6], les recommandations du Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) et de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA), le syndrome des antiphospholipides mis à part, l'aspirine en prévention de la prééclampsie est indiquée seulement pour les patientes ayant un antécédent de prééclampsie [7, 8]. D'autres sociétés savantes étrangères, en particulier aux États-Unis (ACOG et USPSTF), au Royaume-Uni (NICE), en Australie (RANZCOG) ou au Canada (SOGC), proposent des recommandations beaucoup plus larges, notamment chez les patientes avec au moins un facteur de risque majeur (HTA chronique, néphropathie chronique, diabète préexistant à la grossesse) ou au moins deux facteurs de risque modérés (première grossesse, âge > 40 ans, IMC > 35, grossesse multiple). Les recommandations de l'ACOG ou du NICE conduiraient à proposer tous les ans une prévention par aspirine en cours de grossesse à 1 200 000 femmes enceintes aux États-Unis, 240 000 en France et 5 400 000 en Chine [4].

Les effets secondaires maternels et fœtaux de l'aspirine en prise continue à doses antiagrégantes pendant la grossesse sont certes rares mais il paraît raisonnable d'ajuster ce type de stratégie. C'est dans ce sens que la Fetal Medicine Foundation (FMF) de Londres a mis au point un algorithme bayésien de prédiction précoce de la prééclampsie qui combine les différentes informations cliniques biophysiques et biologiques des patientes. Cet algorithme est désormais

disponible en France, nous analyserons ses performances prédictives mais également son apport potentiel dans le cadre d'une stratégie combinée de prédiction et de prévention précoce depuis les résultats de l'étude ASPRE [9].

Prédiction de la prééclampsie au 1^{er} trimestre de grossesse – algorithme de la FMF

L'étude princeps pour la prédiction précoce de la prééclampsie en population à bas risque à l'aide du dosage de PIGF est celle de Poon *et al.* en 2009 [10]. Il s'agit d'une étude cas-témoins nichée de 627 patientes à partir d'une cohorte prospective de 7 797 grossesses monofœtales, chez lesquelles le dosage du PIGF a été réalisé au premier trimestre entre 11 et 13 SA dans le sérum maternel (quantitative ELISA technique, Quantikine Human PIGF Immunoassay, R&D® systems Europe Ltd). L'incidence de la prééclampsie était dans cette population de 2 %. Le dosage du PIGF était de 0,98 MoM (33,7 pg/mL) dans le groupe contrôle (n = 418), de 0,95 MoM (29,2 pg/mL) dans le groupe hypertension artérielle gestationnelle (n = 82) et celui-ci était diminué dans le groupe prééclampsie (0,61 MoM, soit 25,8 pg/mL dans le groupe prééclampsie nécessitant un accouchement avant 34 SA [n = 29] et 0,83 MoM, soit 29,8 pg/mL dans le groupe prééclampsie tardive [n = 98]).

L'algorithme intégrant la pression artérielle moyenne, l'index de pulsatilité des artères utérines, le dosage du PIGF et de la PAPP-A au premier trimestre permet d'obtenir un taux de détection de 93,1 % pour la prééclampsie précoce avec un taux de faux positifs à 5 %. L'algorithme est disponible sur le site de la Fetal Medicine Foundation : <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/First>

Les paramètres indispensables au calcul du risque selon l'algorithme de la FMF sont :

- risque *a priori* (âge, taille, poids, origine ethnique de la mère, tabagisme, grossesse unique/multiple) ;
- antécédents médicaux : hypertension artérielle, diabète, lupus érythémateux ou syndrome des antiphospholipides ;
- parité et déroulement d'éventuelles grossesses précédentes ;
- antécédent de prééclampsie dans l'anamnèse personnelle ou familiale ;
- méthode de conception
- pression artérielle moyenne entre 11 et 14 SA ;
- index de pulsatilité des artères utérines (MoM) ;
- dosage du PIGF (MoM) entre 11 et 14 SA ;
- dosage de la PAPP-A (MoM) entre 11 et 14 SA si dosage du PIGF non disponible.

L'algorithme de la FMF ou "triple test" est le modèle le plus étudié à ce jour, notamment par l'équipe qui le développe et l'implémente [11]. Il a récemment fait l'objet d'une nouvelle étude sur une large population générale de 35 948 femmes enceintes, consolidant les premiers résultats de 2009 [12]. Dans cette étude, pour un taux de faux positifs de 10 %, le taux de prédiction du diagnostic de prééclampsie avant 37 SA par l'algorithme comprenant le dosage du PIGF (DELFLIA Xpress system, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Waltham, États-Unis) est de 75 % et le taux de prédiction de prééclampsie avec naissance avant 32 SA est de 85 %.

Dans leur étude princeps, Poon *et al.* ne précisait pas la valeur prédictive positive de leur algorithme. Sur les 7 797 patientes incluses, 476 avaient un test positif parmi lesquelles 32 ont développé une prééclampsie avant 34 SA (valeur prédictive positive 32/476 = 7 %) et 44 ont développé une prééclampsie après 34 SA (valeur prédictive positive 44/476 = 9 %). Parmi les patientes qui ont un test positif et chez lesquelles une surveillance accrue ou une thérapeutique préventive serait susceptible d'être proposée, moins d'une sur 10 développera une prééclampsie. Il reste discutable de proposer

un algorithme pour lequel le taux fixé de faux positifs (5 %, soit environ 40 000 grossesses par an) est supérieur à l'incidence de la pathologie que l'on cherche à prédire en population générale (2 %, soit environ 16 000 grossesses par an).

De plus, cette étude cas-témoins nichée au sein d'une cohorte contenait des biais potentiels, notamment dans la constitution du groupe témoin, susceptibles de conduire à une surestimation des performances de l'algorithme. En 2014, Oliveira *et al.* [13] ont montré la validité externe limitée de ces différents modèles de prédiction, remettant en cause l'application de ces tests en population générale. En effet, les performances des algorithmes étudiés dans une nouvelle population confirmaient une excellente valeur prédictive négative (99,6 [99-100]) mais étaient significativement moins bonnes que dans la population d'origine concernant la valeur prédictive positive (4,6 [2,8-7,3]).

La sensibilité du test proposé par Poon *et al.*, initialement annoncée à 95 %, s'est avérée n'être que de 60 % dans la population de 2 962 patientes testée par Oliveira *et al.* [13]. Cet écart pourrait s'expliquer par les différences de caractéristiques des populations étudiées, mais aussi par la difficulté en vie réelle de garantir des performances optimales des mesures Doppler des artères utérines au premier trimestre. Le déploiement dans la population d'un tel dépistage pose donc des questions de faisabilité, notamment en raison de la formation nécessaire des échographistes pour la standardisation de la mesure de la résistance utérine ainsi que le contrôle qualité de ces mesures.

Stratégie combinée de prédiction et de prévention précoce par aspirine – étude ASPRE

L'essai randomisé multicentrique (Royaume-Uni, Espagne, Italie, Belgique, Grèce, Israël) contrôlé en double aveugle

POINT FORT

- Le test de dépistage précoce de la prééclampsie entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée n'est pas recommandé à ce jour en population générale par le CNGOF.

ASPRE a évalué le bénéfice d'un traitement par aspirine *versus* placebo en prévention de la prééclampsie chez des patientes considérées à risque élevé, sur la base d'un dépistage combiné au premier trimestre par l'algorithme de la FMF [9]. Les patientes considérées à haut risque ont été randomisées dans un bras aspirine (150 mg par jour) ou un bras placebo. Le traitement était débuté au premier trimestre (entre 11 et 14 SA) et se poursuivait jusqu'à 36 SA. Le dépistage proposé à 26 941 femmes enceintes avec grossesse monofœtale a permis de sélectionner 2 641 patientes estimées à haut risque de prééclampsie. Le seuil de risque retenu était de 1/100, ce qui incluait environ 10 % des patientes. Parmi ceux-ci, 1 776 patientes ont été randomisées pour un traitement par aspirine ou placebo.

Cet essai a montré une réduction du taux de naissance avec prééclampsie avant 37 SA (critère d'évaluation principal), qui s'est produite chez 13/798 patients (1,6 %) dans le groupe aspirine *versus* 35/822 patients (4,3 %) dans le groupe placebo (OR : 0,38 ; IC95 % [0,20-0,74] ; $p = 0,004$), mais aucune réduction du taux global de prééclampsie. Aucune différence significative n'a été démontrée dans l'incidence de la prééclampsie après 37 semaines (OR : 0,95 ; IC95 % [0,57-1,57]). Une réduction non significative de la mortalité périnatale a été signalée (OR : 0,59 IC95 % [0,19-1,85]), l'essai n'avait cependant pas été conçu pour montrer une éventuelle différence de morbidité maternelle et périnatale sévère. D'après les analyses secondaires, le nombre de sujets à dépister en population basé sur l'algorithme au premier

trimestre de la FMF associé à la prise d'aspirine sur le même seuil de risque que l'étude ASPRE est de 250 pour éviter une prééclampsie avant 37 SA et de 143 pour éviter une prééclampsie sans limite de terme [11].

Dans l'étude ASPRE, la procédure de dépistage a dû être appliquée à près de 27 000 femmes pour obtenir une réduction de 23 cas de prééclampsie avec naissance avant 37 SA, sans effet démontré sur la santé des femmes et des enfants entre les groupes placebo et aspirine. L'étude ASPRE est importante mais ne constitue pas *stricto sensu* une démonstration de l'intérêt de mettre en place un dépistage précoce de la prééclampsie en population générale à l'aide de l'algorithme de la FMF. La réduction de l'incidence de la prééclampsie ne peut être considérée comme un résultat suffisant si cette réduction n'est pas associée à une amélioration démontrée de la santé de la mère et de l'enfant. Par ailleurs, l'impact de ce dépistage en termes de consommation de soins, de risques iatrogènes, d'impact psychologique et de coûts, notamment chez les patientes considérées à risque mais ne développant pas de prééclampsie (faux positifs du dépistage), n'a pas été évalué.

Le bénéfice clinique du dépistage de la prééclampsie au premier trimestre de grossesse n'a donc pas encore été validé en France. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant un groupe de femmes enceintes auxquelles la procédure de dépistage serait appliquée à un groupe de femmes sans dépistage. Seul ce type d'étude pourrait permettre d'évaluer l'intérêt réel d'une politique de dépis-

Obstétrique

tage en population générale : taux de survenue de prééclampsie et de complications maternelles et périnatales chez toutes les patientes, non seulement chez les femmes considérées comme à risque, mais aussi impact sur la santé maternelle et néonatale, en tenant compte des conséquences potentielles des faux positifs du dépistage.

C'est l'objectif de l'étude française RANSPRE financée par le programme hospitalier de recherche clinique. Cet essai prospectif prévoit d'inclure 14 500 patientes sans antécédent de prééclampsie, avec une grossesse monofœtale entre 11 et 14 SA, puis d'effectuer une randomisation avec 7 250 patientes bénéficiant d'un calcul de risque avec l'algorithme de la FMF et 7 250 patientes n'en bénéficiant pas. Dans le groupe bénéficiant du calcul de risque, la mise sous aspirine (150 mg/j) sera proposée aux patientes à haut risque (n = 725), les autres patientes (n = 6 525) auront une prise en charge de grossesse habituelle sans placebo. Un critère composite de morbidité périnatale sévère constituera le critère de jugement principal. Cette étude s'effectuera sur plusieurs centres dans différentes régions de France, permettant ainsi une bonne validité externe. Une évaluation médico-économique permettra une analyse coût-efficacité. Les résultats de cette étude constitueront des informations pertinentes pour le système de santé français qui guideront l'élaboration des politiques de prévention de la prééclampsie en population générale.

Conclusion

Le dépistage précoce de la prééclampsie fait l'objet de progrès constants mais son application à toute la population française, éventuellement couplée à une politique de prévention par aspirine,

nécessite encore d'importants travaux de validation tant sur le plan médical qu'économique. Si le test de dépistage précoce de la prééclampsie n'est pas recommandé à ce jour par le CNGOF, il est néanmoins intégré dans les pratiques d'un nombre croissant de maternités, le dosage du PlGF étant inscrit au référentiel des actes innovants hors nomenclature (K301; 37,80€) [14]. Cette tendance est encore facilitée par le fait que plusieurs fabricants proposent actuellement un dépistage précoce de la prééclampsie au premier trimestre de la grossesse à l'aide de l'algorithme de la FMF.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOL BWJ, ROBERTS CT, THANGARATINAM S *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet*, 2016;387: 999-1011.
2. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2019; 133:1.
3. Les_naissances_en_2010_et_leur_evo-
lution_depuis_2003.pdf [Internet].
[cité 6 sept 2021]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf
4. ATALLAH A, LECARPENTIER E, GOFFINET F *et al.* Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*, 2017;77: 1819-1831.
5. ROLNIK DL, NICOLAIDES KH, POON LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*, 2020;S0002-9378(20)30873-5.
6. ASKIE LM, DULEY L, HENDERSON-SMART DJ *et al.*; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2007; 369:1791-1798.
7. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Société française de médecine périnatale (SFMP), Société française de néonatalogie (SFNN). [Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008. Société française d'anesthésie et de réanimation. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société française de médecine périnatale. Société française de néonatalogie]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009;28:275-281.
8. MOUNIER-VEHIER C, AMAR J, BOIVIN JM *et al.* [Hypertension and pregnancy. Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology]. *Presse Med*, 2016;45(7-8 Pt 1):682-699.
9. ROLNIK DL, WRIGHT D, POON LC *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*, 2017;377:613-622.
10. POON LCY, KAMETAS NA, MAIZ N *et al.* First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*, 2009;53:812-818.
11. CHAEMSAITHONG P, SAHOTA DS, POON LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*, 2020;S0002-9378(20)30741-9.
12. O'GORMAN N, WRIGHT D, SYNGELAKI A *et al.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;214:103.e1-103.e12.
13. OLIVEIRA N, MAGDER LS, BLITZER MG *et al.* First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014;44:279-285.
14. DGOS. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>

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

Fertilité

Contre-indications et limites de l'AMP

RÉSUMÉ: Les limites cliniques ou biologiques pour la prise en charge des couples en assistance médicale à la procréation (AMP) sont très rares, tant pour la femme que pour l'homme. En effet, une insuffisance ovarienne prématurée peut être corrigée par le recours à un don d'ovocytes, une greffe ovarienne ou l'utilisation d'ovocytes cryopréservés. Chez l'homme, une azoospermie définitive fera appel à un don de spermatozoïdes et demain à une greffe de tissu testiculaire.

L'avenir sera peut-être l'haploïdisation des cellules souches embryonnaires ou des cellules somatiques afin d'obtenir des gamètes féminins ou masculins. La greffe utérine (ou la gestation pour autrui à l'étranger) permet déjà de subvenir à un défaut d'implantation embryonnaire.

Les contre-indications à la grossesse en AMP sont les mêmes que lors des grossesses spontanées.



**P. MERVIEL¹, S. BOUÉE¹,
J.-J. CHABAUD¹, S. ROCHE¹,
A. BRONNER¹, M. LE GUILLOU¹,
D. PERTHUISEL¹, C. JACQ¹,
A.-S. JACAMON¹, C. RINCE¹,
K. MORCEL¹, C. LELIÈVRE¹,
A. PERRIN², H. DRAPIER²,
D. BEAUVILLARD²**

¹ Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la reproduction, CHRU Brest, hôpital Morvan, BREST.

² Laboratoire de Biologie de la reproduction – CECOS, CHRU Brest, hôpital Morvan, BREST.

L'assistance médicale à la procréation (AMP) regroupe différentes techniques permettant l'obtention d'un embryon chez un couple présentant une infertilité médicale. Le but ultime de l'AMP est bien sûr la naissance d'enfant vivant en bonne santé. Parmi les techniques autorisées à ce jour en France, on distingue l'insémination intra-utérine (IIU), la fécondation *in vitro* (FIV) avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), le don de gamètes masculins ou féminins, l'accueil d'embryons. Ces activités sont organisées par la loi de bioéthique, dont la dernière version datait de 2011 et qui vient d'être révisée en juin 2021.

Ainsi, pour évoquer les contre-indications et limites de l'AMP, il faut dans un premier temps étudier ce que permet la loi de bioéthique, envisager les limites en termes de gamètes et d'utérus, et évoquer le terrain féminin et masculin lors de la prise en charge en AMP.

Que permet la loi de bioéthique ?

Votée en 2011, la précédente loi de bioéthique indique que l'AMP autorisait la prise en charge d'une infertilité médicalement reconnue chez un couple

hétérosexuel, vivant et en âge de procréer. La nouvelle loi de bioéthique votée le 29 juin 2021 par le Parlement va permettre l'accès à l'AMP des couples homosexuels féminins et des femmes célibataires. Ainsi, l'infertilité, antérieurement médicalement reconnue, va devenir également socialement reconnue. La nouvelle loi de bioéthique gardera la notion que les deux membres du couple hétérosexuel doivent être vivants, ce qui exclut l'insémination post-mortem et le transfert post-mortem d'embryons en cas de décès de l'homme. On peut penser que si l'une des deux femmes d'un couple homosexuel décède, la survivante pourra continuer la prise en charge en tant que femme célibataire.

Plus floue est la définition de l'âge de procréer, car s'il s'agit de l'âge de la ménopause chez la femme, et il n'existe a priori pas de limite d'âge pour l'homme. Si la loi ne peut indiquer d'âge limite, l'Assurance Maladie autorise une prise en charge à 100 % de ces activités jusqu'au 43^e anniversaire pour la femme. Pour l'homme, il n'existe pas de limitation par l'Assurance Maladie, cependant la grande majorité des centres d'AMP prennent en charge les couples dont l'homme a moins de 55 ou 60 ans. Le conseil d'orientation de l'Agence de la

I Fertilité

biomédecine (ABM) a produit un avis le 8 juin 2017 stipulant qu'il est favorable à "une limite de l'âge pour procréer" dans les différentes situations d'AMP :

- âge de la femme : 43 ans avec, dans le cas de l'utilisation d'ovocytes préalablement conservés ou de donneuse, une discussion au cas par cas entre 43 et 45 ans ;
- âge de l'homme pour la procréation intra-conjugale ou avec don de spermatozoïdes : 60 ans.

En cas d'infertilité féminine et/ou masculine définitive, le couple peut avoir recours à un don de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes) ou à un accueil (don) d'embryons. Le double don de gamètes est à ce jour interdit en France et le restera dans la nouvelle loi de bioéthique. En dehors des indications purement médicales (azoospermie dans le cadre d'un syndrome de Klinefelter, insuffisance ovarienne prématurée chromosomique ou génétique), le don de gamètes ou l'accueil d'embryons sont souvent envisagés pour pallier l'effet de l'âge (en particulier féminin) sur les chances de conception. La nouvelle loi de bioéthique autorise l'autoconservation personnelle des gamètes, qui permettra à une femme ou à un homme de pouvoir conserver ses gamètes à un âge jeune, pour les utiliser ultérieurement, améliorant ainsi les chances de grossesse.

■ Les gamètes et l'utérus

Pour concevoir un enfant, il faut un gamète féminin, un masculin (en fait plusieurs milliers) et un utérus permettant l'implantation de l'embryon. La réserve ovarienne (quantité de follicules présents sur les ovaires) fait partie de l'évaluation d'un couple infertile. Un bilan hormonal réalisé le 2^e ou 3^e jour du cycle menstruel (FSH, LH, estradiol, prolactine, AMH) associé ou non à un compte des follicules antraux (nombre de follicules de 2 à 9 mm présents sur l'ovaire) permet d'évaluer la réserve ovarienne. Ainsi, un taux d'AMH < 1,1 [1]

ou 1,2 ng/mL [2] et un nombre de follicules antraux < 5 [1, 2] prédisent une faible réponse attendue (groupes 3 et 4 de la classification POSEIDON [2]). Néanmoins, même avec ce cas de figure, les chances de grossesse en AMP ne sont pas nulles.

Reijnders [3], dans son étude chez des femmes de 36 ans ou plus ayant un taux d'AMH \leq 1,05 ng/mL, retrouve des taux de naissance vivante de 10 (AMH: 0,1 ng/mL) à 20 % (AMH: 1 ng/mL). Nous avons réalisé une étude des taux de naissance vivante par cycle en fonction du taux d'AMH chez des femmes de moins de 38 ans. Nous rapportons 8 % de naissance par cycle lorsque l'AMH est < 0,4 ng/mL, 15,2 % entre 0,4 et 0,8 ng/mL et 19,5 % lorsque l'AMH est entre 0,8 et 1,2 ng/mL.

De même pour le compte des follicules antraux, Magnusson [4] montre dans son étude des taux de naissance vivante de 10 à 20 % selon que 2 à 5 ovocytes ont été recueillis respectivement. Ces altérations de la réserve ovarienne surviennent bien évidemment avec l'âge et pourront donc être compensées en termes de nombre et de qualité par l'autoconservation personnelle. La loi de bioéthique vient d'autoriser l'autoconservation ovocytaire, cependant le nombre d'ovocytes en métaphase II nécessaires pour obtenir une grossesse varie de 8 (pour les équipes espagnoles) à 22 (si femme < 38 ans ; 55 si femme \geq 38 ans) pour les équipes belges. Par ailleurs, une altération définitive peut être la conséquence d'une thérapie cytotoxique (polychimiothérapie, traitement alkylant des maladies auto-immunes [5]) et, dans ce cas-là, la vitrification ovocytaire ou le prélèvement ovarien peuvent y remédier.

Depuis 2004, avec la naissance de Tamara en Belgique [6], la greffe ovarienne permet non seulement de restaurer une fonction endocrine mais aussi d'obtenir des grossesses spontanées ou après stimulation ovarienne (25,4 % de naissances d'après le Groupe de

recherche et d'étude de la conservation de l'ovaire et du testicule [GRECOT] en 2018). Demain, l'haploïdisation des cellules souches embryonnaires ou des IPS (cellules souches somatiques) permettra peut-être d'obtenir des gamètes féminins et masculins sans avoir recours à une autoconservation initiale.

L'introduction de la micro-injection intracytoplasmique des spermatozoïdes (ICSI) a révolutionné les résultats en cas d'infertilité masculine sévère. L'origine des spermatozoïdes (éjaculé, épидидymaire ou testiculaire) et leur mode d'obtention (biopsie ouverte ou ponction) ne semblent pas faire partie des éléments limitants de la technique, comme en témoignent les chiffres publiés par Van Steirteghem en 1995 [7] qui obtenait à partir des spermatozoïdes éjaculés 34 % de grossesses par ponction, 39 % sur sperme épидидymaire et 34 % sur sperme testiculaire. En cas d'arrêt de maturation ou d'aplasie de la lignée germinale, Tournaye [8] conseille la pratique de nombreuses biopsies (jusqu'à 20 ou plus par testicule) afin de retrouver des zones focales de spermatogénèse (échecs de recueil dans 18,5 % des cas), et Friedler [9] retrouve des taux d'échec différents en fonction des étiologies (arrêt de maturation : 75 % ; aplasie germinale : 55 %).

À l'inverse, l'absence complète d'acroosome (globozoospermie) ou la présence d'une akinétoospermie totale (difficile à distinguer d'une nécrospermie) entraînent une chute du taux de fécondation et de grossesse (taux de fécondation : 14 et 11 % ; taux de grossesse : 18 et 0 % respectivement) [10]. Le recours à un don de spermatozoïdes sera la solution alternative dans ces cas. De même que la greffe ovarienne chez la femme, la greffe de pulpe testiculaire commence à donner les premiers résultats encourageants.

L'embryon doit s'implanter dans l'utérus pour permettre l'évolution de la grossesse et la naissance d'un enfant. À ce jour, l'utérus artificiel n'existe pas dans

l'espèce humaine, mais gageons qu'il sera peut-être un jour possible d'assurer une gestation entre le 6^e jour post-fécondation (limite de nos cultures prolongées) et la 20^e semaine de gestation (date inférieure de certaines réanimations néonatales).

Que pouvons-nous proposer à ce jour aux femmes dépourvues d'utérus ou ayant un utérus impropre à une implantation embryonnaire ? Si la gestation pour autrui (GPA) est et demeurera interdite en France (au moins pour les 7 ans à venir, date de la prochaine révision des lois de bioéthique), dès à présent la greffe utérine est envisageable. C'est l'équipe suédoise de Brännström [11] qui a obtenu en 2014 la première naissance après greffe utérine chez une femme atteinte d'un syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser et, depuis, plus de 20 naissances ont eu lieu dans le monde (dont une en France en 2020). L'absence d'utérus n'est donc plus une limite insurmontable. Restent les synéchies utérines complexes (parfois multi-opérées) et les endomètres fins et/ou non stimulables (post-chirurgical, radiothérapie ou embolisation) qui représentent un facteur péjoratif pour l'implantation.

Même si des cas isolés rapportent des grossesses en cas d'endomètre très fin (3,6 mm [12]), on recommande en AMP l'obtention d'un endomètre mature d'au moins 7 mm. Aucun traitement médical (estrogènes, aspirine, héparine, donneurs de NO, antioxydants, vitamine E...) n'a donné satisfaction, ce qui conduit à insister sur l'aspect préventif des traitements sur l'endomètre : contre-indication des embolisations chez les femmes en âge de procréer, protection de l'utérus lors des irradiations pelviennes, respect des indications opératoires.

■ La femme et l'homme

Le désir tardif d'enfant est devenu un phénomène de société, lié à la maîtrise de la contraception, aux carrières profes-

sionnelles des femmes, aux deuxièmes unions, et probablement à l'ignorance (ou au déni) de la baisse de la fertilité avec l'âge féminin. Ainsi, l'âge moyen de la grossesse en France est désormais de 30,7 ans (28,7 ans pour la première grossesse). Avoir une grossesse à un âge tardif expose la femme aux complications gravidiques (hypertension artérielle [HTA], prééclampsie, diabète gestationnel, placenta *prævia*, hémato-me rétroplacentaire, mort fœtale *in utero*), conduisant à une augmentation des césariennes.

Parallèlement, on constate une augmentation des complications néonatales (prématurité, hypotrophie et mortalité). Ainsi, la mortalité maternelle augmente avec l'âge de la femme, risque passant de 1 entre 25 et 29 ans, à 1,9 entre 30 et 34 ans, 2,9 entre 35 et 39 ans et 4,1 au-delà de 40 ans [13]. Ainsi, l'âge féminin limite de l'AMP fixé par l'Assurance Maladie (43^e anniversaire) paraît raisonnable en regard de ces chiffres.

En 2008, le Collège national des gynécologue-obstétriciens français (CNGOF) a publié des recommandations [14] après le décès de 2 femmes enceintes après don d'ovocytes et atteintes d'un syndrome de Turner (5 à 10 % de malformations cardiaques chez ces femmes). Dans ce cas, une évaluation cardiovasculaire (tension artérielle [TA], ECG, échographie, IRM) est indispensable avant la prise en charge, avec un diamètre de la racine aortique < 25 mm/m² (risque de dissection aortique avec 2 % de décès, x 100/grossesse normale). De même, pour éviter des risques graves chez les autres femmes, un rétrécissement aortique (< 1 cm²) ou mitral (< 1,3 cm²) nécessite une prise en charge (dilatations) avant la survenue d'une grossesse. Les insuffisances valvulaires sont en général mieux tolérées, mais la persistance de signes cliniques malgré un traitement médical doit faire discuter une plastie valvulaire avant la grossesse.

Le vieillissement paternel intervient également dans la qualité du conceptus

et la santé de l'enfant à naître. Avec l'augmentation de l'âge masculin, on observe plus de malformations (achondroplasie, maladie d'Apert, syndrome de Marfan, maladie de Lesch-Nyhan, rein polykystique, rétinoblastome bilatéral), d'anomalies congénitales (neurofibromatose de Recklinghausen), de mutations récessives liées à l'X (hémophilie A, myopathie de Duchêne) et d'anomalies caryotypiques.

Zhu [15] a montré une augmentation de 30 à 40 % des syndromes polymalformatifs des extrémités et de la trisomie 21 après l'âge de 40 ans pour l'homme (par rapport à un âge paternel de 20 à 29 ans, les femmes étant âgées de 20-29 ans dans les deux groupes). Pendant des décennies, on a pensé que l'âge de l'homme n'intervenait pas dans la reproduction, la production et la qualité de ses spermatozoïdes ne semblant pas varier. On sait maintenant qu'il perd en qualité et l'âge limite de prise en charge de 55-60 ans que s'est imposé la grande majorité des centres d'AMP paraît raisonnable.

La femme va subir la stimulation ovarienne qui présente des risques d'hyperstimulation ovarienne et thromboemboliques. L'hyperstimulation ovarienne (HSO) sévère ou critique peut conduire à une hospitalisation en réanimation, voire à une mort maternelle (1/400 000 cycles). Le syndrome des ovaires polykystiques constitue dans 37 % des cas le terrain d'une HSO [16], ce qui impliquera une modération dans la stimulation ovarienne de ces femmes. Un des risques de l'HSO est la thrombose, dont 75 % sont veineuses et 25 % artérielles. Elles peuvent concerner la partie supérieure de l'organisme, voire être intracérébrales (thrombose artérielle). Les thromboses veineuses se compliquent dans 4 à 12 % des cas d'embolie pulmonaire. Les thrombophilies augmentent le risque d'HSO (85 % de thrombophilie en cas d'HSO sévère) et de thromboses veineuses. L'ABM a produit des recommandations en juillet 2013 concernant la prévention des

I Fertilité

risques thromboemboliques liés à l'AMP (**tableau I**).

L'obésité (IMC > 30 kg/m²) touche 17,6 % de la population (8 % en 1997) et ce taux double tous les 10 ans. Il est lié à l'âge: 2,3 % entre 15 et 24 ans, 9 % entre 25 et 34 ans et 12 % entre 35 et 44 ans. L'obésité féminine comme l'obésité masculine diminuent les chances de grossesse: un IMC > 35 chez la femme divise par 2 les taux de grossesse. En FIV, on constate une augmentation des doses de FSH (+ 361 UI si IMC > 30), des cycles

annulés (OR: 1,35 si IMC > 30) et des atrésies folliculaires. Les taux d'implantation sont diminués si l'IMC est > 30 (OR: 1,47 [1,2-1,8]), enfin l'obésité est un facteur indépendant de fausse couche spontanée du 1^{er} trimestre, aussi bien en FIV/ICSI (22 vs 12 % pour Fedorcsák [17] qu'en don d'ovocytes (38 vs 13 % pour Bellver [18]).

Durant la grossesse, la femme obèse est concernée par une augmentation des pathologies gravidiques: l'hypertension artérielle est multipliée par 2,5, la

prééclampsie par 1,6 et le diabète gestationnel par 2,6. 40 % des femmes obèses présentent des apnées du sommeil, ce qui peut entraîner des troubles du rythme cardiaque fœtal (RCF), un retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou une prééclampsie. Pour l'enfant il existe une augmentation des spina bifida (x 2,6), des cardiopathies (1,2) et des omphalocèles (3,3). Les morts fœtales *in utero* sont également plus fréquentes (RR: 2,1 avant 36 SA à 13,6 à 41 SA) et en relation linéaire avec l'IMC (risque: 1,7 si IMC > 30, 2 si > 35, 2,5 si > 40 et 3,1 si IMC > 50).

Risque global	Risque clinique	Risque biologique	Prévention
Très élevé	ATCD personnel d'EVEV récidivants avec traitement au long cours par les AVK ou par les nouveaux anticoagulants	Déficit en AT ou SAPL dans la majorité des cas	HBPM à dose curative pendant la stimulation ovarienne et la grossesse HBPM à dose préventive 4 à 6 heures après l'accouchement HBPM à dose curative à partir du lendemain Reprise des AVK
Élevé	ATCD personnel idiopathique, ou associé à une grossesse ou à un traitement par estrogènes	Avec ou sans thrombophilie	HBPM à dose préventive pendant la stimulation, la grossesse et le post-partum (6 semaines)
	ATCD personnel avec FR transitoire	Thrombophilie majeure	
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Thrombophilie majeure	
Modéré	ATCD personnel avec FR transitoire	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie ou non	HBPM à dose préventive débutée après la ponction d'ovocytes poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse, puis post-partum (6 semaines)
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie non majeure	
	SHO sévère Pas d'ATCD personnel ni familial d'EVEV		
Non défini	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie	Attitude à définir au cas par cas: – surveillance clinique; – ou HBPM à dose préventive, surtout si déficit en AT ou > 2 FR ou ATCD familial sévère (ex. EP associée à grossesse ou à traitement par estrogènes).
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Thrombophilie détectée par hasard	
	Pas d'ATCD personnel, > 2 FR associés	Pas de thrombophilie	
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Pas de recherche de thrombophilie	

Tableau I: Recommandations de l'Agence de la biomédecine concernant la prévention des thromboses en AMP. www.biomedecine.fr. ATCD: antécédents; SAPL: syndrome des anticorps antiphospholipides; AT: antithrombine; HBPM: héparine de bas poids moléculaire; AVK: antivitamine K; SHO: syndrome d'hyperstimulation ovarienne; EVEV: épisode thromboembolique veineux; FR: facteur de risque; EP: embolie pulmonaire.

La femme obèse qui accouche est soumise à des risques de dystocie dynamique (mauvaise contractilité utérine), mécanique (macrosomie), avec une première partie du travail plus lente, une mauvaise progression après l'engagement conduisant souvent à une extraction instrumentale et la crainte d'une dystocie des épaules. Ainsi, le taux de césarienne est multiplié par 1,46 (1,34-1,60) en cas de surpoids, 2 (1,86-2,27) en cas d'obésité et 2,89 (2,28-3,79) en cas d'obésité massive. Les pertes sanguines > 1 000 mL sont augmentées au cours de ces césariennes (x 1,7).

Durant l'hospitalisation postopératoire, les endométrites sont 8 fois plus fréquentes (malgré l'antibiothérapie prophylactique peropératoire) et les risques thromboemboliques sont multipliés par 4. À la naissance, les enfants issus de mères obèses ont significativement plus souvent un score d'Appgar < 7 à 5 minutes, un pH < 7,10 (acidose métabolique), et nécessitent plus souvent une assistance ventilatoire, des antibiotiques ou un transfert en unité de néonatalogie. Dans notre centre d'AMP, nous discutons au cas par cas les prises en charge des femmes dont l'IMC est > 35 et nous ne prenons pas en charge celles dont l'IMC est ≥ 40 kg/m².

■ Peut-on prendre en charge en AMP une femme après un cancer? [19]

Les traitements de l'infertilité induisent une situation à risque de développer un cancer hormonodépendant (sein, endomètre), car ils entraînent une hyperestradiolémie et nécessitent le soutien de la phase lutéale par de la progestérone.

>>> Pour le cancer du sein, l'infertilité ne semble pas constituer un facteur de risque en elle-même (RR : 0,9 avec IC95 % : 0,2-1,2), et il n'existe pas de surrisque de développer un cancer du sein après traitement pour stimulation de l'ovulation ou FIV, sauf peut-être au

cours de la première année, en rapport avec une lésion mammaire précancéreuse méconnue.

>>> Pour le cancer de l'endomètre, après stimulation ovarienne, le risque existe au cours de la première année, en particulier chez les femmes ayant des facteurs de risque confondants (nulliparité, obésité).

>>> Pour le cancer de l'ovaire, l'infertilité est un terrain à risque, mais la stimulation ovarienne n'augmente pas celui-ci (**tableau II**). On constate une augmentation du risque de tumeurs *borderline* de l'ovaire (TBO) en cas d'infertilité. En cas d'utilisation des inducteurs de l'ovulation, le risque est de 2,43 (IC95 % : 1,01-5,88) pour les TBO séreuses uniquement, et de 9,4 (IC95 % : 1,7-52,1) en cas d'utilisation des gonadotrophines. Par contre, il n'existe pas de surrisque de tumeurs de la granulosa.

>>> Il n'y a pas de preuve aujourd'hui d'une augmentation du risque de mélanome, de cancer thyroïdien et de

lymphome non hodgkinien après utilisation des inducteurs de l'ovulation, et on relève même une diminution du cancer du col utérin, probablement du fait d'une meilleure surveillance.

■ Conclusion

Il n'existe que très peu de limites cliniques ou biologiques pour la prise en charge des couples en AMP. Ainsi, une AMH effondrée peut conduire à des grossesses, la greffe ovarienne donne des résultats intéressants et la prochaine autorisation de l'autoconservation personnelle permettra aux femmes (et aux hommes) de préserver leur fertilité à un âge jeune. Dans certains cas (globozoospermie, nécospermie), le recours à un don de gamètes permet d'obtenir une grossesse. L'avenir sera peut-être l'haploïdisation des cellules souches embryonnaires ou des cellules somatiques afin d'obtenir des gamètes féminins ou masculins, sans recourir au don de gamètes. La greffe utérine (ou la

Étude	Localisation	RR FIV infertiles	RR FIV population générale
Li (Int J Gynecol Cancer, 2013)	Tous cancers	FIV/infertiles non traitées	FIV/population générale non traitée
			0,99 (0,74-1,32)
	(Excès dans l'année qui suit, études suivi < 8 ans)	Ovaire	1,59 (1,24-2,03)
		Sein	0,89 (0,79-1,01)
	Col utérin		1,07 (0,45-2,55)
Siristatidis (Human Reprod Update, 2013)	Ovaire	1,5 (1,17-1,92)	1,26 (0,62-2,56)
	Endomètre	2,04 (1,22-3,43)	0,45 (0,18-1,14)
	Col utérin	0,86 (0,49-1,49)	1,54 (0,47-5,09)
	Sein	1,02 (0,88-1,18)	0,91 (0,74-1,11)

Tableau II : Risques relatifs (RR) de cancer entre des femmes prises en charge en FIV/infertiles ou en FIV/population générale [19].

Fertilité

POINTS FORTS

- La nouvelle loi de bioéthique permettra de prendre en charge les couples homosexuels féminins et les femmes célibataires. L'autoconservation personnelle des gamètes sera autorisée.
- Une AMH effondrée peut conduire à une grossesse. La greffe ovarienne ou l'utilisation d'ovocytes cryopréservés peuvent permettre d'obtenir une grossesse après un traitement cytotoxique.
- La greffe utérine permet de corriger les défauts absolus d'implantation embryonnaire (absence d'utérus, synéchies majeures, endomètre non stimuable).
- Les âges féminin (45 ans) et masculin (60 ans) constituent des limites raisonnables à la prise en charge en AMP.
- L'obésité constitue un facteur de risque de complications maternelles graves et celle de grade III massive (IMC > 40) doit faire suspendre la prise en charge en AMP.
- Une femme traitée pour un cancer peut être prise en charge en AMP, en respectant certaines précautions (2 à 3 ans de délai) et contre-indications (métastases).

gestation pour autrui à l'étranger) permet déjà de subvenir à un défaut d'implantation embryonnaire. Les limites raisonnables restent finalement l'âge de

la femme (45 ans) et de l'homme (60 ans). Les contre-indications à la grossesse en AMP sont les mêmes que lors des grossesses spontanées (**tableau III**).

- **Hypertension artérielle pulmonaire sévère**
- **Maladie de Marfan** (diamètre de l'aorte > 45 mm) **ou syndrome de Turner avec dilatation aortique importante** (diamètre aortique > 35 mm et/ou intervention pour coarctation de l'aorte)
- **Maladie d'Eisenmenger** (hypertension pulmonaire avec inversion ou bidirectionnalité du flux à travers une communication intracardiaque ou aortopulmonaire, 50 % de décès durant la grossesse)
- **Rétrécissement mitral serré ; insuffisance aortique sévère**
- **Insuffisance ventriculaire gauche sévère** (FEVG < 40 %)
- **Insuffisance coronarienne non revascularisée**
- **Insuffisance rénale sévère** (> 180-250 µmol/L)
- **Insuffisance respiratoire restrictive**
- **Insuffisance hépatocellulaire**
- **LED** : poussée récente ou actuelle, clairance de la créatinine < 40 mL/mn, HTA sévère ou mal équilibrée, HTAP, valvulopathie mal tolérée, ATCD thrombotiques majeurs, corticodépendance > 1 mg/kg/j
- **Cancer évolutif** (attendre 2 ans après un cancer traité)
- **Médicaments cytotoxiques** (ex : ribavirine pour VHC)
- **Pathologies psychiatriques lourdes**

Tableau III : Contre-indications absolues ou relatives à la grossesse. FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; LED : lupus érythémateux disséminé ; HTA : hypertension artérielle ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; ATCD : antécédents ; VHC : virus de l'hépatite C.

Bien sûr, au niveau de chaque centre d'AMP, les réunions pluridisciplinaires peuvent statuer sur la prise en charge ou non des couples en fonction des données médicales et/ou psychologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. FERRARETTI AP, LA MARCA A, FAUSER BCJM *et al.* ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 2011;26:1616-1624.
2. HUMAIDAN P, ALVIGGI C, FISCHER R *et al.* The novel POSEIDON stratification of "Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology" and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*, 2016;5:2911.
3. REIJNDERS IF, NELEN WLD, INT'HOUT J *et al.* The value of Anti-Müllerian hormone in low and extremely low ovarian reserve in relation to live birth after *in vitro* fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016;200:45-50.
4. MAGNUSSON A, NILSSON L, OLERÖD G *et al.* The addition of anti-Müllerian hormone in an algorithm for individualized hormone dosage did not improve the prediction of ovarian response-a randomized, controlled trial. *Hum Reprod*, 2017;32:811-819.
5. BEDOSCHI G, NAVARRO PA, OKTAY K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol*, 2016;12:2333-2344.
6. DONNEZ J, MANAVELLA DD, DOLMANS MM. Techniques for ovarian tissue transplantation and results. *Minerva Ginecol*, 2018;70:424-431.
7. VAN STEIRTEGHEM A, TOURNAYE H, VAN DER ELST J *et al.* Intracytoplasmic sperm injection three years after the birth of the first ICSI child. *Hum Reprod*, 1995;10:2527-2528.
8. TOURNAYE H, LIU J, NAGY Z. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular azoospermia. *Hum Reprod*, 1996;11:127-132.
9. FRIEDLER S, RAZIEL A, STRASSBURGER D *et al.* Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm

I Ménopause

Tout savoir sur les pessaires

RÉSUMÉ: Le pessaire, matériel thérapeutique ayant une action de comblement ou de soutien, est utilisé depuis l'Antiquité. On retrouve des pessaires en textile, ou faits avec des fruits, des pierres et autres matériaux pouvant être introduits dans le vagin des femmes. L'apparition de nouvelles techniques opératoires a mis le pessaire aux oubliettes ou l'a seulement destiné aux femmes très âgées ayant une contre-indication à la chirurgie. Depuis quelques années cependant, le pessaire revient sur le devant de la scène.

Quels que soient le prolapsus observé, l'âge de la patiente et la symptomatologie, il existe différentes formes et tailles de pessaires. L'adhésion de la patiente participe à la réussite du traitement, notamment à l'amélioration de sa qualité de vie. On retrouve un taux de satisfaction de 58 à 80 % chez les patientes motivées. L'association pessaire et rééducation améliorerait la symptomatologie et retarderait l'évolution du prolapsus.



V. GENGEMBRE
Sage-femme libérale, NÎMES.

■ Un peu d'histoire

Le mot "pessaire" (du grec ancien *pessos*, qui fait référence à une pierre ronde) est un terme médical désignant tout type de dispositif pouvant être introduit dans le vagin, avec différentes utilités. On retrouve dans le serment d'Hippocrate le mot "pessaire" dont le sens premier était l'introduction d'un corps étranger dans le vagin des femmes.

"Je ne remettrai à personne, même sur sa demande, une drogue mortelle, ni ne prendrai l'initiative d'une telle suggestion. De même, je ne remettrai pas non plus à une femme de pessaire abortif" [1]. Cette phrase a souvent été controversée selon le sens qu'on lui donnait. Dans ce cas précis, il s'agissait d'un pessaire abortif. Deux tendances se dégagent par rapport à la traduction de cette phrase : pour les uns, il s'agit d'une condamnation pure et simple de l'avortement, pour les autres, le serment interdit seulement un type de pratique abortive en raison de sa dangerosité. Mais là n'est pas le sujet...

L'autre utilité de ces corps étrangers dans le vagin des femmes était d'assurer un rôle purement mécanique de soutien de

l'utérus ainsi que des organes avoisinants en présence d'une descente d'organes. On retrouve l'utilisation du pessaire chez les Égyptiennes qui introduisaient par exemple des feuilles de papyrus dans leur vagin. Les premiers pessaires étaient des produits naturels (fruits, pierres) ou des étoffes enduites d'une substance et introduites à l'aide d'une sonde. Celle-ci était probablement en plomb ou en étain comme toutes celles dont il est question dans les traités relatifs aux maladies des femmes [2]. Le plus vieux pessaire provient de la Rome antique (entre -200 avant J.-C. et 400 après J.-C). L'objet a la forme d'un anneau et est fabriqué en bronze (**fig. 1**).



Fig. 1: Pessaire en bronze.

Le dernier usage des pessaires résiderait dans la prévention des accouchements prématurés, notamment en cas de col utérin court. La mise en place pourrait être une technique alternative au cerclage [3].

Au XVIII^e siècle, l'apparition du caoutchouc va donner au pessaire une consistance proche de celle que nous connaissons aujourd'hui. Le fait que le pessaire ait eu un usage à la fois médical et contraceptif nous permet de suivre son évolution dans l'histoire des brevets et dans la littérature médicale. En 1877, Rhodes Lockwood (Boston) demanda et obtint un brevet pour la confection d'un pessaire en caoutchouc vulcanisé avec une partie centrale se composant d'un ressort métallique. Il fit sa demande en ces termes : "Le pessaire en caoutchouc durci est très raide et cassant ; il est

inconfortable et s'adapte difficilement sur toutes les patientes... Le pessaire recouvert de gutta-percha ou de caoutchouc élastique non vulcanisé recueille très vite les sédiments et dégage une odeur désagréable, odeur qui disparaît totalement avec le revêtement vulcanisé... Ce pessaire amélioré peut se plier ou se courber dans toutes les positions nécessaires à sa mise en place, et il se redresse ensuite grâce à l'action de son ressort. Le revêtement en caoutchouc vulcanisé, qui ne prend pas les odeurs, qui est assez mou pour agir comme un coussin et qui ne provoque ni inflammations, ni irritations, ni sensation de frottement est de la plus haute importance."

Plusieurs autres brevets furent délivrés au cours des années 1870 pour des pessaires de différentes sortes : certains étaient manifestement conçus pour

traiter le prolapsus de l'utérus, d'autres avaient un but franchement contraceptif, même si ce but n'était pas avoué (les moyens strictement contraceptifs ne pouvaient être brevetés car tout ce qui concernait uniquement le sexe n'était guère respectable) [4].

Dans les années 1950, l'apparition du plastique puis du latex va apporter aux femmes porteuses de pessaires un confort tout autre mais aussi quelques effets indésirables comme la porosité de la matière et les allergies. Grâce à l'emploi de nouveaux matériaux (silicone), l'utilisation des pessaires en thérapeutique gynécologique connaît une véritable renaissance depuis quelques années après une nette diminution liée à l'amélioration des procédures chirurgicales et anesthésiques.

Les différents types de pessaires

Le pessaire a deux modes d'action : il supporte ou il comble. C'est pour ces raisons qu'il existe différentes formes : en anneau, avec ou sans membrane, en donut, en coupelle (*dish*) ou encore en cube (**fig. 2 à 6**). En fonction du prolapsus constaté, de l'activité sexuelle ou non de la patiente, de l'élasticité des tissus de la vulve et de la longueur du vagin, le prescripteur, (avec l'accord de sa patiente) va choisir un pessaire qui s'adapte à l'anatomie individuelle de



Fig. 2 : Pessaire anneau.



Fig. 3 : Pessaire membrane.



Fig. 4 : Pessaire donut.



Fig. 5 : Pessaires cube.



Fig. 6 : Pessaire *dish*.

■ Ménopause

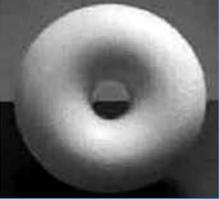
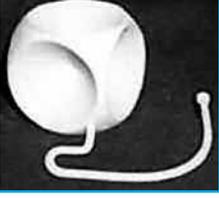
Type de pessaire	Mécanisme d'action	Nom	Indication	
Anneau	Support	Anneau avec ou sans membrane	Cystocèle	
Donut	Support/Volume	Donut	Tous prolapsus excepté défauts postérieurs	
Lever	Support	Hodge, Smith-Hodge	Cystocèle	
Dish	Support	Falk, Shaatz		
Stem	Support	Gellhorn	Cystocèle	
Cube	Support/Volume	Arabin	Tous prolapsus	

Tableau 1 : Synthèse des différents types de pessaires [5].

chaque femme. C'est pour cette raison qu'il existe différentes formes et tailles (**tableau 1**).

■ Modes d'action

Les pessaires dits de soutien, tels que les anneaux, prennent appui sur les mus-

cles releveurs et permettent de soutenir en hauteur le fond vaginal en présence d'une cystocèle ou d'une hystéroptose, parfois même les deux ensemble. En revanche, cet appui constant peut entraîner des érosions sur les parois vaginales. Les pessaires dits de remplissage, tels que le donut et le cube, vont permettre, en plus du support, un effet de frotte-

ment sur les parois vaginales et ainsi diminuer l'extériorisation du pessaire lors d'un effort particulier.

Le pessaire donut est un anneau plus épais en hauteur et en largeur. Il est préconisé dans les prolapsus de deuxième et troisième degrés. De par sa forme, il a une lumière intérieure réduite empêchant

POINTS FORTS

- Le pessaire constitue une véritable alternative thérapeutique de première intention dans les prolapsus des organes pelviens de stade modéré.
- L'adhésion de la patiente, tout comme l'apprentissage de la pose et du retrait du pessaire cube, est primordiale.
- La prescription du pessaire nécessite une consultation spécifique et un prescripteur expérimenté.
- Un suivi régulier est important afin d'éviter des complications bien que celles-ci soient rarement sévères.

l'organe de se prolaber à l'intérieur et il peut par son volume réduire, voire empêcher, l'éventuelle survenue d'une incontinence urinaire qui aurait été masquée par la descente d'organe.

Le pessaire *dish*, avec sa forme de coupelle et la présence d'un bouton, sera quant à lui utilisé dans les incontinenances urinaires de stress accompagnées ou non d'une légère cystocèle ou d'un léger prolapsus utérin.

■ La prescription

Elle se fait à l'issue d'une consultation de statique pelvienne après un interrogatoire, un examen clinique complet, une information sur le traitement chirurgical envisageable et sur la possibilité d'une pose de pessaire. Cette dernière information fait partie des obligations du code de la santé publique (art. L1111-2.) qui stipule que toute personne doit être informée des alternatives thérapeutiques possibles au traitement proposé. L'examen clinique précise l'importance du prolapsus et sa localisation. Il apparaît fiable avec la même valeur que les examens complémentaires pour les prolapsus antérieurs et moyens. Il doit être complété par des explorations pour les prolapsus postérieurs. Le prolapsus ne varie pas en fonction de la journée ni des examinateurs à condition qu'il ait bien été extériorisé par la position debout [6].

Le pessaire peut être un dispositif médical valable pour repousser une intervention chirurgicale tout en améliorant la qualité de vie des patientes. En 1997, Wu mentionnait déjà qu'il pouvait être proposé en première intention et sur du long terme [7]. Il faut bien stipuler aux patientes que le pessaire n'est pas un moyen de réparer leur descente d'organe mais qu'il va probablement soulager leur symptômes. Selon les dernières données Cochrane de 2020, pour rentabiliser les effets du port d'un pessaire, il faudrait le combiner à un renforcement des muscles du plancher pelvien [8].

En ce qui nous concerne, nous ignorons si les pessaires améliorent les symptômes du prolapsus des organes pelviens chez les femmes par rapport à l'absence de traitement ou au renforcement des muscles du plancher pelvien (RMPP), mais les pessaires en plus du RMPP améliorent probablement les symptômes du prolapsus... et la qualité de vie.

Lors du congrès Infogyn de 2019 à Pau, le Pr Pierre Marès (pôle gynéco-obstétrique, CHU de Nîmes) a rappelé que, dans le traitement du prolapsus génital, une rééducation spécialisée après un bilan pelvien est à privilégier en première intention, bien avant la chirurgie. Il a également évoqué trois nouvelles techniques actuellement à l'essai pour raffermir les tissus vaginaux (la radiofréquence, le laser et la photobiomodulation) [9]. Cette pres-

cription va se faire en fonction du type de prolapsus, de l'âge de la patiente, des symptômes et de l'activité sexuelle (ou non) de la femme. L'indication du test au pessaire est justifiée quel que soit le prolapsus. Le pessaire permet de prédire un pronostic chirurgical en fonction des symptômes initiaux et il reste intéressant pour les femmes indécises [5].

Il est important de noter que, depuis 2017, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) finance en partie l'étude clinique VIGIMESH coordonnée par le CHU de Poitiers (service du Pr Xavier Fritel). L'objectif est de recenser dans plusieurs centres hospitaliers les complications à court et long terme après une chirurgie de renfort pelvien avec ou sans pose d'implant. Dans l'attente des résultats définitifs, le pessaire tombe en désuétude a repris une place importante dans les consultations de statique pelvienne, chez les gynécologues de ville, chez certains médecins généralistes et dans les consultations de rééducation pelvopérinéale faites par les kinésithérapeutes et les sages-femmes.

Le pessaire cube montre un intérêt tout particulier car il propose deux tailles en une et il couvre 80 % des cas cliniques de prolapsus. La patiente est libre de le mettre ou pas en fonction de ses activités. Il peut être proposé aussi bien à une femme jeune qu'à une femme ménopausée, voire à une femme très âgée. L'avantage du pessaire cube est que la femme reste actrice dans la prise en charge de ses symptômes.

Lors de la première consultation, l'essai d'un pessaire est essentiel afin de choisir la taille qui convient le mieux. Chez une femme souffrant d'une atrophie vulvaire, un traitement hormonal local est très important afin de faciliter la pose et l'adaptation au pessaire. Diverses brochures d'information sur les pessaires seront également remises à la patiente à l'issue de la consultation afin de l'informer sur la mise en place et le retrait du dispositif.

I Ménopause

Par ailleurs, il est nécessaire de lutter contre l'obésité, la constipation, le port de charges lourdes, la toux et les sports à haute sollicitation périnéale pour éviter l'accentuation des symptômes [10].

■ L'apprentissage

L'apprentissage constitue une étape importante pour emporter l'adhésion complète de la patiente. Il demande parfois un petit temps d'adaptation. Dans un premier temps, le professionnel pose le pessaire en expliquant les différentes étapes : la position de ses doigts sur le pessaire, la réduction de celui-ci et l'écartement des petites lèvres de la vulve. Il l'insère doucement vers le haut avec une légère pression vers l'arrière, le laisse reprendre sa forme naturellement puis le pousse doucement aussi loin que possible, sans faire mal, le long de la paroi postérieure du vagin [11]. Ensuite, la patiente va marcher, se baisser, tousser et le retirer. Dans un deuxième temps, c'est elle qui le positionne et reproduit les mêmes étapes.

Le retrait est sans doute ce que les femmes appréhendent le plus. Il faut une certaine dextérité afin de déprimer les faces du pessaire cube puis l'emmenner vers le bas, vers la paroi postérieure du vagin. Il faut bien insister sur le fait que le cordon reste fragile et que le fait de le tirer est susceptible d'occasionner quelques petites blessures. Quoiqu'il en soit, au bout de quelques jours, chaque femme aura trouvé sa technique de pose et de retrait.

■ Quelques cas cliniques

>>> Christelle, 45 ans, G2P2, vient en consultation gynécologique pour renouveler son stérilet. Lors de l'interrogatoire, elle se plaint de fuites urinaires à l'effort et d'une pesanteur. À l'examen clinique, à l'effort de toux, on retrouve une cystocèle stade 1 et une tonicité musculaire faible. Nous abordons ensemble les diffé-

rentes techniques afin de ne pas aggraver cette descente d'organe car Christelle a un travail très contraignant (port de charge). Elle va ensuite consulter une gynécologue qui lui prescrit le pessaire cube à la taille appropriée et des séances de rééducation. Christelle a très vite adopté ce pessaire. La combinaison des deux a donné des résultats satisfaisants tant sur le plan fonctionnel que sur celui de la qualité de vie.

>>> Régine, 66 ans, G2P2, est une femme très active professionnellement. Elle arrive en consultation avec une prescription de pessaire cube et des séances de rééducation. Elle est très motivée et pourtant l'apprentissage a été jalonné de nombreux fous rires au moment du retrait avant qu'elle y parvienne. En revanche, le lendemain, cela n'a pas été la même histoire. Son mari a dû l'aider pendant 1 heure et la corde du pessaire s'est rompue. À la suite d'une rupture de stock de pessaire, Régine a fabriqué avec la ficelle d'un tampon son propre pessaire, dans l'attente de recevoir le nouveau, afin de se rendre au travail sans pesanteur. "Système D!", m'a-t-elle dit. Aujourd'hui, elle est satisfaite de cette alternative à la chirurgie et ne l'oublie jamais.

>>> Nathalie, 48 ans, G2P2, vient avec une ordonnance de sa gynécologue de ville pour une cystocèle débutante. À l'examen clinique, on retrouve un défaut latéral. Celui-ci devient de plus en plus apparent et douloureux au bout de 3 consultations. Nathalie porte beaucoup de poids dans son travail. Je la réoriente chez une gynécologue – la sienne étant partie en retraite – qui demande une IRM afin de bien définir ce prolapsus. Après l'IRM, la gynécologue lui prescrit un pessaire cube. Nous l'attendons....

>>> Brigitte, 65 ans, G1P0, vient pour des pesanteurs invalidantes au quotidien, notamment lors de longues randonnées. Son médecin généraliste lui a immédiatement parlé de chirurgie et son oncle, également médecin, lui conseille de voir

une sage-femme. À l'examen, on retrouve un prolapsus de la vessie stade 1 s'aggravant à la toux et en position debout. On constate également une sécheresse vaginale importante et un hiatus vaginal très étroit. Dans un premier temps, il a été question, grâce à la prescription du médecin généraliste, d'améliorer la trophicité vulvaire avec un traitement hormonal local. Après plusieurs semaines de traitement, l'apprentissage a pu débuter. Il n'a pas été facile du fait de l'étroitesse de la vulve, mais aujourd'hui Brigitte peut reprendre ses longues randonnées sans avoir ce sentiment de pesanteur.

■ Le suivi

Pour les pessaires anneau, donut, *dish*, le premier rendez-vous est prévu 3 semaines après la pose. Il permet de vérifier le confort de la patiente ainsi que la taille du pessaire. Il n'est pas rare de rectifier celle-ci par rapport au choix initial. Le suivi s'effectuera 1 à 2 fois par an si la patiente est autonome. Dans le cas contraire, l'entretien du pessaire doit être effectué tous les 3 mois chez le praticien [12].

Au cours des visites de suivi, le pessaire est retiré, nettoyé au savon doux et les parois vaginales sont examinées, en particulier dans les culs-de-sac vaginaux, afin de vérifier l'absence d'érosion vaginale. Parmi les patientes satisfaites au premier rendez-vous de suivi, plus de 50 % maintiennent cette option à long terme [13].

La combinaison pessaire et rééducation périnéale offre l'avantage d'un suivi régulier de la patiente porteuse d'un pessaire cube. Chaque consultation permet de faire une mise au point.

■ Les complications

Dans la majorité des cas, les complications sont peu sévères et ne nécessitent pas l'arrêt définitif du traitement. Il peut

Positions à éviter	Positions favorables	Positions refoulant le prolapsus
Le grand pont	La valeur sûre	Les munitions
La reine fière	La trêve	La vague
Le slow	Le gaufrier	Le papillon
L'antilope	Le contrepois	La victoire
La boule câline	La cuillère	Le héros à ressort
La séance chaude	L'étoile	L'escargot
Le paresseux	La grande ourse	Le transat
Le voyage en bateau	Le 69	Le piège
	Le classique	

Tableau II : Pessaire et relations sexuelles.

s'agir d'érosion, de saignement, d'infection vaginale, de leucorrhées ou d'odeur. Le pessaire est retiré temporairement et un traitement local peut être proposé afin de favoriser la cicatrisation vaginale [14]. Ces complications sont visibles chez les patientes ayant des pessaires "fixes". On retrouve des complications exceptionnelles avec les pessaires cubes souvent liées à une atrophie vaginale, d'où l'importance du traitement hormonal en préventif dans certains cas.

Les complications les plus sévères (fistule, occlusion, obstruction urétrale) surviennent de façon exceptionnelle et sont liées à un pessaire négligé. Le risque est augmenté chez les personnes âgées, pour lesquelles les indications de pessaire sont identiques à l'ensemble de la population, mais ces patientes âgées et/ou institutionnalisées étant plus fragiles, il faut être vigilant quant au suivi [15].

■ L'entretien d'un pessaire

À chaque retrait, le pessaire doit être nettoyé avec de l'eau et du savon doux. Il convient de bien le sécher. La durée de vie d'un pessaire dépend beaucoup de son entretien. Avec le temps, le pessaire peut jaunir ou brunir, c'est normal. Il ne doit être changé que si des fissures ou une altération de la silicone apparaissent.

■ Pessaire et sexualité

Plusieurs patientes arrivent à avoir des relations avec le pessaire dans le vagin, et ce sans danger, notamment avec le pessaire anneau. Dans d'autres cas, il ne reste pas assez d'espace dans le vagin lorsque le pessaire est en place. Il faut donc le retirer pendant la relation sexuelle [16]. Une descente d'organe n'est pas une contre-indication aux relations sexuelles, il faudra simplement éviter toutes les positions debout.

Nous clôturons cet article sur une note d'humour (**tableau II**).

BIBLIOGRAPHIE

- BRULÉ P. *Les femmes grecques à l'époque classique*. Hachette, 2001.
- HIPPOCRATE. *Le serment; La loi; De l'art...* Traduit du grec sur les textes manuscrits et imprimés, accompagnés d'introductions et de notes par le Dr Ch. V. Daremberg Paris: Charpentier: Fortin: Masson, 1844.
- GOYA M, PRATCORONA L, MERCED C *et al.*; Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 2012;379:1800-1806.
- BULLOUGH VL. A brief note on rubber technology and contraception the diaphragm and the condom. *Technology and Culture*, 1981;22:104-111.
- CNGOF- Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique-Tome XXXI-2007-C. Courtieu (Montpellier)
- COSTA P, BOUZOUBA K, DELMAS V *et al.* Examen clinique des prolapsus. *Prog Urol*, 2009;13:939-943.
- WU V, FARRELL SA, BASKETT TF *et al.* A simplified protocol for pessary management. *Obstet Gynecol*, 1997;90:990-994.
- BUGGE C, ADAMS EJ, GOPINATH D *et al.* Pessaires (dispositifs mécaniques) dans le traitement du prolapsus des organes pelviens chez la femme. *Cochrane*, 2020.
- RICHEUX V. Prolapsus génital : la rééducation pelvienne s'impose à nouveau. *Medscape*, 29 octobre 2019.
- CONQUY S, COSTA P, HAAB F *et al.* Le traitement non chirurgical des prolapsus. *Prog Urol*, 2009;13:984-987.
- CHU de Montréal- Le pessaire pour traiter une descente d'organes ou des fuites d'urine. <https://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files/2018-06/395-1-Le-pessaire-pour-traiter-descente-organes-ou-fuite-urine.pdf>
- NAGER CW, RICHTER HE, NYGAARD I *et al.* Incontinence pessaries: size, POPQ measures, and successful fitting. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2009;20:1023-1028.
- CUNDIFF GW, AMUNDSEN CL, BENT AE *et al.* The PESSRY study: symptom relief outcomes of a randomized crossover trial of the ring and Gellhorn pessaries. *Am J Obstet Gynecol*, 2007;196:405.e1-8.
- ABDULAZIZ M, STOTHERS L, LAZARE D *et al.* An integrative review and severity classification of complications related to pessary use in the treatment of female pelvic organ prolapse. *Can Urol Assoc J*, 2015;9:E400-E406.
- PIZARRO-BERDICHEVSKY J, CLIFTON MM, GOLDMAN HB. Evaluation and management of pelvic organ prolapse in elderly women. *Clin Geriatr Med*, 2015;31:507-521.
- Association des obstétriciens et gynécologues du Québec (AOGQ). Pessaires. www.gynecoquebec.com/sante-femme/pessaires/27-pessaires/html.

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

Mise au point

Saignements utérins anormaux en période reproductive en dehors de la grossesse : terminologie et classification revisitée par la FIGO

J. CRÉQUAT¹, M. SOLOMON², P. MADELENAT³

¹Centre d'imagerie médicale Pereire, PARIS.

²Cabinet de gynécologie, PARIS.

³Service de chirurgie gynécologique, Clinique de la Muette, PARIS.

Terminologie

Les saignements utérins anormaux (SUA, pour *abnormal uterine bleeding* [AUB]) sont des événements fréquents qui peuvent altérer de manière significative la qualité de vie des femmes. Les SUA concernent l'ensemble des variations possibles du cycle menstruel chez les femmes en période reproductive. La prévalence estimée est variable et augmente progressivement avec l'âge : 20 % avant 30 ans, 50 % entre 40 et 50 ans et près de 80 % en préménopause.

Par définition, toute pathologie hémorragique survenant en période prépubertaire, au cours d'une grossesse ou encore à partir de la ménopause est exclue de ce contexte. Dans ce dernier cas, il s'agit alors de saignements post-ménopausiques (SPM, pour *postmenopausal bleeding* [PMB]).

Depuis de nombreuses années, la terminologie utilisée pour définir les SUA était inconstante et limitait les possibilités de recherches. C'est la raison pour laquelle la FIGO (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique), qui rassemble plus de 130 sociétés nationales de gynécologie-obstétrique dont le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) pour la France, avait mis en place il y a plus de 10 ans une terminologie

et une classification innovantes et concises. Cette nouvelle nomenclature, proposée par avis d'experts des 6 continents (selon la méthode de Delphes de communication de groupes structurés), avait été approuvée par la plupart des sociétés savantes concernées.

Il apparaît indispensable d'en rappeler les grandes lignes pour ne pas voir fleurir ici ou là des recommandations nationales utilisant un vocabulaire inapproprié.

L'objectif était de remplacer des termes souvent imprécis ou mal définis – comme ménorragies, métrorragies ou hémorragie fonctionnelle – pour harmoniser et simplifier la terminologie, affiner les diagnostics et améliorer les approches thérapeutiques. Les paramètres retenus étaient ceux décrits dans la plupart des grandes enquêtes épidémiologiques disponibles.

Deux systèmes distincts et complémentaires

En 2018, le comité FIGO des troubles menstruels a publié sous la plume de son président Malcom Munro une mise à jour [1] des recommandations et une clarification de la classification des SUA. Celle-ci faisait suite aux publications antérieures de 2007 [2] et 2011 [3].

Cette approche est fondée sur deux systèmes à la fois distincts et complémentaires :

- le système FIGO AUB 1 qui concerne les définitions et la terminologie clinique des SUA ;
- le système FIGO AUB 2 qui organise la classification des SUA en causes structurelles et en causes non structurelles.

Les contenus ont été modifiés ou précisés au fur et à mesure des trois publications. Ensemble, ces systèmes peuvent être utilisés pour organiser l'exploration des SUA à partir d'un historique structuré et mettre en place les explorations biologiques et les procédures d'imagerie appropriées.

>>> Le système FIGO AUB 1 a donc pour objectif de standardiser la nomenclature et la définition des SUA (**tableau I**) établis à partir des 4 paramètres du cycle menstruel :

- la fréquence des cycles : normale entre 24 et 38 jours, anormale en dehors de ces limites, ou encore aménorrhée (absence de saignement depuis 3 mois) ;
- la durée du saignement : normalement inférieure à 8 jours ;
- la régularité des cycles évaluée sur 12 mois : elle représente la variation normale entre le début d'un épisode de règles et le début du prochain. Elle doit être inférieure à 7 jours chez les femmes

âgées de 26 à 41 ans et ne pas dépasser 9 jours en dehors de cette tranche d'âge ;
 – le volume du saignement rapporté par la femme : normal, faible (et remplace le terme d'oligoménorrhée) ou abondant – *heavy menstrual bleeding (HMB)* – (et dans ce dernier cas remplace le terme de ménorragie). Il est souvent illusoire et inutile de tenter de réaliser une quantification chiffrée précise.

À ces 4 paramètres, peut s'ajouter l'existence :

- de saignements inter-menstruels (terme se substituant à celui de métrorragie) ;
- de saignements imprévus, c'est-à-dire ceux induits par des stéroïdes exogènes locaux (anneaux, système intra-utérin [SIU]) ou systémiques (contraception orale, patchs, implants, injections).

>>> Le système FIGO AUB 2 concerne la classification des causes des SUA connue sous l'acronyme PALM-COEIN (**tableau II**). Il se compose de 9 types de pathologies :

- d'une part, les anomalies structurelles (PALM) généralement diagnostiquées par la clinique, l'imagerie ou l'histologie : Polype, Adénomyose, Léiomyome (ou myome) avec leur sous-classification spécifique, hyperplasie et Malignité endométriales ;
- d'autre part, les anomalies non structurelles (COEIN) qui rendent généralement nécessaire le recours aux examens biologiques : Coagulopathie, dysfonctionnement Ovulatoire, anomalie vasoactive de l'Endomètre, Iatrogénie ou pathologies Non encore classifiées (malformation artério-veineuse utérine ou isthmocèle par exemple).

Cette nomenclature, approuvée par la très grande majorité des sociétés membres de la FIGO, devrait trouver rapidement sa place en France, d'une part pour uniformiser les diagnostics et optimiser les prises en charge et, d'autre part, pour faciliter des enquêtes épidémiologiques et améliorer leur pertinence.

Paramètre	Normal	Anormal	☑
Fréquence	Absent (pas de saignement) = aménorrhée		<input type="checkbox"/>
	Rare (> 38 jours)		<input type="checkbox"/>
	Normal (≥ 24 jours à ≤ 38 jours)		<input type="checkbox"/>
	Fréquent (< 24 jours)		<input type="checkbox"/>
Durée	Normal (≤ 8 jours)		<input type="checkbox"/>
	Prolongé (> 8 jours)		<input type="checkbox"/>
Régularité	Normal ou "régulier" (variation du cycle du plus court au plus long : ≤ 7-9 jours)*		<input type="checkbox"/>
	Irrégulier (variation du cycle du plus court au plus long : ≥ 8-10 jours)*		<input type="checkbox"/>
Débit-volume (déterminé par le patient)	Léger		<input type="checkbox"/>
	Normal		<input type="checkbox"/>
	Abondant		<input type="checkbox"/>
Saignement inter-menstruel (saignement entre le début cycliquement régulier des règles)	Aucun		<input type="checkbox"/>
	Aléatoire		<input type="checkbox"/>
	Cyclique (prévisible)	Cycle précoce	<input type="checkbox"/>
		Milieu de cycle	<input type="checkbox"/>
Cycle tardif		<input type="checkbox"/>	
Saignement imprévu sous progestatifs ± estrogènes stéroïdes gonadiques (pilules, anneaux, patchs contraceptifs, DIU ou injections)	Ne s'applique pas aux patientes ne prenant pas de stéroïdes gonadiques		<input type="checkbox"/>
	Aucun (pour les patientes sous stéroïdes gonadiques)		<input type="checkbox"/>
	Présent		<input type="checkbox"/>

Tableau I : Système FIGO AUB 1. Nomenclature et définitions des SUA (d'après Munro). Sur fond blanc, les éléments normaux, sur fond bleu clair, les éléments pathologiques.

Polype		Coagulopathie
Adénomyose		dysfonctionnement Ovulatoire
Léiomyome		Endométriale
Malignité et hyperplasie		Iatrogène
		Non encore classifiées

Tableau II : Système FIGO AUB 2. Classification PALM-COEIN des causes de SUA (d'après Munro).

BIBLIOGRAPHIE

1. MUNRO MG, CRITCHLEY HO, FRASER IS for the FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet*, 2018;143:393-408.
2. FRASER IS, CRITCHLEY HOD, MUNRO MG *et al.* Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities

of menstrual bleeding? *Hum Reprod*, 2007;22:635-643.

3. MUNRO MG, CRITCHLEY HOD, BRODER MS *et al.*; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet*, 2011;113:3-13.

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

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.