

réalités

n° 210

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE



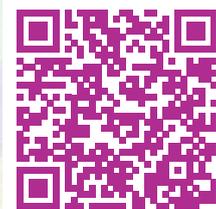
Puberté précoce et perturbateurs endocriniens : les clés pour comprendre l'impact des facteurs environnementaux sur la santé

Anticoagulants et syndrome des anti-phospholipides

Laser, radiofréquence, LED et douleurs périnéales

Contraception en période de périménopause

Le SOPK de l'adolescente



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

SECRETARIAT 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 : 4^e trimestre 2021

Sommaire

Novembre 2021

n° 210



ENDOCRINOLOGIE

- 3 Puberté précoce et perturbateurs endocriniens : les clés pour comprendre l'impact des facteurs environnementaux sur la santé**
P. Rannaud-Bartaire

LASERS

- 14 Laser, radiofréquence, LED et douleurs périméales**
C. Louis-Vahdat, S. Vieillefosse,
X. Deffieux

CONTRACEPTION

- 20 Contraception en période de périménopause**
G. Partouche

GYNÉCOLOGIE

- 27 Le SOPK de l'adolescente**
M. Durivault

OBSTÉTRIQUE

- 33 Anticoagulants et syndrome des anti-phospholipides**
J. Lepercq,
N. Costedoat-Chalumeau

Un bulletin d'abonnement est en page 26.

Image de couverture :
© Grachikova Larisa@shutterstock.com

■ Endocrinologie

Puberté précoce et perturbateurs endocriniens : les clés pour comprendre l'impact des facteurs environnementaux sur la santé

RÉSUMÉ : Des signes précoces de puberté sont observés de plus en plus fréquemment. Dans un grand nombre de cas, aucune cause organique n'est identifiée et l'influence de facteurs environnementaux est fortement suspectée. Des études récentes montrent en effet une exposition généralisée des populations aux perturbateurs endocriniens environnementaux.

Il existe des périodes de vulnérabilité, en particulier la grossesse, l'enfance et la puberté, pendant lesquelles ces substances peuvent modifier le fonctionnement et la mise en place de grandes fonctions telles que le développement cérébral, les différents systèmes endocriniens, les gonades, le fonctionnement du tissu adipeux. Ces effets peuvent être observés sur plusieurs générations : la compréhension des effets de la rencontre entre le génome et l'exposome est un enjeu de taille.

La précocité pubertaire est aussi un signe d'appel clinique qui nous informe plus largement sur la sensibilité de l'appareil génital féminin aux perturbateurs endocriniens environnementaux.



P. RANNAUD-BARTAIRE

Pédiatre endocrinologue,
Cabinet de pédiatrie spécialisée, LAMBERSART ;
Service de pédiatrie médicale,
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, LILLE.

Des signes précoces de puberté sont observés de plus en plus fréquemment et, dans un grand nombre de cas, aucune cause organique n'est identifiée. L'influence de facteurs environnementaux est fortement suspectée. Les effets possibles sur la santé des perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sont multiples et constituent un sujet de préoccupation national avec la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens reconduite en 2019 (SNPE2). Cependant, leurs mécanismes d'action sont particulièrement complexes à étudier [1]. La précocité pubertaire est aussi un signe d'appel clinique qui nous informe plus largement sur la sensibilité de l'appareil génital féminin aux PEE.

■ Puberté normale

1. Activation de la puberté : physiologie

La puberté représente l'ensemble des phénomènes physiques et psychiques qui caractérisent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte. Les modifications de la puberté sont la conséquence de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HPG) et de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA). L'axe HPG est sous le contrôle de mécanismes à la fois inhibiteurs et stimulateurs. Chez l'homme, l'axe HPG est actif pendant la période fœtale, néonatale et la petite enfance, mais devient relativement calme pendant l'enfance.

Endocrinologie

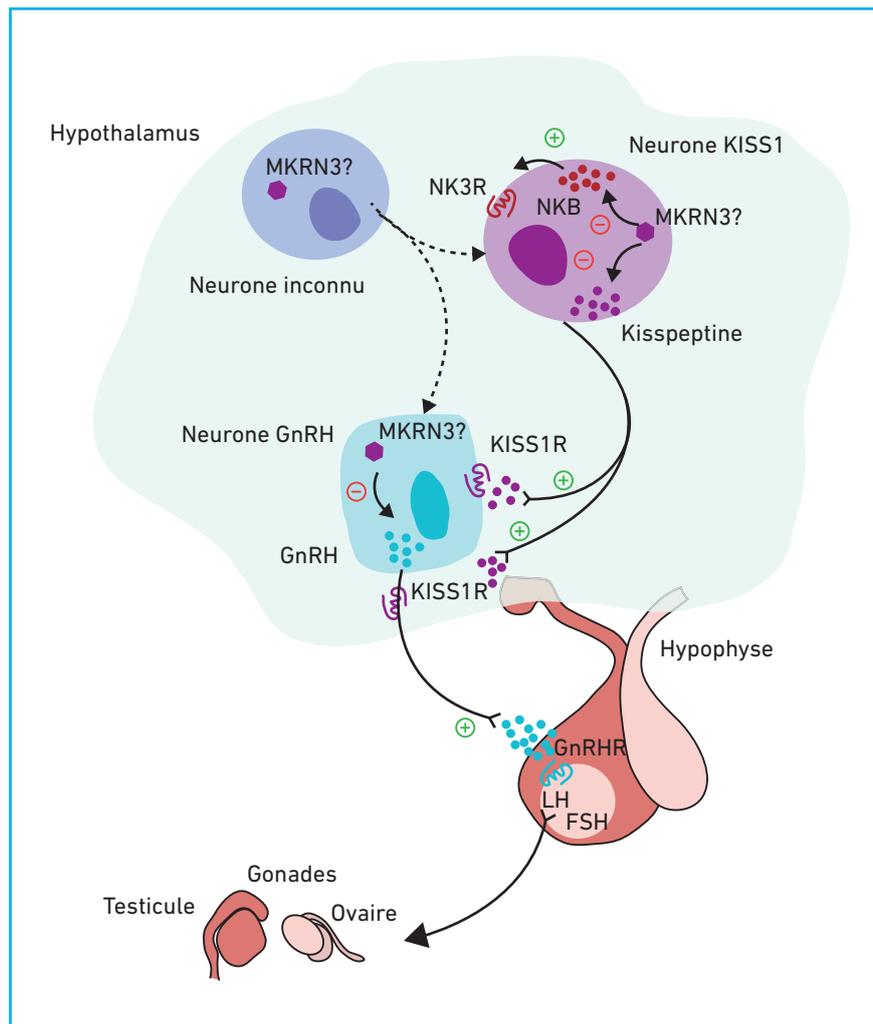


Fig. 1 : Éléments de régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans l'activation de la puberté [2].

Le contrôle hypothalamique de la puberté implique des entrées transsynaptiques excitatrices et inhibitrices vers les neurones GnRH, en plus d'une signalisation gliale-neuronique facilitatrice. L'initiation de la puberté implique le passage d'un mode de contrôle principalement inhibiteur à un mode exciteur, entraînant une activation diurne de la libération pulsatile de GnRH (*fig. 1*) [2], une augmentation de la sécrétion pulsatile des gonadotrophines LH et FSH par l'hypophyse antérieure et la stimulation des gonades.

Chez les filles, la maturation de la fonction neuroendocrinienne reproductive conduit en 2 ans à l'apparition de cycles menstruels qui deviendront progressivement ovulatoires. La régulation appropriée de la fonction ovarienne par les gonadotrophines entraîne la sécrétion par les follicules ovariens d'androgènes par les cellules de la thèque et d'estradiol par les cellules de la granulosa avant l'ovulation, et la sécrétion de progestérone par le corps jaune et d'estradiol après l'ovulation.

Chez les garçons, la LH déclenche la sécrétion d'androgènes (testostérone et androstènedione) par les cellules de Leydig des testicules.

La puberté est également associée à un événement physiologique indépendant,

Points de repère des étapes de puberté	Chez les primates (dont humain)		Chez le rongeur (modèle de recherche clinique)	
	Femelle	Mâle	Femelle	Mâle
Période juvénile	Inhibition centrale de l'axe hypothalamo-hypophysaire		Inhibition périphérique par les stéroïdes gonadiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire	
Activation de la puberté	Activation de la synthèse du peptide kisspeptine (KISS1-GPR54) et diminution de l'acide amino-butyrique et peptides opioïdes amenant à la sécrétion de GnRH			
Signe de début de la puberté	Poussée des glandes mammaires, modifications vulvaires	Augmentation du volume testiculaire	Ouverture vaginale (OV) sous l'effet des E2 entre 25 et 32 jours (1 semaine ou 2 avant le 1 ^{er} œstrus), glande mammaire non évaluée	Séparation préputiale (SPP) sous l'effet de l'augmentation des androgènes
Fin de la puberté	Ménarche puis 2 ans de maturation des cycles		1 ^{er} œstrus (pic gonadotrophines) : 1 ^{re} ovulation puis maturation de l'axe sur les 2 mois suivants	

Tableau 1 : Les étapes de la puberté chez le primate et le rongeur (d'après [2]).

l'adrénarche (ou activation des surrénales), qui se produit généralement entre 6 et 9 ans chez les deux sexes et entraîne la pubarche (c'est-à-dire les changements sexuels secondaires), notamment le développement des poils pubiens, l'acné et les odeurs corporelles. L'adrénarche est marquée par une augmentation de l'activité de la 17 α -hydroxylase (17,20 lyase) de l'enzyme P450c17 et une augmentation de l'activité du cytochrome b, ce qui entraîne une augmentation progressive de la production de déhydroépiandrostérone, de sulfate de déhydroépiandrostérone et d'androstènedione.

Les études sur le rongeur et le primate ont permis de mieux comprendre les mécanismes d'activation centrale de la puberté, bien qu'il existe des différences structurales et fonctionnelles (**tableau I**).

2. Variations de l'âge des pubertés normales

L'âge des pubertés a constamment évolué au cours de l'histoire en lien avec l'évolution des conditions économiques et nutritionnelles, avec des différences selon les populations. 50 à 80 % des variations de l'âge des pubertés seraient expliquées par des facteurs génétiques modulés par des modifications épigénétiques sous l'influence des facteurs environnementaux : des processus de méthylation de l'ADN et de modification d'histones viennent modifier l'expression des gènes régulateurs de l'axe central de la puberté (**fig. 1**) [2].

En analysant les changements du méthylome associés à la puberté normale, 120 régions différenciellement méthylées (DMRs) ont été identifiées en comparant 15 filles prépubères et 18 filles post-pubères. La plupart de ces DMRs étaient hyperméthylées dans le groupe pubère (99 %) et situées sur le chromosome X (74 %) [3].

Chez le rat, l'exposition à des perturbateurs endocriniens à des moments clés de la gestation ou juste après la naissance

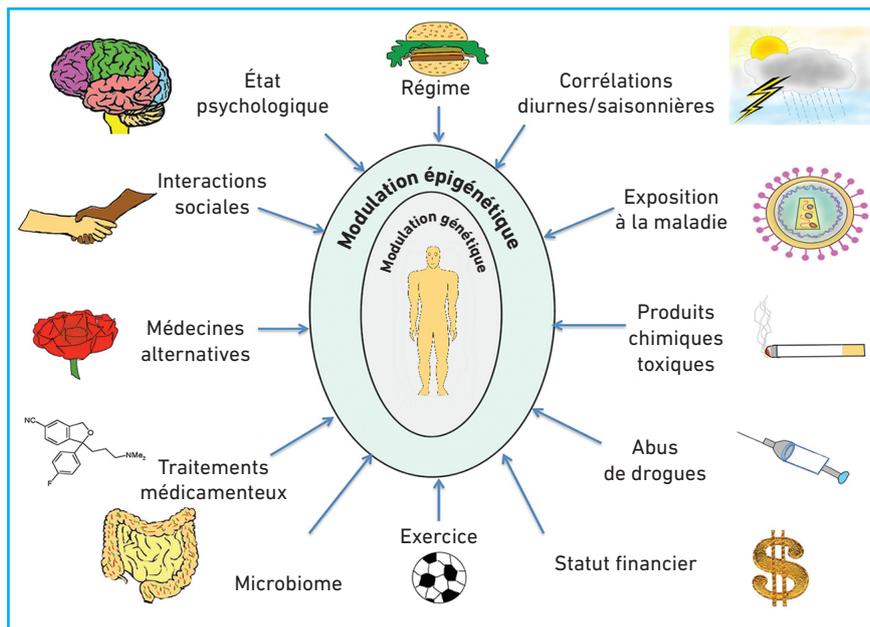


Fig. 2 : Carte mentale : facteurs modulant l'épigénétique (d'après [5]).

modifie l'expression des cellules de GnRH avec des résultats variables selon les moments d'exposition et les doses [4].

Les perturbateurs endocriniens font partie des facteurs qui peuvent modifier ces processus épigénétiques [5] au même titre que les facteurs nutritionnels, le stress, les conditions psychologiques, le surpoids, les médicaments, etc. (**fig. 2**).

■ Puberté précoce

Le démarrage pubertaire se traduit par l'apparition des seins chez la fille et l'augmentation du volume testiculaire chez le garçon. Lorsque ces signes apparaissent avant 8 ans chez la fille ou 9,5 ans chez le garçon, il faut évoquer une puberté précoce.

L'évaluation clinique précise du stade pubertaire selon les stades de Tanner, classés de 1 (infantile) à 5 (adulte), mais également de la vitesse de croissance staturale et de la rapidité d'évolution des symptômes sont nécessaires pour confirmer qu'il s'agit bien d'un démarrage pubertaire. L'âge osseux et l'échographie

pelvienne sont deux outils pouvant aider à préciser ces données.

1. Épidémiologie des précocités pubertaires

L'âge des pubertés a constamment évolué au cours de l'histoire, mais alors que l'âge moyen des ménarches (12,3 ans) reste relativement stable depuis les années 1990, de nouvelles variations sont observées aux États-Unis et en Europe : augmentation des consultations pour puberté précoce avec une présentation et une évolutivité variables, mais également étalement de la période d'apparition des caractères sexuels secondaires dans les deux sexes : apparition plus précoce du bourgeon mammaire (jusque 1 an) mais faible variation de l'âge des ménarches et avance d'environ 3 mois de l'augmentation du volume testiculaire chez le garçon. Lorsque la poussée mammaire est isolée, on parle de **prématurité thélarche**. Elles peuvent soit régresser spontanément, soit au contraire évoluer vers une puberté précoce vraie (la poussée mammaire se poursuit, associée à une accélération staturale et à une maturation des organes génitaux internes en échographie pelvienne).

Endocrinologie

Les facteurs environnementaux (PEE) sont probablement en cause, comme le rapporte Anne-Simone Parent en 2016, et leur action semble associer des effets centraux neuroendocrines et des effets périphériques [6].

En France, en 2018, l'incidence annuelle des pubertés précoces, basée sur le registre des enfants traités par analogues du GnRH, est évaluée à 2,68/10 000 filles de moins de 9 ans (et 0,24/10 000 garçons de moins de 10 ans) [7].

Au Danemark, en 2016, l'incidence annuelle pour les filles de 6 mois à 7 ans est évaluée à 1/10 000 filles pour les pubertés précoces et 4/10 000 filles pour les prématures thélarches (poussée mammaire isolée) (fig. 3) [8].

Pendant et dans les suites immédiates de la première période du confinement, les consultations pour puberté précoce

ont augmenté [9]. En Italie du Nord, dans la période mars-juillet 2020 du confinement lié à la COVID-19, le nombre de consultations pour puberté précoce a augmenté de façon significative en comparaison aux 5 années précédentes et sans être liées au retard de prise en charge. Les formes étaient également plus rapidement évolutives et les IMC plus élevés. L'une des hypothèses formulées était l'effet de l'augmentation significative du temps d'utilisation d'appareil électronique (jusqu'à 2,5 fois plus élevée), avec de possibles effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire des ondes électromagnétiques et de la lumière artificielle. Les effets de ces perturbations physiques sur les cycles biologiques ont été décrits chez les animaux d'élevage et chez les travailleurs de nuit : diminution de la sécrétion de mélatonine et modification des sécrétions stéroïdes ovariennes, de l'ovulation et de l'implantation embryonnaire [10-12].

2. Puberté précoce : prise en charge médicale de 1^{re} approche

Lorsqu'une précocité pubertaire est suspectée, des examens complémentaires en biologie et imagerie sont nécessaires afin de confirmer le diagnostic, d'en préciser l'origine et de rechercher une cause organique. La puberté précoce peut être centrale (hypothalamo-hypophysaire) comme résumé dans le **tableau II** ou périphérique (gonadique), plus rare, comme résumé dans le **tableau III**. En cas de puberté précoce centrale, aucune cause n'est retrouvée chez environ 90 % des filles et 60 % des garçons. On parle alors de puberté précoce centrale idiopathique.

Une consultation spécialisée auprès d'un médecin formé à la prise en charge des avances pubertaires s'impose. En fonction de l'évolutivité clinique, de l'impact statural (pouvant aller jusqu'à

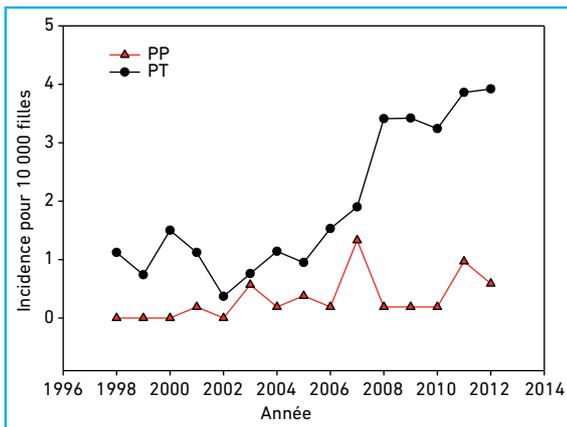


Fig. 3 : Incidence des pubertés précoces (PP) et prématures thélarches (PT) au Danemark [8].

IRM cérébrale pathologique	IRM cérébrale normale
Tumeurs (hamartome, gliome, épendymome, astrocytome, craniopharyngiome, pinéalomme, granulomatose, tumeur germinale)	Exposition précoce à des stéroïdes : ● endogènes (gonadiques ou surrénaliennes) ● exogènes (PEE)
Malformations du SNC impliquant l'hypothalamus (hydrocéphalie, neurofibromatose, dysplasie septo-optique)	Génétique (<i>MKRN3</i>)
Lésion intracrânienne : chirurgie, irradiation, trauma, méningite, encéphalite, anoxie (souffrance fœtale aiguë, SFA)	Adoption internationale (risque multiplié par 10 à 20)
	Idiopathique (rôle des PEE?) : ● 60 % des garçons ● 90 à 95 % des filles

Tableau II : Principales étiologies des pubertés précoces centrales (PPC).

Causes surrénaliennes	Causes testiculaires	Causes ovariennes
Hyperplasie des surrénales, forme tardive dite non classique	Syndrome de McCune-Albright (taches café au lait, dysplasie fibreuse)	
Déficit en 21-hydroxylase	Tumeurs testiculaires (leydigome)	Kystes ovariens
Tumeurs surrénaliennes (corticosurrénalome)	Testotoxicose (familiale)	Tumeurs ovariennes estrogénosécrétantes
	Tumeurs sécrétantes à HCG (SCN, thorax, abdomen)	
Effets surrénaliens des PEE?	Effets testiculaires des PEE? (plutôt retard pubertaire)	Effets ovariens des PEE?

Tableau III : Étiologie des pubertés précoces périphériques.

une perte de 15 cm chez les filles et 20 cm chez les garçons) et de l'éventuel retentissement psychologique, l'indication d'un traitement freinateur par agoniste de LH-RH sera discutée.

>>> Poussées mammaires isolées transitoires (thélarches): une situation de plus en plus fréquente et mal documentée [13-14]

Les cas de prématurité thélarche ne sont actuellement pas recensés. Il n'existe pas non plus d'explications précises sur les mécanismes qui peuvent conduire à une poussée mammaire transitoire isolée: activation transitoire de l'axe hypophysaire ou de l'ovaire? Action périphérique d'estrogènes exogènes directement sur la glande mammaire? Lien avec l'excès de tissu adipeux? Y a-t-il un lien physiopathologique avec les pubertés centrales idiopathiques?

3. Pubertés précoces et perturbateurs endocriniens

Plusieurs études retrouvent un taux plus élevé de certains PEE chez des enfants qui présentent des prématurités

thélarches et/ou des pubertés précoces centrales. Bisphénol A, phtalates ou certains pesticides sont retrouvés dans le sang, les urines ou les cheveux en quantités plus élevées chez des enfants de différents pays avec démarrage pubertaire précoce [15-19]. Cependant, les mécanismes d'action restent difficiles à appréhender:

– au niveau périphérique, de nombreux PEE ont une action de type estrogénique connue et peuvent interagir directement avec la glande mammaire ou l'ovaire et en modifier le cours normal de maturation, cependant l'étude des mécanismes précis est très complexe. Des effets anti-androgéniques et androgéniques sont également possibles [20];

– au niveau central, les PEE pourraient agir dans le cerveau en stimulant les neurones hypothalamiques, libérant ainsi la kisséptine, et en favorisant la maturation de l'hypothalamus, provoquant le début de la puberté. L'exposition pendant la période prénatale à des PEE tels que le Distilbène (DES), les bisphénols, les composés polybromés, le DDT, le DDE et les phtalates semble pouvoir modifier la programmation du *timing* de

la puberté sans nécessiter une seconde exposition [21-22].

À partir de ces analyses datant déjà de plus de 20 ans pour certaines, des études de biomonitoring humain (HBM) ont été mises en place au niveau français (projet ELFE, étude ESTEBAN), en Italie (*the Life Persuaded Approach*) ou européen (DEMOCOPHES project ou HBM4EU) afin d'harmoniser les données recueillies au sujet de l'imprégnation en perturbateurs endocriniens (substance chimique et ses différents métabolites) chez des couples mère-bébé suivis sur plusieurs années. Les résultats préliminaires de ces études sont concordants: ils montrent un lien entre l'imprégnation en PEE et la présence d'anomalies du déroulement pubertaire [23].

L'analyse d'une cohorte de 338 enfants américains, suivis de la naissance à la période pubertaire, retrouve une association entre l'âge des pubertés et l'imprégnation prénatale et péripubertaire en mono-éthyl-phtalate (MEP), triclosan, 2,4-dichlorophénol et parabènes (**tableau IV**) [24].

Biomarqueur	Thélarche (B2+) Variable moyenne (mois)	Pubarche (PH2+) Variable moyenne (mois)	Ménarche Variable moyenne (mois)
Concentrations prénatales^a (n = 172-177)			
MEP	-1,1 (-2,2 à 0,1)	-1,3 (-2,5 à -0,1)*	-0,3 (-1,3 à 0,6)
MIBP	-0,5 (-2,4 à 1,4)	0,5 (-1,3 à 2,4)	-0,7 (-2,1 à 0,7)
MIBP	-0,2 (-1,8 à 1,5)	-0,3 (-2,0 à 1,4)	-0,4 (-1,6 à 0,9)
Triclosan	-0,1 (-0,8 à 0,6)	0,0 (-0,7 à 0,8)	-0,7 (-1,2 à -0,2)**
Benzophénone-3	-0,1 (-0,7 à 0,6)	0,3 (-0,4 à 1,0)	-0,3 (-0,8 à 0,2)
Méthyl parabène	0,1 (-1,0 à 1,2)	0,4 (-0,8 à 1,6)	-0,7 (-1,6 à 0,2)
Propyl parabène	0,1 (-0,6 à 0,8)	0,4 (-0,4 à 1,2)	-0,2 (-0,8 à 0,4)
2,4-dichlorophénol	-0,9 (-1,9 à 0,2)	-0,2 (-1,3 à 0,9)	-0,8 (-1,6 à 0,0)*
2,5-dichlorophénol	-0,5 (-1,2 à 0,3)	-0,1 (-0,9 à 0,7)	-0,5 (-1,0 à 0,1)
Concentrations péripubertaires^b (n = 155-157)			
Triclosan	0,0 (-0,8 à 0,8)	0,7 (-0,1 à 1,5)	0,1 (-0,5 à 0,8)
Benzophénone-3	-0,3 (-1,3 à 0,7)	-0,5 (-1,4 à 0,4)	-0,6 (-1,4 à 0,2)
Méthyl parabène	-1,1 (-2,1 à 0,0)*	-1,5 (-2,5 à -0,4)**	-0,9 (-1,6 à 0,1)*
Propyl parabène	-0,5 (-1,2 à 0,3)	-0,8 (-1,6 à -0,1)*	-0,4 (-1,0 à 0,1)
2,4-dichlorophénol	0,4 (-1,3 à 2,0)	0,6 (-1,0 à 2,2)	-0,4 (-1,6 à 0,7)
2,5-dichlorophénol	0,2 (-0,7 à 1,1)	1,0 (0,1 à 1,9)*	0,5 (-0,3 à 1,3)

^a Moyenne des concentrations en créatinine corrigées dans 2 échantillons d'urine prélevés pendant la grossesse.
^b Concentrations en créatinine corrigées dans 1 échantillon d'urine prélevé à 9 ans.
* p < 0,05; ** p < 0,01.

Tableau IV: Effets de l'imprégnation en perturbateurs endocriniens en prénatal et en périnatal sur l'âge des pubertés de 338 enfants californiens [24].

Endocrinologie

>>> Tissu adipeux : complice et victime de l'action des PEE ?

L'excès pondéral est un facteur qui influence l'âge de début pubertaire. Les perturbateurs endocriniens environnementaux ont des interactions spécifiques avec le tissu adipeux. Ce compartiment tissulaire constitue un lieu de stockage des PEE de type lipophile. C'est ce qui explique l'observation de la contamination en PEE d'animaux sauvages non exposés directement à ces composés (DDT, perfluorés, retardateurs de flamme) mais qui se trouvent en bout de chaîne alimentaire. Le tissu adipeux relargue ces PEE tout au long de la vie, y compris de la mère au fœtus. Les observations d'amaigrissement rapide après chirurgie bariatrique retrouvent une cinétique de relargage des PEE lipophiles dans la circulation sanguine jusqu'à 12 mois après l'opération [25].

Les PEE ont une action locale directement sur la cellule adipeuse qui peut favoriser obésité et maladies métaboliques : on parle de "PEE obésogènes" et

les exemples se multiplient. L'exposition au BPA est associée à une augmentation de l'IMC chez les filles n'ayant pas encore atteint la puberté. On retrouve un lien direct entre l'épaisseur de la graisse viscérale mesurée en échographie et l'âge d'apparition de la thélarche chez 72 filles de moins de 8 ans en Corée ($p = 0,009$). En pratique, on constate régulièrement en consultation une élévation de l'IMC dans les années qui précèdent la précocité pubertaire [26-27].

Il existe différentes hypothèses mécanistiques : perturbation directe des adipocytes, augmentation de la synthèse endogène des estrogènes ou encore effets épigénétiques sur plusieurs générations.

Une intéressante étude translationnelle (fig. 4) analyse 629 couples mère-enfant de la cohorte allemande LINA en 2006-2008 avec dosages dans le sang, l'urine et le lait maternel de plusieurs parabènes utilisés comme conservateurs dans les produits cosmétiques, les articles de toilette, les aliments (E214-219) et les produits pharmaceutiques. Pour le butylparabène (BuP), une association

positive est observée avec le surpoids au cours des 8 premières années de vie, avec une tendance plus forte chez les filles. En complément de ces observations, l'analyse de la progéniture des souris exposées aux parabènes montre une augmentation de leur consommation alimentaire et de leur masse grasse. On retrouve également une diminution de la leptine et une augmentation de l'adiponectine. Une hyperméthylation de l'ADN au niveau central était retrouvée [28].

4. Effets des PEE sur les gonades dans les deux sexes

>>> L'appareil reproductif féminin : cible d'action des PEE au même titre que l'appareil reproductif masculin

Comme nous l'avons vu chez l'enfant, poussées de thélarche, pubertés avancées et pubertés précoces peuvent être un signe de la sensibilité de l'axe gonadotrope, de l'appareil génital et de la glande mammaire aux PEE. Chez l'adulte, caractériser les effets des expositions aux PEE sur l'ovaire ou le sein reste un important défi pour la recherche.

Le syndrome de dysgénésie testiculaire (*testicular dysgenesis syndrome*, TDS) a été décrit en 2001 par Skakkebaek *et al.* [29]. Il se fonde sur la juxtaposition de données cliniques, épidémiologiques et de données scientifiques animales et humaines indiquant l'origine fœtale du cancer du testicule, le lien établi entre les malformations génitales chez les garçons nouveau-nés (hypospadias, cryptorchidie...) et les troubles de la reproduction masculins à l'âge adulte.

En 2008, dans une revue sur l'impact des PEE en gynécologie [30], Caserta insiste sur le fait qu'une grande attention a été portée sur les modifications des paramètres de la reproduction masculine en relation avec l'exposition aux PEE mais que les études sur le système de reproduction féminin étaient moins

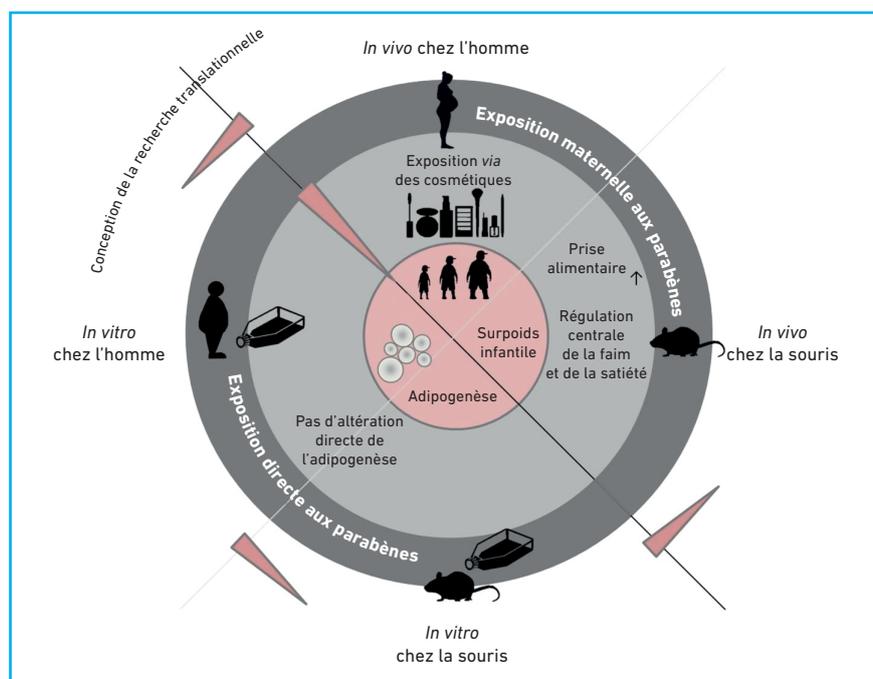


Fig. 4 : La recherche translationnelle, modèle intéressant pour l'analyse des effets des PEE (d'après [28]).

complètes. Il existait cependant de nombreux arguments pour relier l'effet de certains PEE et les perturbations de la fertilité féminine, les cas d'endométriose, la puberté précoce et le cancer du sein et de l'endomètre qui pourraient correspondre par homologie à un syndrome de dysgénésie ovarienne (*ovarian dysgenesis syndrome*, ODS).

En 2017, l'équipe du CHU de Toulouse passe au crible 97 publications sur l'altération de la folliculogénèse (défaut de maturation, de réserve ou atresie précoce des follicules) sous l'effet des PEE tels que les phtalates et leurs dérivés, le BPA, le tabac, les hydrocarbures aromatiques et les pesticides. Ces effets ont été observés lorsque l'exposition a eu lieu à différents moments de la vie, de la période prénatale à la période adulte [31].

Plusieurs études retrouvent un taux de polychlorobiphényles (PCB), d'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et d'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) ou de BPA plus élevé dans le sang des patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Une quarantaine de publications retrouve un lien entre l'exposition à certains PEE et le risque d'endométriose. Cette maladie touche 176 millions de femmes dans le monde [32]. L'exposition fœtale à des estrogènes exogènes a été associée à un risque accru de cancer du sein sans que les mécanismes ne soient connus [33].

Perturbateurs endocriniens : mécanismes et complexité de la recherche scientifique

1. Découverte des perturbateurs endocriniens

Depuis les années 1960, plusieurs scientifiques ont observé des anomalies chez la faune sauvage : mauvais fonctionnement de la thyroïde, baisse de la fertilité, malformations à la naissance, anomalies du métabolisme ou encore féminisation des mâles chez les poissons, les oiseaux,

les reptiles et les mammifères. Ces anomalies sont attribuées à l'effet de produits chimiques de synthèse comme le DDT ou les PCB retrouvés tout au long de la chaîne alimentaire.

En 1991, la conférence de Wingspread réunit des chercheurs de différents horizons qui font tous les mêmes constatations : différents composés chimiques libérés dans la nature par les activités humaines et quelques composés naturels sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris celui de l'homme. Ils définissent ensemble la notion de perturbateurs endocriniens de l'environnement ainsi que les différentes implications de cette découverte pour la recherche et la santé humaine [34] : *“Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous-)populations”* (OMS, 2002).

>>> L'exemple historique du bisphénol A

Dans le même temps, Ana Soto, professeure de biologie cellulaire à la Faculté de Médecine de la Tufts University à Boston, alerte sur la dangerosité du BPA. En effet, elle observe dans son laboratoire un développement aberrant de certaines cellules de cancer du sein sensibles aux estrogènes lorsqu'elles sont en contact avec un contenant imprégné de bisphénol A [33].

Le bisphénol A avait été identifié au milieu des années 1930 par Edward Charles Dodds, chercheur britannique en médecine à l'Université de Londres, comme substance estrogénique au même titre que le diéthylstilbestrol. Le Distilbène, initialement mais à tort utilisé comme traitement des avortements spontanés, est à l'origine d'anomalies génitales et de stérilité chez les enfants exposés *in utero* ainsi que chez ceux de la génération suivante [34-36]. Le BPA a, quant à lui, été exploité dans la plas-

turgie pour ses propriétés de résistance et de transparence dans différents matériaux comme les polycarbonates et les résines époxy sans prendre en compte son effet estrogénique. Le BPA est interdit dans les biberons depuis 2010 et dans les contenants alimentaires et les tickets de caisse depuis 2015 en France, mais sa production mondiale est encore actuellement de plusieurs millions de tonnes par an et les substances utilisées pour le remplacer, telles que les bisphénols S et F, s'avèrent également être des perturbateurs endocriniens [37].

2. Des mécanismes d'action complexes

Aujourd'hui, la liste des pathologies en lien avec les effets des PEE est longue : syndrome de dysgénésie testiculaire, obésité et diabète, troubles neurologiques et du développement, anomalies de la thyroïde, MIH (*Molar incisor hypomineralisation*), troubles de la puberté, altérations de la folliculogénèse (SOPK, IOP), endométriose, cancer de la prostate et du sein. Cependant, les niveaux de preuve et de connaissance des mécanismes par lesquels les PEE peuvent agir ne sont connus que partiellement et sont très complexes à étudier.

Les perturbateurs endocriniens environnementaux n'agissent pas comme les autres toxiques. En effet, il n'y a pas d'effet “seuil” : ils peuvent agir à très faibles doses, leur effet n'est pas forcément dose-dépendant.

Les PEE sont particulièrement dangereux à des phases clés du développement (périodes d'exposition) : grossesse, petite enfance et puberté.

Il existe une période de latence entre le moment de l'exposition et l'apparition des pathologies. Leurs effets se potentialisent entre eux : on parle d'effet cocktail. Les modifications physiologiques entraînées par l'exposition aux PEE peuvent être transmises aux générations suivantes : on parle d'effet transgénérationnel [38].

Endocrinologie

>>> La recherche scientifique sur les PEE : nouveaux paradigmes et innovations

Lors d'une communication à l'Institut de recherche en santé publique (IRESB), Robert Barouki insiste sur le fait qu'il est impossible d'étudier les effets de toutes les combinaisons des composants possibles : une approche par type de mécanisme de toxicité et ensuite des interactions entre ces différentes voies de toxicité est plus pertinente. Dans le cas du bisphénol A, ses effets estrogéniques sont connus depuis les années 1930, cependant il est très fréquemment utilisé en tant que modèle expérimental des effets possibles des perturbateurs endocriniens. Les clés pour mener une recherche scientifique efficace sur les perturbateurs endocriniens sont résumées dans le **tableau V**.

>>> La rencontre du génome et de l'exposome

Les perturbateurs endocriniens environnementaux font partie des facteurs de causalité des maladies chroniques dont l'incidence est en augmentation. Il est intéressant d'étudier les effets des perturbateurs endocriniens dans un contexte plus global d'impact de notre environnement sur la santé.

La recherche scientifique tente d'appréhender les facteurs environnementaux de façon globale, en prenant en compte tous les facteurs externes (type d'habitat, lieu géographique, bruit, pollution lumineuse, pollution atmosphérique, expositions professionnelles...) et internes (microbiote, stress inflammatoire, régulations métaboliques et protéiques) ainsi que les facteurs psychosociaux.

La compréhension des effets de la rencontre entre le génome et l'exposome est un enjeu de taille. Le concept d'exposome, proposé par le directeur du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 2005, Christopher Wild, désigne la totalité des expositions à des

facteurs environnementaux subis par un organisme humain de sa conception à sa mort. Il intègre non seulement l'environnement mais aussi les causes psychologiques et socio-économiques. Il prend en compte la temporalité des expositions et le délai possible entre le moment de l'exposition et l'apparition des pathologies. L'étude des mélanges de toxiques se développe dans le même temps [39].

De nombreux contaminants chimiques peuvent interagir avec l'ADN (agents mutagènes ou génotoxiques) ou son environnement régulateur d'expression (épigénétique).

Dans les années 1970 sont observés des effets du Distillène, médicament estrogénique, sur la génération des filles exposées *in utero* au DES puis sur leurs propres enfants. Ces observations mettent en évidence la possibilité d'une toxicité différée dans le temps et d'une transmission entre générations. De nombreux autres exemples ont ensuite montré que des contaminants pouvaient modifier différents

marqueurs épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs des gènes ou l'expression des micro-ARN. Le paradigme scientifique des origines développementales de la santé et de la maladie (DOHaD) est largement repris dans les études sur les origines de l'épidémie mondiale de diabète et d'obésité [40].

>>> Perturbations thyroïdiennes et développement neurologique

Les effets des perturbateurs endocriniens ne concernent pas uniquement les appareils glandulaires mais également le développement cérébral, avec un impact majeur pour les populations : Barbara Demeneix et Jean-Baptiste Fini étudient les effets neuro-développementaux des perturbations thyroïdiennes précoces liées à l'exposition anténatale à certains PEE. Troubles du spectre autistique, perte de QI, troubles de l'attention et hyperactivité (TDA/H) sont en augmentation et pourraient être en lien avec l'exposition anténatale à des PEE [41]. Selon les pays d'Europe, un apport de 100 à

- Utiliser les données de la faune sauvage et des modèles animaux.
- Cartographier les lieux d'exposition des populations.
- Analyser des cohortes de population sur plusieurs générations et constituer des collections d'échantillons biologiques.
- **Utiliser certains PEE "emblématiques" comme modèles pour la recherche scientifique :**
 - dioxine ;
 - DES (diéthylstilbestrol) ;
 - bisphénol A, phtalates ;
 - POP (polluants organiques persistants) comme le DDT, les perfluorés PFOA et PFOS (convention de Stockholm).
- Étudier les effets de mélanges de PEE.
- Analyser les effets épigénétiques des PEE.
- Réaliser des études translationnelles (= études couplées sur l'homme et l'animal *in vitro* et *in vivo*).
- Développer les approches omiques (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique).
- Utiliser l'intelligence artificielle (algorithmes) pour l'identification de substances et de leurs effets.
- Développer les tests pour évaluer les effets de la perturbation endocrinienne sur les matériaux et produits industriels.

Tableau V : La recherche sur les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) : une approche nécessairement innovante (P. Ranaud-Bartaire).

150 µg d'iode par jour avant et pendant la grossesse est recommandé mais pas toujours systématique (Koletzko *et al.*, 2018 ; ANSES 2017).

Par ailleurs en pédiatrie et à l'âge adulte, les perturbations thyroïdiennes telles que variations de ratios entre les hormones thyroïdiennes, l'hypothyroïdie frustre, les thyroïdites auto-immunes et les goîtres sont observés de plus en plus fréquemment.

Une supplémentation en iode systématique en périconceptionnel et aux âges clés du développement pourrait limiter les effets de la perturbation thyroïdienne.

3. La réglementation des PEE

Les perturbateurs endocriniens ne sont pas des toxiques comme les autres et la mise en place d'une réglementation est complexe et constamment évolutive.

L'encadrement des substances chimiques est régi par le règlement REACH (*Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals*) qui s'applique sans transposition dans tous les États membres de l'UE. Il prévoit que les substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien et présentant un niveau de préoccupation équivalent aux substances CMR (cancérogène, mutagène, toxique pour la

reproduction) puissent être identifiées comme des substances extrêmement préoccupantes et ainsi être inscrites sur la liste des substances soumises à autorisation. Pour le moment, cela ne concerne que les règlements sur les produits phytopharmaceutiques et biocides qui prévoient explicitement d'exclure des substances présentant des effets de PEE depuis 2018. Les produits cosmétiques, les dispositifs médicaux, les matériaux au contact des aliments, les jouets et divers produits à destination des enfants sont régis par d'autres réglementations sectorielles et ne sont pas concernés.

En France, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) comprend depuis 10 ans un groupe de travail sur les perturbateurs endocriniens dont les fonctions sont les suivantes :

- mettre en place une veille et faire l'analyse des rapports, études et publications sur les molécules potentiellement PEE ;
- établir une priorisation des substances potentiellement PEE devant faire l'objet d'une analyse approfondie ;
- participer à la catégorisation des PEE selon des scores. Ces données sont résumées dans la **figure 5**.

La SNPE2 souligne l'enjeu de priorité nationale de la prise en compte des perturbateurs endocriniens dans la sphère

industrielle, écologique et l'agriculture mais également dans le monde de la santé [42].

■ Conclusion

Les perturbateurs endocriniens environnementaux sont suspectés d'être responsables de nombreuses pathologies : anomalies génitales des petits garçons, poussées mammaires isolées, pubertés avancées et pubertés précoces, dysthyroïdies, obésité, diabète ou troubles du neurodéveloppement, cancer du sein et de la prostate. Les jeunes couples en âge de procréer devraient être encouragés à diminuer leur exposition aux perturbateurs endocriniens avant de débuter une grossesse ainsi que tout au long de la grossesse.

Des signes de précocité pubertaire doivent conduire rapidement à une consultation spécialisée afin d'éliminer une cause organique et d'adapter la prise en charge médicale. Dans les situations telles que les pubertés précoces centrales idiopathiques ou les poussées de thélarche isolées, la prise en compte des facteurs environnementaux comme cause possible est indispensable au regard des nouvelles connaissances scientifiques. Ces symptômes sont autant de signaux des effets des PEE sur l'appareil génital féminin.

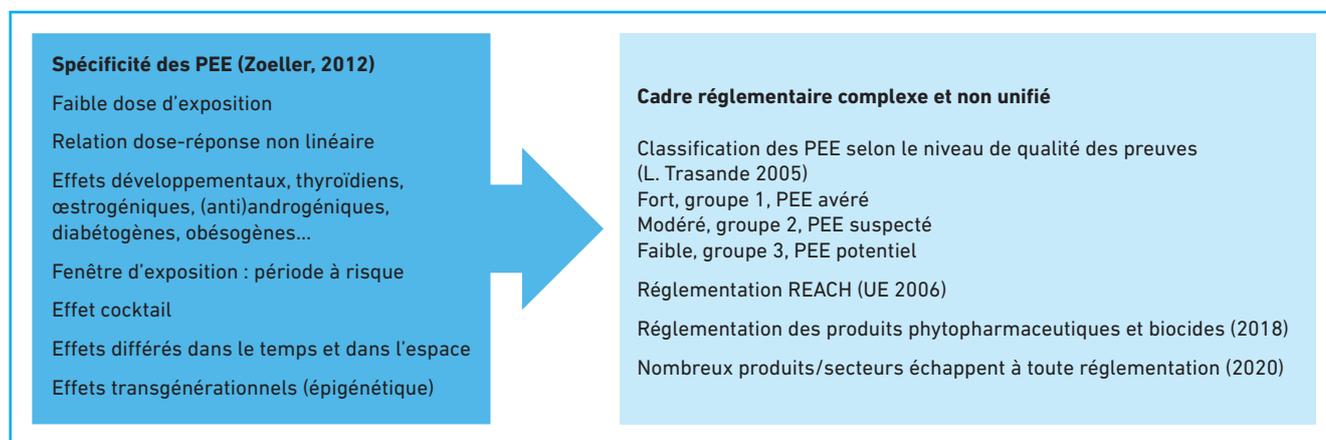


Fig. 5 : Les perturbateurs endocriniens : un cadre réglementaire complexe et non unifié (P. Rannaud-Bartaire).

Endocrinologie

POINTS FORTS

- La puberté précoce se définit par une poussée mammaire avant 8 ans chez la fille ou une augmentation du volume testiculaire (\pm pilosité pubienne) avant 9,5 ans chez le garçon.
- La prise en charge des pubertés précoces doit être spécialisée et doit permettre d'éliminer rapidement une cause organique.
- En cas de puberté précoce centrale idiopathique, la responsabilité possible de perturbateurs endocriniens de l'environnement (PEE) est maintenant largement démontrée mais les mécanismes restent très complexes à étudier.
- L'exposition aux PEE a lieu tout au long de la vie sous forme de "cocktail de PEE", avec des effets cumulatifs ou potentialisateurs et des périodes de vulnérabilité particulière comme la grossesse, l'enfance, la puberté.
- La prise en compte des PEE s'intègre dans une approche globale de tous les facteurs de risque des maladies chroniques (exposome).
- L'appareil génital féminin et la glande mammaire sont des tissus cibles des PEE, dont les effets peuvent se manifester par des poussées mammaires isolées, des pubertés précoces, un SOPK, des altérations de la folliculogénèse et des cancers du sein.

Ces connaissances devraient amener les médecins à proposer aux familles une stratégie de limitation de l'exposition aux PEE afin de prévenir l'apparition de toute nouvelle maladie mais également d'essayer d'influencer positivement l'évolution naturelle des maladies chroniques déjà présentes [43-44].

BIBLIOGRAPHIE

1. BUCK LOUIS GM, GRAY LE, MARCUS M *et al.* Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*, 2008;121 Suppl 3: S192-207.
2. ABREU AP, KAISER UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016;4:254-264.
3. BESSA DS, MASCHIETTO M, AYLWIN CF *et al.* Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls. *Clin Epigenetics*, 2018;10:146.
4. GORE AC. Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. *Hormones*, 2010; 9:16-27.
5. KANHERKAR RR, BHATIA-DEY N, CSOKA AB. Epigenetics across the human lifespan. *Front Cell Dev Biol*, 2014;2:49.
6. FUDVOYE J, LOPEZ-RODRIGUEZ D, FRANSSEN D *et al.* Endocrine disruptors and possible contribution to pubertal changes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019;33:101300.
7. RIGOU A, LE MOAL J, LÉGER J *et al.* A new efficient method to monitor precocious puberty nationwide in France. *Eur J Pediatr*, 2018;177:251-255.
8. SØMOD ME, VESTERGAARD ET, KRISTENSEN K *et al.* Increasing incidence of premature thelarche in the Central Region of Denmark – Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practice. *Int J Ped Endocrinol*, 2016;2016:4.
9. STAGI S, DE MASI S, BENCINI E *et al.* Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*, 2020;46:165.
10. HADINIA SH, CARNEIRO PRO, FITZSIMMONS CJ *et al.* Post-photostimulation energy intake accelerated pubertal development in broiler breeder pullets. *Poult Sci*, 2020;99:2215-2229.
11. LEWCZUK B, REDLARSKI G, ZAK A *et al.* Influence of electric, magnetic, and electromagnetic fields on the circadian system: current stage of knowledge. *Biomed Res Int*, 2014;2014:169459.
12. RUSSART KLG, NELSON RJ. Light at night as an environmental endocrine disruptor. *Physiol Behav*, 2018;190:82-89.
13. LÉGER L, REYNAUD R, CZERNICHOV P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatrics*, 2000;137:819-825.
14. GIABICANI E, ALLALI S, DURAND A *et al.* Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PLoS One*, 2013;8:e70931.
15. BUTTKE DE, SIRCAR K, MARTIN C *et al.* Exposures to endocrine disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003-2008). *Environ Health Perspect*, 2012;120: 1613-1618.
16. COLÓN I, CARO D, BOURDONNY CJ *et al.* Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 2000;108:895-900.
17. KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA M, CHARLIER C, CRAEN M *et al.* Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*, 2001;16:1020-1026.
18. DURMAZ E, ASCI A, ERKEKOGLU P *et al.* Urinary Bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014;6:16-21.
19. PARIS F, GASPARI L, SERVANT N *et al.* Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol*, 2013; 29:788-792.
20. AKSGLAEDE L, JUUL A, LEFFERS H *et al.* The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update*, 2006;12:341-349.
21. LEGOFF L, D'CRUZ SC, TEVOSIAN S *et al.* Transgenerational Inheritance of Environmentally Induced Epigenetic Alterations during Mammalian Development. *Cells*, 2019;8:1559.
22. PATISAUL HB. Effects of environmental endocrine disruptors and phytoestrogens on the kisspeptin system. *Adv Exp Med Biol*, 2013;784:455-479.

23. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban/les-resultats-de-l-etude-esteban>
24. HARLEY KG, BERGER KP, KOGUT K *et al.* Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod*, 2019;34:109-117.
25. FÉNICHEL P, COQUILLARD P, BRUCKER-DAVIS F *et al.* Sustained bloodstream release of persistent organic pollutants induced by extensive weight loss after bariatric surgery: Implications for women of childbearing age. *Environ Int*, 2021;151:106400.
26. HEINDEL JJ, BLUMBERG B, CAVE M *et al.* Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol*, 2017;68:3-33.
27. ROSALES NIETO CA, FERGUSON MB, BRIEGEL JR *et al.* Pre-pubertal growth, muscle and fat accumulation in male and female sheep-Relationships with metabolic hormone concentrations, timing of puberty and reproductive outcomes. *Reprod Domest Anim*, 2019;54:1596-1603.
28. LEPPERT B, STRUNZ S, SEIWERT B *et al.* Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development. *Nat Commun*, 2020;11:561.
29. SKAKKEBAEK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-978.
30. CASERTA D, MARANGHI L, MANTOVANI A *et al.* Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update*, 2008;14:59-72.
31. VABRE P, GATIMEL N, MOREAU J *et al.* Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health*, 2017;16:37.
32. KAHN LG, PHILIPPAT C, NAKAYAMA SF *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:703-718.
33. SPERONI L, VOUTILAINEN M, MIKKOLA ML *et al.* New insights into fetal mammary gland morphogenesis: differential effects of natural and environmental estrogens. *Sci Rep*, 2017;7:40806.
34. MARKEY CM, RUBIN BS, SOTO AM *et al.* Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002;83:235-244.
35. TOURNAIRE M, DEVOUCHE E, EPELBOIN S *et al.* Birth defects in children of men exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Thérapie*, 2018;73:399-407.
36. WAUTIER A, TOURNAIRE M, DEVOUCHE E *et al.* Genital tract and reproductive characteristics in daughters of women and men prenatally exposed to diethylstilbestrol (DES). *Thérapie*, 2020;75:439-448.
37. BEAUSOLEIL C, EMOND C, CRAVEDI JP *et al.* Regulatory identification of BPA as an endocrine disruptor: Context and methodology. *Mol Cell Endocrinol*, 2018;475:4-9.
38. ZOELLER RT, BROWN TR, DOAN LL *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 2012;153:4097-4110.
39. BUCK LOUIS GM, SMARR MM, PATEL CJ. The Exposome Research Paradigm: an Opportunity to Understand the Environmental Basis for Human Health and Disease. *Curr Environ Health Rep*, 2017;4:89-98.
40. PENKLER M, HANSON M, BIESMA R *et al.* DOHaD in science and society: emergent opportunities and novel responsibilities. *J Dev Orig Health Dis*, 2019;10:268-273.
41. MUGHAL BB, FINI JB, DEMENEIX BA. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocr Connect*, 2018;7:R160-R186.
42. solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/snpe2_-_document_complet.pdf
43. SARGIS RM, HEINDEL JJ, PADMANABHAN V. Interventions to Address Environmental Metabolism-Disrupting Chemicals: Changing the Narrative to Empower Action to Restore Metabolic Health. *Front Endocrinol*, 2019;10:33.
44. BOURGUIGNON JP, PARENT AS, KLEINJANS JCS *et al.* Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors. *Environ Health*, 2018;17:42.

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

Un nouvel outil digital dans le dépistage du cancer du col de l'utérus

Le CNGOF, en partenariat avec le spécialiste de la e-santé 360 medics, lance "Gestion des résultats HPV". Cet outil d'aide à la décision dans le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus est proposé gratuitement aux professionnels de santé. Il est édité par le docteur Joseph Monsonago, président de la commission col-HPV du CNGOF. L'application se décline en quatre niveaux :

- les recommandations françaises (HAS, InCa). Pour les situations où ces recommandations n'existent pas, l'application propose des avis d'experts ou des orientations internationales ;
- le dépistage fondé sur l'âge et le dépistage de routine *versus* situations particulières ;
- l'évaluation du risque basée sur le profil des patientes ou sur des scores bien établis ;
- enfin, dans chaque situation, il est rappelé au professionnel ce qu'il faut faire et ne pas faire.

Pour accéder à l'outil :

- téléchargez gratuitement 360 medics sur Apple/Google Store ;
- connectez-vous avec vos identifiants ou créez gratuitement votre compte ;
- accédez à l'outil depuis la barre de recherche en tapant "HPV".

Lasers

Laser, radiofréquence, LED et douleurs périnéales

RÉSUMÉ : De nouveaux dispositifs de thérapie vaginale non invasive ont fait leur apparition et commencent à être appliqués en gynécologie dans le cadre des douleurs périnéales. Il s'agit des techniques utilisant la radiofréquence, le laser ou la photothérapie (photobiomodulation).

Ces nouveaux dispositifs semblent améliorer certaines patientes présentant des douleurs périnéales associées à un syndrome génito-urinaire de la ménopause.

Jusqu'à présent, très peu de complications ont été rapportées avec ces techniques.



**C. LOUIS-VAHDAT¹,
S. VIEILLEFOSSE², X. DEFFIEUX²**

¹Cabinet de Gynécologie, PARIS.

²Hôpital Antoine Bécclère, Service de Gynécologie-Obstétrique, CLAMART; Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine, ORSAY.

Les douleurs périnéales concernent 5 % de nos consultations en gynécologie. Leur prise en charge demande une bonne connaissance de leur terminologie ainsi que des étiologies potentielles. La douleur doit être classée selon sa temporalité (aiguë ou chronique) et son origine : nociceptive, neuropathique (innervation périphérique) et nociplastique (sensibilisation centrale).

>>> La douleur **nociceptive** est liée à une lésion des tissus somatiques ou viscéraux, par traumatisme direct ou inflammation.

>>> La douleur **neuropathique** (*neuralgia* en anglais) est liée à une atteinte des nerfs périphériques ou centraux (exemples : neuropathie diabétique, névralgie post-herpétique, drépanocytose, syndrome d'Ehlers-Danlos).

>>> La sensibilisation **centrale** est caractérisée par une hyperalgésie (augmentation de l'intensité douloureuse d'un stimulus qui provoque normalement une douleur), une allodynie (douleur causée par un stimulus qui normalement ne provoque pas de douleur ; cette allodynie peut également se rencontrer dans certaines douleurs neuropathiques), une extension du champ réceptif (la douleur

s'étend au-delà de la zone normale de réception) et une douleur anormalement prolongée après le retrait d'un stimulus douloureux. Les zones douloureuses sont en relation avec le traumatisme initial causal.

Les mécanismes de la sensibilisation centrale sont multiples : suractivation du système ascendant, altération des voies descendantes inhibitrices de la douleur, augmentation de la facilitation descendante de la douleur, sensibilisation cognitive et émotionnelle, traitement sensoriel altéré dans le cerveau, excès d'activation des neurones de la corne postérieure. La complexité de la séméiologie de ces douleurs chroniques requiert une approche multidisciplinaire (algologue, gynécologue, médecin de médecine physique et réadaptation, dermatologue, urologue, etc.) et leur prise en charge est très souvent multimodale.

De nouveaux dispositifs de thérapie vaginale non invasive sont apparus depuis une dizaine d'années et ils commencent à trouver des applications en gynécologie dans le cadre de la pelvipérinéologie, en particulier pour la prise en charge des douleurs périnéales. Il s'agit des techniques utilisant la radiofréquence (RF), le laser ou la photothérapie

Laser
<ul style="list-style-type: none"> ● Principe : source lumineuse, action thermique ablatif (CO₂), non ablatif (Erbium-Yag) ● Particularités : non invasif, quasi indolore ● Indications : douleurs associées au syndrome génito-urinaire de la ménopause (atrophie vulvo-vaginale) ● Contre-indications : pacemaker, grossesse, infection en cours ● 1 séance par mois pendant 3 à 4 mois puis 1 séance d'entretien 1 fois par an
LED (luminothérapie = laser basse intensité)
<ul style="list-style-type: none"> ● Principe : source de lumière froide, effets non thermiques de photobiomodulation ● Particularités : non invasive, indolore ● Indications : douleurs associées à une inflammation ou à des difficultés de cicatrisation ● Contre-indications : pacemaker, grossesse ● 1 séance par semaine, 4 à 6 semaines
Radiofréquence
<ul style="list-style-type: none"> ● Principe : champ électromagnétique, action thermique non ablatif ● Particularités : non invasive, indolore ● Indications : douleurs avec ou sans syndrome génito-urinaire de la ménopause ● Contre-indications : pacemaker, grossesse, infection génitale ou urinaire en cours ● Selon le type de radiofréquence : une à plusieurs séances, 1 fois par semaine ou par mois

Tableau 1 : Indications et caractéristiques des différentes nouvelles énergies pour la prise en charge des douleurs pelvi-périnéales.

(photobiomodulation = luminothérapie = laser basse intensité) (**tableau 1**). Les résultats des premières études contrôlées commencent à être publiés. Il faut bien entendu rester prudent avant de diffuser ces techniques (rares études contrôlées, suivi limité, etc.) [1], mais elles pourraient offrir des alternatives aux estrogènes locaux, à la rééducation périnéale,

aux infiltrations, à la neuromodulation périphérique et à la chirurgie.

■ Thérapies LED

Les thérapies LED (*light-emitting diode* pour diode électroluminescente) sont des sources lumineuses “froides”, agis-

sant par des effets non thermiques dans le domaine du visible (proche infrarouge, UVA et B). Dans ces longueurs d'onde, la lumière déclenche un mécanisme appelé “photobiomodulation” (PBM). Ces LED sont des lasers à faible énergie (*low-level laser therapy* [LLLT] ou *soft laser* dans la littérature anglo-saxonne). Cette technologie utilise les propriétés biologiques de la lumière sur les différents tissus : les photons sont absorbés et sont censés agir sur les mitochondries, en particulier en stimulant une enzyme clé de la chaîne respiratoire, la cytochrome C oxydase.

Les effets biologiques attendus sont la réparation tissulaire, ainsi qu'une action anti-inflammatoire et antalgique. Les résultats obtenus dépendent des longueurs d'ondes utilisées, de la puissance et du temps d'application. La pièce à main utilisée doit être au plus près de la zone à traiter pour éviter une perte de puissance. Les lasers à faible énergie comme le MILTAgyneco (**fig. 1**) sont des lasers froids nano-pulsés (NPCL). Ils utilisent de façon synergique trois types d'énergie : le laser froid nano-pulsé, la lumière non cohérente de type LED (diodes à émissions monochromatiques rouge, bleue et infrarouge) et un champ magnétique censé permettre une concentration de l'émission photonique.

Depuis quelques années, la photothérapie est utilisée pour tenter de diminuer les phénomènes douloureux et inflammatoires et favoriser la cicatrisation du vagin et du périnée, en particulier dans le contexte du post-partum. Il s'agit par ailleurs d'un traitement dont l'innocuité est démontrée par l'absence d'effets secondaires significatifs rapportés dans la littérature à ce jour. Certaines contre-indications (infection vaginale ou vulvaire en cours) sont à respecter.

De nombreuses applications ont été décrites en dermatologie, odontologie et une des indications majeures de la photothérapie est le traitement de la muqueuse jugale directement ou par voie transcutanée dans la prise en charge



Fig. 1 : Technologie de photobiomodulation “LED” ou *low level laser therapy* (LLLT) MILTAgyneco.

Lasers

des mucites post-chimiothérapie ou radiothérapie.

Dans notre équipe, nous avons proposé à une vingtaine de femmes (en post-partum ou après traitement d'un cancer pelvien) cette procédure de lumineothérapie vaginale et nous avons observé une nette diminution de la symptomatologie douloureuse vaginale après traitement, ainsi qu'une amélioration de la fonction sexuelle. Par ailleurs, on observait une amélioration des symptômes d'hyperactivité vésicale.

Deux études randomisées ont montré l'efficacité de la lumineothérapie dans la prise en charge des dysménorrhées et un essai randomisé récent a évalué l'efficacité de la photothérapie (LLLT 2 fois par semaine pendant 6 semaines *versus* placebo) dans les vestibulodynies [2]. Cet essai a montré une amélioration globale rapportée par les patientes avec 78 % des patientes améliorées dans le groupe traité par LLLT contre 44 % dans le groupe placebo ($p = 0,042$). Cependant, aucune différence significative n'était observée en termes de paramètres objectivement mesurés tels l'EVA de la douleur quotidienne et au cours des rapports sexuels, le test au tampon, l'intensité quotidienne de la vulvodynie, la fréquence des rapports sexuels et les dyspareunies.

Un autre essai randomisé contrôlé en double aveugle n'a pas observé de différence par rapport au groupe contrôle pour le traitement des douleurs post-épisiotomie, mais le groupe LLLT ne comportait que 2 séances de traitement dans les 2 premiers jours du post-partum et le critère de jugement principal était mal défini (critère composite douleur/état de la cicatrisation) [3]. Si l'état de la cicatrisation n'était pas significativement différent entre les deux groupes à J2 du post-partum, les douleurs post-traitement étaient significativement améliorées dans le groupe LLLT par rapport au groupe contrôle (procédure simulée).

Un dernier essai randomisé n'a pas montré de différence en termes de diminution de la douleur après LLLT pour des douleurs périnéales du post-partum [4] mais les effectifs étaient très faibles et les deux groupes n'étaient pas comparables après randomisation (intensité des douleurs beaucoup plus élevée dans le groupe LLLT par rapport au groupe procédure simulée).

On attendra donc de nouveaux essais portant sur des effectifs plus importants et un suivi prolongé avant de conclure à l'efficacité de cette technologie.

■ Laser

1. Les différentes technologies de laser

L'énergie photonique émise *via* le rayon infrarouge du laser est absorbée par les molécules d'eau présentes dans la majorité des tissus et cette énergie est transformée en chaleur.

Les technologies de laser fractionné au CO₂ (MonaLisa de DEKA, par exemple, **fig. 2**) sont applicables en consultation, sans anesthésie ni prémédication, en général en 3 séances séparées chacune d'un mois. La séance de traitement en elle-même ne dure que quelques minutes (5-15 minutes). Avant toute séance de traitement par laser, la patiente doit être informée des principes et risques de cette technique (quelques cas de brûlure). Lors de la séance, le praticien et la patiente doivent porter systématiquement les lunettes de protection avant d'allumer le laser. La sonde ou pièce à main vaginale est ensuite raccordée à la source laser et à un système de ventilation.

Les différents paramètres d'utilisation du laser vaginal sont sélectionnés manuellement sur l'appareil : validation du mode de traitement, sélection de la pièce à main, réglage de la puissance du tir laser, de la profondeur de vaporisation, du temps d'exposition ou d'impulsion, du mode et du type d'impulsion

et de la distance entre les tirs. Une fois les réglages effectués, un anneau circulaire est placé au niveau du vestibule et la sonde vaginale graduée est introduite dans le vagin jusqu'au fond. Les tirs laser sont déclenchés par appui sur une pédale et l'opérateur retire progressivement (millimètre par millimètre) la sonde en effectuant à chaque fois 2 tirs avec une rotation du poignet de 45° entre les 2 tirs, afin de couvrir parfaitement les 360° du vagin.

Avec les sondes à 360°, il n'est pas nécessaire d'effectuer cette rotation. La puissance peut être diminuée à 25 W au niveau du vestibule par certains praticiens. La procédure doit être arrêtée



Fig. 2 : Laser MonaLisa DEKA.

POINTS FORTS

- Le laser et la radiofréquence appliqués au vagin semblent améliorer les douleurs périnéales associées au syndrome génito-urinaire de la ménopause.
- La radiofréquence périnéale pourrait avoir un intérêt en post-partum immédiat chez les femmes ayant eu une épisiotomie ou des déchirures périnéales (diminution de l'inconfort périnéal à la marche et moindre consommation d'antalgiques).
- Jusqu'à présent, très peu de complications ont été rapportées avec ces techniques.

en cas de douleurs. Après la séance, les bains et rapports sexuels pourront reprendre au bout de 3 jours. La patiente est avertie des effets secondaires potentiels dans les jours suivant la procédure (saignement vaginal minime, douleurs).

Pour le laser Erbium-Yag, la source lumineuse utilisée est l'Erbium, les photons sont émis en mode pulsé avec une longueur d'onde de 2940 nm. Il s'agit d'un laser non ablatif avec une action photothermique permettant un contrôle et une distribution de la chaleur à travers le tissu. La grande différence avec le CO₂ vient du fait que la chaleur qu'il dégage est moindre, de sorte qu'il pénètre beaucoup moins profondément dans la muqueuse.

2. Utilisation des lasers pour le traitement des douleurs périnéales associées au SGUM

Les douleurs périnéales, vulvaires et vaginales sont une des conséquences majeures de la ménopause (syndrome génito-urinaire de la ménopause [SGUM]). Dans cette indication, le traitement par laser pourrait être une alternative intéressante aux estrogènes locaux et à l'acide hyaluronique (en topique ou en injection). En effet, pour les femmes ménopausées ayant eu un cancer du sein, l'utilisation des estrogènes locaux vaginaux est souvent contre-indiquée (tumeur du sein fréquemment

hormono-dépendante), au moins en contre-indication "relative" et au moins pendant quelques années après la fin des traitements oncologiques.

Le premier essai randomisé a été publié en 2018 par Cruz *et al.* [5]. Dans cet essai, 45 femmes ont été randomisées en 3 bras (laser, estrogènes locaux et laser + estrogènes locaux). Les femmes des groupes "laser" et "laser + estrogènes" ont noté une amélioration des dyspareunies, de la sécheresse et des brûlures vaginales. Le seul symptôme à être amélioré significativement dans le groupe "estrogènes locaux" était la sécheresse vaginale.

Politano *et al.* ont publié un essai comparant un traitement laser CO₂ fractionné (3 séances), des estrogènes vaginaux (promestriène crème vaginale 10 mg 3 fois par semaine) et des lubrifiants [6]. Cet essai a porté sur 72 femmes ménopausées. À 3 mois, le score VHI (reflétant l'atrophie vaginale) était significativement meilleur après traitement laser qu'après les autres traitements. L'amélioration des symptômes de sexualité (FSFI, *Female Sexual Function Index*) était également significative dans le groupe laser.

Paraiso *et al.* ont publié un essai randomisé (VeLVET trial) portant sur 60 femmes et comparant un traitement par laser fractionné CO₂ (*dot power* 30 W, *dwelltime* 1 000 ms, *dotspacing*

1 000 mm; *smartstack* 1 pour la première séance puis *smartstack* 3 pour les autres séances [6 semaines et 3 mois après]) et des estrogènes locaux (crème Premarin = estrogènes conjugués) 0,5 g par voie vaginale, quotidiennement pendant 2 semaines, puis 2 fois par semaine pendant 6 mois [7]. Le critère d'inclusion était une gêne par sécheresse vaginale de 7/10 ou plus sur une échelle visuelle analogique. Après un suivi de 6 mois, l'amélioration des symptômes de SGUM, d'incontinence urinaire et les symptômes sexuels étaient similaires dans les deux groupes. Le critère de jugement principal était un score de sécheresse vaginale sur une échelle visuelle analogique. Globalement, 75 % des patientes étaient satisfaites et aucun effet secondaire important n'a été observé. Ces résultats demandent à être confirmés dans d'autres essais portant sur un plus grand nombre de femmes.

La physiopathologie d'action de cette technologie laser demeure indéterminée : pas de preuve d'une modification tissulaire spécifique dans une étude récente menée sur la brebis ovariectomisée [8].

■ Radiofréquence vaginale

1. Technique

La radiofréquence est une onde électromagnétique provoquant un échauffement des tissus plus ou moins en profondeur. À dose thermique élevée, la radiofréquence a un effet ablatif (nécrose de tissus) mais, à intensité plus faible, une stimulation des processus de restauration et de régénération tissulaire est espérée. Il existe différents types de radiofréquences non fractionnées, non invasives : monopolaires (cône de chaleur sous l'électrode positive, l'électrode négative étant placée sur une autre zone), bipolaires (volume chauffé entre les électrodes, la profondeur dépendant de la distance entre les électrodes) et multipolaires.

Lasers

Dans nos équipes, nous utilisons actuellement trois types de radiofréquence : le Viveve, le Matmatech et le Winback (fig. 3 et 4). La technique d'application varie en fonction des procédés. Pour certains, comme la technologie Matmatech, la sonde est placée dans le vagin puis elle n'est plus mobilisée, alors que pour le Viveve, c'est l'opérateur qui va déplacer la sonde d'application progressivement au cours de la séance de traitement. Pour le Matmatech, il faut en général 3 séances espacées d'un mois et pour le Viveve une seule séance est recommandée. Aucune anesthésie n'est nécessaire. Après la séance, il est recommandé aux patientes de s'abstenir de rapports sexuels et de bains pendant 3 jours en raison de la réaction locale suivant l'utilisation de la radiofréquence.

Grâce à différentes tailles de sonde et en particulier un mode mains libres (l'énergie est délivrée à l'aide d'un bracelet placé sur le poignet de l'opérateur), le Winback permet de délivrer le courant de façon ciblée pour traiter des brides ou des cicatrices douloureuses. Ce type de radiofréquence est censé diminuer l'inflammation et la douleur et avoir une action favorisant la cicatrisation. Plus la fréquence utilisée est basse, plus l'action est censée se faire en profondeur.

Le Viveve, qui est une radiofréquence monopolaire avec un refroidissement au cryogène, permet un temps d'application plus long sur les tissus. Ce type de radiofréquence a une profondeur de pénétration d'environ 5 mm permettant de traiter la profondeur totale de la paroi vaginale. Une seule séance sans anesthésie préalable est suffisante.

2. Radiofréquence pour le traitement des douleurs périnéales du post-partum immédiat

Un essai randomisé a été mené par Florence Bretelle et ses collègues à Marseille concernant la radiofréquence BACK 1S (fabricant : Winback) pour le traitement des douleurs périnéales du



Fig. 3: Radiofréquence Matmatech.



Fig. 4: Radiofréquence Winback.

post-partum [9]. Il s'agissait d'un essai randomisé en double aveugle avec un groupe contrôle. Les femmes incluses venaient d'accoucher par voie vaginale et avaient eu soit une déchirure périnéale

(grade 2 ou plus), soit une épisiotomie. Il s'agissait de sessions de 15 minutes à J1 et J2 du post-partum. La sonde linéaire du BACK 1S était appliquée sur le périnée, en particulier sur la zone de l'épisiotomie et/ou de la déchirure périnéale. Deux fréquences ont été utilisées (300 et 500 kHz en mode de switch automatique toutes les 3 secondes), avec des impulsions toutes les 3 secondes et une puissance de 12 W. Chaque séance de 15 minutes débutait par un traitement de 5 minutes en mode CET (mode "capacitif" censé avoir une action superficielle [2-3 cm] sur les tissus mous).

Lors de cette première phase en mode CET, deux électrodes statiques étaient placées en regard du sacrum et du pubis. Les 10 minutes suivantes étaient réalisées sur un mode de traitement "résistif" (RET) censé agir sur tous les tissus fibreux faiblement riches en eau. Pour cette phase RET, c'est une sonde plate et ronde de 35 mm de diamètre qui était utilisée, émettant en haute fréquence. La sonde était directement appliquée sur les tissus du périnée, en particulier les zones lésées. Dans le groupe contrôle, les mêmes gestes étaient réalisés, avec les

mêmes dispositifs mais sans mettre en fonctionnement la machine (procédure “simulée”). La femme ne pouvait pas savoir si la machine fonctionnait ou pas car dans les deux cas aucun bruit n’était présent.

Le critère de jugement principal était la prévalence de femmes ayant des douleurs cotées à plus de 4/10 sur une échelle visuelle analogique, à J2 du post-partum. L’investigateur qui évaluait la douleur à J2 était en aveugle, c’est-à-dire qu’il ne connaissait pas le groupe dans lequel était la femme qu’il évaluait. Les critères de jugement secondaires étaient le type de douleur, la consommation d’antalgiques, ainsi que les douleurs et l’inconfort à la marche et en position assise.

C’est l’Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille qui a financé l’étude et l’analyse des données a été réalisée de façon indépendante de l’entreprise Winback. Au total, 61 femmes ont été randomisées (30 dans le groupe RF et 31 dans le groupe RF simulée). Après randomisation, les deux groupes n’étaient pas parfaitement comparables car il y avait significativement plus d’hématomes et d’œdèmes dans le groupe RF par rapport au groupe RF simulée. Les douleurs et l’inconfort à la marche étaient également significativement plus fréquents dans le groupe RF.

Concernant le critère de jugement principal, après analyse univariée et multivariée, la prévalence des douleurs > 4/10 n’était pas significativement différente dans les deux groupes à J2. À distance, il n’y avait pas non plus de différence en termes de douleurs périnéales ou de dyspareunies à la reprise des rapports sexuels. Les seules différences significatives observées en faveur de l’utilisation de la radiofréquence étaient l’inconfort à la marche à J2 et la moindre consommation de paracétamol.

Cette étude mériterait d’être reproduite sur des groupes plus grands et en stratifiant la randomisation sur l’œdème et les hématomes associés aux déchirures car les groupes n’étaient pas strictement comparables à l’inclusion après randomisation.

■ Recommandations françaises

En 2021, les RPC (recommandations pour la pratique clinique) du CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) n’ont pas retenu le laser vaginal en première intention pour le traitement des symptômes de SGUM, mais éventuellement en deuxième intention, en particulier pour les femmes présentant une contre-indication aux estrogènes locaux (cancer du sein).

■ Conclusion

Ces nouvelles énergies appliquées à la pelvi-périnéologie pourraient permettre de prendre en charge de façon non invasive de nombreuses patientes souffrant de diverses pathologies (vulvodynies, incontinence urinaire à l’effort, hyperactivité vésicale, SGUM, béance vaginale, etc.). Toutefois, nous sommes dans l’attente de résultats d’essais randomisés et les patientes auxquelles ces traitements sont proposés doivent être informées de leur caractère récent, donc encore insuffisamment évalué. Par ailleurs, des résultats à long terme sont attendus. Jusqu’à présent, très peu de complications ont été rapportées avec ces techniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. DIGESU GA, TAILOR V, PRETI M *et al.* The energy based devices for vaginal “rejuvenation,” urinary incontinence, vaginal cosmetic procedures, and other vulvo-vaginal disorders: An interna-

tional multidisciplinary expert panel opinion. *NeuroUrol Urodyn*, 2019;38:1005-1008.

2. LEV-SAGIE A, KOPITMAN A, BRZEZINSKI A. Low-Level Laser Therapy for the Treatment of Provoked Vestibulodynia-A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Sex Med*, 2017;14:1403-1411.

3. SANTOS J DE O, OLIVEIRA SM, NOBRE MR *et al.* A randomised clinical trial of the effect of low-level laser therapy for perineal pain and healing after episiotomy: a pilot study. *Midwifery*, 2012;28:e653-659.

4. ALVARENGA MB, DE OLIVEIRA SM, FRANCISCO AA *et al.* Effect of low-level laser therapy on pain and perineal healing after episiotomy: A triple-blind randomized controlled trial. *Lasers Surg Med*, 2017;49:181-188.

5. CRUZ VL, STEINER ML, POMPEI LM *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*, 2018;25:21-28.

6. POLITANO CA, COSTA-PAIVA L, AGUIAR LB *et al.* Fractional CO₂ laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause*, 2019;26:833-840.

7. PARAISO MFR, FERRANDO CA, SOKOL ER *et al.* A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause*, 2020;27:50-56.

8. MACKOVA K, MAZZERAM, MORIDA CUNHAM *et al.* Vaginal Er:YAG laser application in the menopausal ewe model: a randomized estrogen and sham-controlled trial. *BJOG*, 2021;128:1087-1096.

9. BRETTELLE F, FABRE C, GOLKA M *et al.* Capacitive-resistive radiofrequency therapy to treat postpartum perineal pain: A randomized study. *PLoS One*, 2020;15:e0231869.

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

I Contraception

Contraception en période de périménopause

RÉSUMÉ : La périménopause est marquée par une modification de la durée des cycles liée à des phases successives d'hyper puis d'hypoestrogénie. Bien que la fertilité diminue pendant cette période, le risque de grossesse n'est pas nul et nécessite le maintien d'une contraception. Sa prescription doit prendre en compte la sexualité de la femme, la présence éventuelle de facteurs de risque artériel et veineux, l'existence de pathologies hormonodépendantes et les symptômes du climatère. Les contraceptions microprogestatives et le dispositif intra-utérin au cuivre sont largement recommandés en première intention, tandis que la prescription des autres contraceptions doit être prudente. L'arrêt de la contraception sera envisagé une fois le diagnostic de ménopause posé.



G. PARTOUCHE

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

La périménopause est une période de transition qui entoure les dernières années de la vie reproductive des femmes. Elle débute avec l'apparition d'une irrégularité ou d'un raccourcissement des cycles, et se termine une année après les dernières règles, laissant place à la ménopause. L'âge moyen de survenue de la périménopause est de 47 ans [1]. Sa durée est variable et est en moyenne de 4 ans. Il existe une variabilité interindividuelle dans l'âge de survenue et la durée de la périménopause, pouvant être influencée par l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et l'ethnie [2].

Le diagnostic de périménopause est clinique. Chez une femme de plus de 40 ans, il est évoqué devant l'association d'un raccourcissement de la durée des cycles ou d'une alternance de cycles courts et de cycles longs, et de signes cliniques d'hyper puis d'hypoestrogénie. En effet, la périménopause est marquée par des bouleversements hormonaux et comprend deux phases successives [3-5]:

– la première phase correspond au raccourcissement des cycles, secondaire à la

diminution quantitative et qualitative du stock folliculaire ovarien. Il en résulte une altération du recrutement et de la dominance folliculaire, diminuant la qualité des ovulations. Les cellules de la granulosa sont de moins en moins sensibles à la FSH et la maturation folliculaire normale apparaît plus difficile. Se retrouvant dans une période d'hyperestrogénie relative, certaines femmes souffrent alors d'un syndrome prémenstruel marqué;

– la seconde phase correspond à une alternance entre hypofonctionnement et hyperfonctionnement ovarien. Les follicules deviennent de plus en plus résistants aux gonadotrophines, mais certains conservent une sensibilité à la FSH. On observe alors des cycles plus ou moins longs, selon que la maturation folliculaire est complète ou non, et un climat volontiers hypoestrogénique.

Au cours de ces deux phases, les manifestations cliniques d'hyper- ou d'hypoestrogénie sont variables d'une femme à l'autre et sont souvent très intriquées, l'une d'entre elles pouvant, provisoirement ou non, prendre le pas sur les autres (*tableau I*) [6].

Signes d'hyperestrogénie = syndrome prémenstruel	Signes d'hypoestrogénie
<ul style="list-style-type: none"> ● Mastodynies ● Pesanteur pelvienne ● Rétention hydrosodée ● Prise de poids ● Troubles anxieux, nervosité ● Troubles neurovégétatifs ● Migraines, céphalées 	<ul style="list-style-type: none"> ● Bouffées vasomotrices ● Sueurs nocturnes ● Sécheresse cutanéomuqueuse ● Troubles génito-urinaires ● Troubles de l'humeur ● Troubles du sommeil ● Diminution de la libido

Tableau I : Signes cliniques d'hyper- et d'hypoestrogénie.

Fertilité et sexualité en période de périménopause

La fonction reproductive des femmes se met en place pendant la vie intra-utérine et les ovaires contiennent un *pool* de 6 à 7 millions de follicules primordiaux dès le 4^e mois du développement fœtal [3]. Le phénomène physiologique d'apoptose des follicules primordiaux démarre dans la seconde moitié de la vie fœtale et se poursuit après la naissance de sorte qu'à la ménarche il reste environ 400 000 follicules primordiaux et que ce nombre chute en dessous de 1 000 au moment de la ménopause. La diminution du nombre de follicules primordiaux s'accélère considérablement à partir de l'âge de 35 ans et on observe parallèlement une diminution de la qualité ovocytaire. Ainsi, la fertilité d'une femme diminue au fur et à mesure que son âge augmente.

Malgré cette baisse de la fertilité, le taux de recours à une interruption volontaire de grossesse (IVG) a atteint son plus haut niveau en 2019 en France depuis 1990, et ce pour toutes les tranches d'âge (excepté les 18-19 ans) [7]. En effet, le taux de recours à une IVG en France chez les patientes de 40 à 44 ans était de 6,1/1 000 femmes en 2015 contre 7,2 en 2019. Cette augmentation, bien que moins flagrante chez les patientes de 45 à 49 ans, était de 0,6/1 000 femmes en 2015 contre 0,7 en 2019. Aussi, le risque de survenue d'une grossesse chez la femme de plus de 50 ans est de l'ordre de 1 à 5/1 000 femmes chaque année [1].

Ces données suggèrent que la fertilité n'est certainement pas nulle à l'approche

de la ménopause et témoignent de l'importance de maintenir une contraception devant un nombre non négligeable de grossesses non désirées. 19 % des femmes parmi les 45-49 ans déclarent ne pas utiliser de moyen de contraception [8]. Par ailleurs, les grossesses qui surviennent chez les femmes en périménopause sont considérées comme des "grossesses à risque" du fait d'une augmentation du risque de complications obstétricales et périnatales après l'âge de 35 ans [9]. Enfin, on sait que plus de 2/3 des femmes gardent une sexualité active après l'âge de 40 ans, bien qu'il y ait une augmentation des dysfonctions sexuelles à partir de cet âge [10]. Ces dysfonctions sexuelles, rapportées par 45 % des femmes après 40 ans, sont en partie liées à la diminution de l'imprégnation estrogénique, pouvant entraîner des troubles génito-urinaires invalidants ainsi qu'une baisse de la libido.

Facteurs à prendre en compte dans le choix contraceptif

Plusieurs facteurs de risque ou pathologies pouvant modifier l'attitude contraceptive doivent être pris en compte en période de périménopause. Il faut savoir que jusqu'à la ménopause, aucune contraception n'est contre-indiquée sur l'âge seul [11].

1. Facteurs de risque vasculaire artériel et veineux

La recherche de facteurs de risque artériel et veineux est primordiale avant toute prescription de contraception et à

chaque consultation de suivi. L'âge est un facteur de risque cardiovasculaire et la prévalence des maladies vasculaires augmente avec l'âge. L'association entre l'âge (dès 35 ans) et la présence d'un autre facteur de risque artériel contre-indique l'utilisation d'une contraception estroprogestative car celle-ci majore le risque d'événements indésirables artériels (*tableau II*) [12]. En effet, les risques d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral sont majorés chez les utilisatrices de plus de 40 ans d'une contraception estroprogestative, quel que soit son type, la dose d'estrogène et le progestatif associé, par rapport aux non utilisatrices [12]. Ce risque a également été retrouvé chez les utilisatrices de contraception injectable trimestrielle par acétate de médroxyprogestérone, mais il ne concerne pas les contraceptions microprogestatives.

Le risque thromboembolique veineux est aussi à prendre en compte à cette période. L'âge est un des facteurs de risque principaux de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et il est maintenant clairement établi que les estroprogestatifs majorent le risque de MTEV d'un facteur 3 à 6 par rapport aux non-utilisatrices [12]. Ce risque est différent en fonction de la génération du progestatif et du mode d'administration : il est supérieur lors de l'utilisation du patch contraceptif ou de l'anneau vaginal, et il est plus faible dans les contraceptions estroprogestatives contenant du lévonorgestrel ou du norgestimate. L'utilisation des estroprogestatifs en périménopause, en présence d'un autre facteur de risque de MTEV, est contre-indiquée (*tableau II*). Les contraceptions microprogestatives ne sont associées à aucune augmentation du risque de MTEV, à l'inverse de la contraception macroprogestative par acétate de médroxyprogestérone intramusculaire.

2. Pathologies hormonodépendantes

Un autre facteur à prendre en compte dans le choix contraceptif est l'appa-

Contraception

rition potentielle, ou l'aggravation, de pathologies hormonodépendantes. Du fait du climat d'hyperestrogénie relative présent en début de périménopause, des pathologies gynécologiques bénignes estrogénodépendantes sont fréquentes à cette période [13]. Au niveau pelvien, ces pathologies sont l'adénomyose, l'endométriase, les kystes ovariens fonctionnels, les fibromes utérins, les polypes endo-utérins et l'hyperplasie endométriale simple. L'hyperestrogénie peut également révéler ou aggraver des mastodynies et des mastopathies bénignes (kystes, adénomes et mastose).

Ces pathologies, souvent symptomatiques, nécessitent de rétablir l'équilibre hormonal et les contraceptions progestatives trouvent ici toute leur place. Cependant, on observe fréquemment en fin de périménopause un hypofonctionnement ovarien pouvant entraîner des signes de carence estrogénique. Devant ces symptômes souvent invalidants et susceptibles d'altérer la qualité de vie, il est possible, en l'absence de contre-indication et d'alternative thérapeutique, de proposer une contraception estroprogestative.

3. Efficacité des méthodes contraceptives et souhait de la patiente

Après examen des différentes situations, la prescription d'une contraception devra, bien entendu, prendre en compte le souhait de la patiente, son mode de vie et sa sexualité. Il faudra également considérer le coût, les contraintes de prise, la tolérance à l'oubli, la réversibilité et la durée potentielle de la contraception. La fréquence des rapports sexuels fera partie intégrante de la réflexion. Les contraceptions ponctuelles peuvent être intéressantes pour les patientes ayant une activité sexuelle occasionnelle, tandis qu'on recommandera une contraception régulière pour les patientes qui gardent une sexualité active. Enfin, l'efficacité de chaque méthode contraceptive entre inévitablement en jeu.

Facteurs de risque artériel

- Surpoids, obésité
- Tabagisme actif > 15 cigarettes/jour
- Antécédent personnel de cardiopathie ischémique ou d'AVC
- Antécédents familiaux au 1^{er} degré d'IDM ou AVC avant 55 ans (homme) ou 65 ans (femme)
- Hypertension artérielle, même contrôlée
- Dyslipidémie, même contrôlée
- Diabète insulino-dépendant évoluant depuis > 20 ans et/ou complications vasculaires
- Diabète de type II
- Migraine simple et migraine avec aura

Facteurs de risque veineux

- Surpoids, obésité
- Thrombophilie biologique connue
- Antécédent personnel de MTEV
- Antécédents familiaux au 1^{er} degré de MTEV avant 50 ans
- Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée

Tableau II : Facteurs de risque contre-indiquant l'utilisation d'une contraception estroprogestative en période de périménopause. IDM : infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral; MTEV : maladie thromboembolique veineuse.

Spécificités des différentes contraceptions en période de périménopause

1. Contraception estroprogestative

La contraception estroprogestative (COP) se présente sous forme de pilule à prise orale, de patch (dispositif transdermique) ou d'anneau (voie vaginale). En l'absence de contre-indication, la COP peut être utilisée après 40 ans puisqu'elle apporte de nombreux bénéfices non contraceptifs [12]. La COP a un rôle potentiel dans la prévention de la déminéralisation osseuse, la diminution des ménorragies et des dysménorrhées, et la diminution des symptômes de carence estrogénique débutante. Elle prévient également les cancers ovariens et endométriaux jusqu'à 15 ans ou plus après son arrêt, diminue le risque de cancer colorectal et pourrait diminuer l'incidence des tumeurs bénignes du sein [11].

La balance bénéfique/risque de la COP devra faire l'objet d'une réévaluation au moins annuelle, en s'assurant notamment de la normalité de la tension artérielle et

du bilan glucido-lipidique. Cependant, afin d'éviter les surrisques cardiovasculaires et quand cela est possible, la HAS recommande la substitution, entre 35 et 40 ans, de la méthode contraceptive estroprogestative utilisée par une contraception par dispositif intra-utérin (DIU) ou par progestatif seul. Si une contraception estroprogestative reste prescrite, la voie orale est préférable et les pilules contenant du lévonorgestrel et du norgestimate doivent être privilégiées.

2. Contraceptions progestatives

>>> La contraception microprogestative se présente sous forme de pilule à prise orale, de système intra-utérin (SIU) ou d'implant sous-cutané. Elle peut être proposée en première intention aux patientes en périménopause en raison de sa neutralité sur les paramètres vasculaires (veineux et artériels), métaboliques et osseux [12]. Cependant, la qualité de vie des femmes peut être altérée en raison de ses effets secondaires : saignements intercurrents, aggravation possible de signes d'hyperestrogénie et non-prise en charge des symptômes d'hypoestrogénie.

Le SIU au lévonorgestrel (LNG) est un contraceptif de choix puisque, en plus d'être un des contraceptifs les plus efficaces, il est particulièrement adapté dans le traitement des ménorragies fonctionnelles et des dysménorrhées [14, 15]. Il est également efficace dans la prise en charge des métrorragies secondaires aux fibromes ou à de l'adénomyose [13]. Sous sa forme la plus classique, à une dose de 52 mg, il peut être laissé en place jusqu'à la ménopause s'il a été inséré à partir de 45 ans. En revanche, il n'y a pas de recommandation actuelle permettant de laisser en place un implant plus de 3 ans en période de périménopause [16].

>>> Les indications des **macroprogestatifs seuls par voie orale** sont historiquement larges, ce qui en faisait une contraception de référence chez la femme en période de périménopause. Les macroprogestatifs ont fait la preuve de leur effet antigonadotrope, anti-estrogénique et de leur innocuité métabolique, tensionnelle et vasculaire [13]. Ils permettent de régulariser le cycle et d'éviter les ménométrorragies fonctionnelles. Cependant, des études récentes confirment le surrisque de méningiome chez les femmes exposées à l'acétate de chlormadinone et à l'acétate de nomegestrol, et mettent en évidence une augmentation importante du risque avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente [17, 18]. Leur prescription doit être prudente et fait l'objet de recommandations précises. En l'absence d'alternative thérapeutique uniquement, leurs indications sont les hémorragies fonctionnelles, les ménorragies liées aux fibromes en préopératoire, les mastopathies sévères ainsi que l'endométriome pour l'acétate de chlormadinone [19].

L'utilisation de ces traitements dans un but uniquement contraceptif chez les femmes n'ayant aucun facteur de risque cardiovasculaire n'est pas recommandée. Le traitement devra être le plus court possible et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an. Il faut savoir que ces macro-

progestatifs ne disposent pas de l'AMM en tant que contraceptifs en France, bien qu'ils le soient lorsqu'ils sont prescrits au moins 21 jours sur 28, et que leur utilisation nécessite désormais une surveillance par IRM cérébrale.

>>> **La drospirénone seule** peut être une alternative intéressante aux contraceptions macroprogestatives. Avec un effet antigonadotrope, ce progestatif dérivé de la spironolactone présente de nombreux avantages pour les femmes en période de périménopause [20]. La prise de cette contraception orale n'a pas mis en évidence de risque thromboembolique, d'augmentation de la tension artérielle, de variation pondérale ni d'augmentation de l'indice de masse corporelle, et la surveillance de la kaliémie n'est pas nécessaire. Par ailleurs, la proportion de femmes ayant des saignements non programmés est moindre avec la drospirénone seule, comparée à l'utilisation d'une pilule microprogestative [21]. La tolérance d'oubli de ce progestatif est de 24 heures.

>>> **L'acétate de médroxyprogestérone (DMPA)** est un progestatif utilisé par voie injectable intramusculaire ayant une durée d'action de 12 semaines. Il n'est pas recommandé en première intention chez les patientes de plus de 40 ans du fait de son impact négatif au niveau vasculaire, glucidique et osseux [12]. En périménopause, il est contre-indiqué chez les femmes ayant un facteur de risque cardiovasculaire et la présence d'une ostéoporose est une contre-indication relative. Enfin, il peut déclencher ou majorer des symptômes d'hypoestrogénie en raison de son puissant effet antigonadotrope. Une réévaluation de la balance bénéfice/risque doit être réalisée tous les 2 ans [11].

3. DIU au cuivre

Le dispositif intra-utérin au cuivre est le contraceptif le plus utilisé en période de périménopause [8]. Il représente, comme le SIU au LNG, une contracep-

tion de choix pendant cette période du fait de sa neutralité sur le plan vasculaire, métabolique et osseux [16]. Cette contraception, très efficace et globalement bien tolérée, peut être laissée en place jusqu'à la ménopause si le DIU a été inséré à partir de 40 ans [15]. Son utilisation est associée à une diminution significative du risque de cancers de l'endomètre et du col de l'utérus [12]. En revanche, le DIU au cuivre peut aggraver ou être responsable de ménométrorragies et de dysménorrhées.

4. Méthodes barrières ou contraception locale

Les méthodes barrières sont les méthodes physiques (préservatifs masculin et féminin, cape cervicale, diaphragme) ou chimiques (spermicides) et sont parfois associées [12]. Les préservatifs offrent une double protection, à la fois sur la survenue d'une grossesse non désirée et sur la prévention de la majorité des infections sexuellement transmissibles. Ils sont particulièrement intéressants en période de périménopause pour les femmes ayant une sexualité ponctuelle et qui auraient besoin de cette double protection. L'efficacité des spermicides utilisés seuls est faible. Pour une meilleure efficacité, il est recommandé d'utiliser les capes cervicales et les diaphragmes en association avec les spermicides. Cependant, l'efficacité de ces méthodes est très relative ; elles peuvent être utilisées comme méthode d'appoint, ce qui reste tout de même intéressant en périménopause du fait de la diminution de la fertilité.

5. Méthodes naturelles

Les méthodes naturelles sont basées sur la connaissance de la période d'ovulation. Elles regroupent les méthodes de constatation des symptômes (étude de la glaire cervicale ou Billings, méthode des 2 jours, température, méthode symptothermique) et les méthodes de calendrier en calculant les jours fertiles (Ogino-Knaus, méthode des jours

I Contraception

fixes) [12]. La période d'ovulation devenant aléatoire au fil des années, ces méthodes sont particulièrement peu fiables et ne doivent pas être recommandées chez les femmes en période de péri-ménopause. Par ailleurs, l'efficacité de la méthode du retrait (coït interrompu) est faible et ne doit pas être recommandée.

6. Contraception définitive

Une contraception définitive pourra être proposée aux couples ayant réalisé leur projet parental. La stérilisation définitive doit faire l'objet d'une consultation d'information, et respecter un délai de réflexion de 4 mois entre la demande initiale et sa réalisation [22]. Chez la femme, plusieurs méthodes sont disponibles : la ligature des trompes, l'électrocoagulation et la pose d'anneaux ou de clips. Ces interventions sont réalisées le plus fréquemment sous cœlioscopie. Elles n'ont pas d'impact sur l'équilibre hormonal, le désir et le plaisir sexuel. Chez l'homme, la seule méthode disponible est la vasectomie. Ces méthodes de contraception sont très efficaces [15].

7. Contraception d'urgence

La contraception d'urgence ne présente pas de spécificité en période de péri-ménopause [12]. Elle repose sur l'utilisation de contraceptifs oraux d'urgence (le lévonorgestrel 1,5 mg ou l'ulipristal d'acétate 30 mg) ou l'insertion post-coïtale d'un DIU au cuivre. Le lévonorgestrel doit être utilisé dans les 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. L'ulipristal d'acétate peut quant à lui être utilisé jusqu'à 5 jours suivant le rapport. Chez les femmes utilisant une contraception hormonale au long cours, il n'est pas recommandé d'utiliser l'ulipristal d'acétate en contraception d'urgence.

Le DIU au cuivre est le plus efficace des moyens de contraception d'urgence et peut également être utilisé dans les 5 jours qui suivent un rapport sexuel

POINTS FORTS

- La fertilité n'est pas nulle à l'approche de la ménopause. Le maintien d'une contraception est important devant le nombre non négligeable de grossesses non désirées en période de péri-ménopause.
- Aucune contraception n'est contre-indiquée sur l'âge seul.
- La recherche de facteurs de risque artériel et veineux s'impose à chaque consultation de prescription ou de suivi. Elle doit être au minimum annuelle.
- Le DIU au cuivre et le SIU au lévonorgestrel représentent des contraceptions de choix chez la femme en période de péri-ménopause de par leur innocuité vasculaire et les bénéfices non contraceptifs qu'ils apportent. Ils peuvent être laissés en place jusqu'à la ménopause lorsqu'ils ont été respectivement introduits après 40 ans et après 45 ans.
- La prescription de macroprogestatifs fait l'objet de recommandations strictes et leur utilisation en péri-ménopause est désormais limitée.
- Une période d'aménorrhée consécutive de 12 mois chez les femmes utilisant une contraception hormonale ne peut pas être utilisée comme indicateur de ménopause.

non protégé. Il offre l'avantage d'une contraception à plus long terme après son insertion.

■ Quand arrêter la contraception ?

La contraception pourra être arrêtée une fois le diagnostic de ménopause posé. Ce diagnostic peut être difficile à établir lorsque les patientes sont sous contraception hormonale. Des recommandations ont été établies afin de définir une conduite à tenir dans différentes situations [1].

>>> Chez les femmes qui utilisent une contraception non hormonale, on pourra se reposer sur la définition de la ménopause qui est une période d'aménorrhée consécutive de 12 mois sans cause évidente, dans une tranche d'âge compatible (après 45 ans). Le test au progestatif

et les examens complémentaires ne sont pas recommandés pour établir le diagnostic dans ce contexte.

>>> Chez les femmes qui utilisent une contraception hormonale, il est recommandé d'interrompre la contraception et de mettre en place un suivi clinique (survenue de l'aménorrhée). Il faudra alors faire un relais par une contraception non hormonale avant de décider de l'arrêter au bout d'un an d'aménorrhée. L'âge moyen de survenue de la ménopause étant de 51 ans, l'interruption de la contraception hormonale pourra se faire après cet âge-là. Il faut être particulièrement prudent en cas d'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone car la reprise du fonctionnement ovarien à l'arrêt peut être de plusieurs mois et fausser le diagnostic de ménopause. L'utilisation d'examens complémentaires (dosages hormonaux, échographie pelvienne) n'est pas non plus

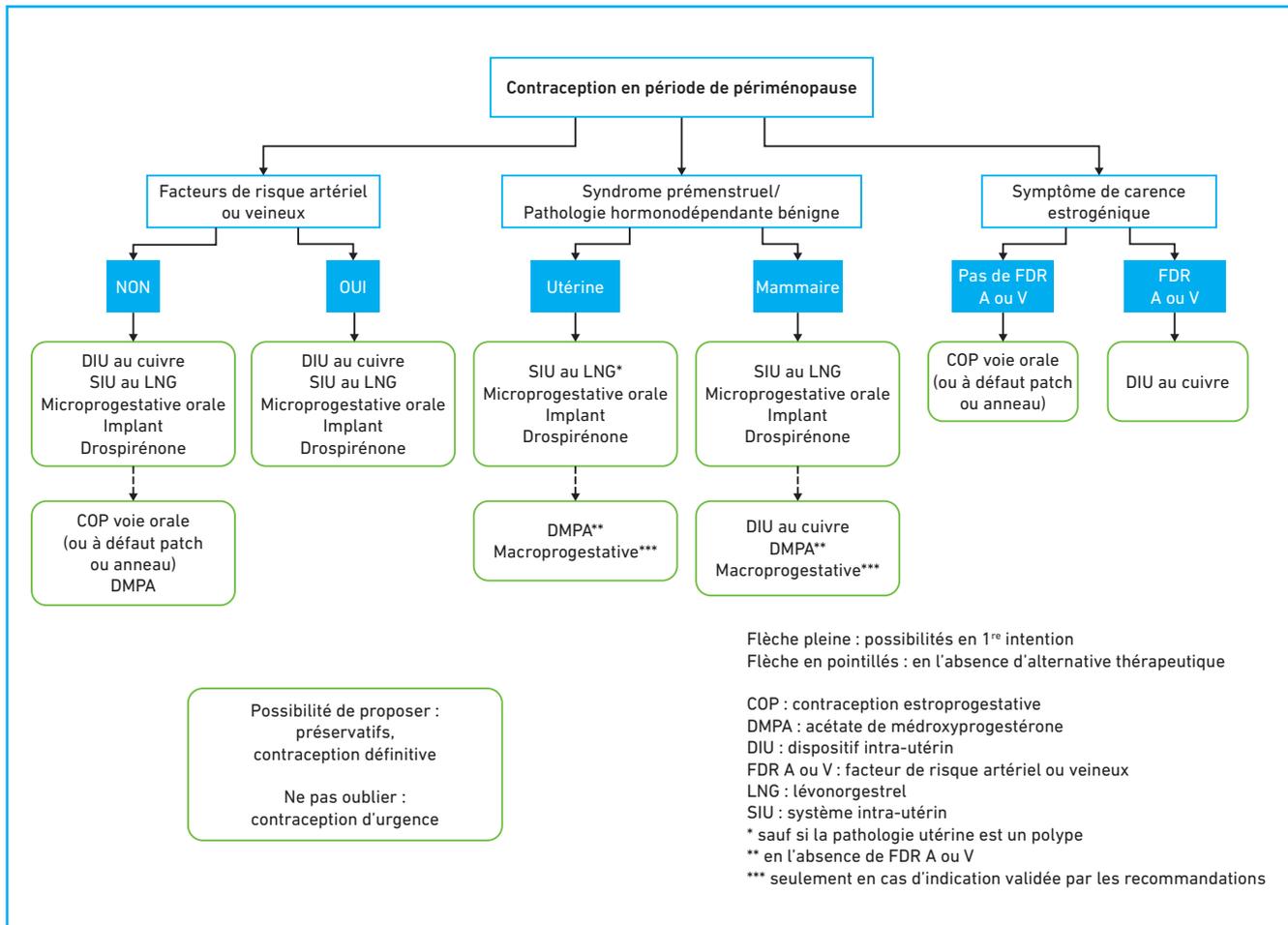


Fig. 1 : Algorithme décisionnel : contraception en période de pérимénopause.

recommandée en pratique courante pour décider de l'arrêt de la contraception hormonale.

>>> Chez les femmes ayant reçu un traitement gonadotoxique dans le cadre d'un cancer, le critère clinique de 12 mois d'aménorrhée ne peut pas être utilisé pour faire un diagnostic de certitude. Il en va de même pour les femmes ayant reçu des thérapies ciblées anti-estrogéniques dans un contexte de cancer du sein, car ces traitements peuvent entraîner la survenue d'une aménorrhée sans que celle-ci soit liée à une insuffisance ovarienne. La décision sera donc prise sur un faisceau d'arguments cliniques dont l'âge et les symptômes climactériques.

Conclusion

Plusieurs enjeux entrent en compte dans le choix d'une méthode contraceptive en pérимénopause. Il est primordial de tous les considérer afin de choisir la contraception la plus adaptée à chaque femme (fig. 1). Les bénéfices non contraceptifs apportés par certaines contraceptions ont une place majeure dans le choix du meilleur traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. TRÉMOLLIÈRES F, CHABBERT-BUFFET N, PLU-BUREAU G *et al.* Les femmes ménopausées: recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi. *Gyn Obstet Fertil Senol*, 2021;49:305-317.
2. PARAMSOTHY P, HARLOW SD, NAN B *et al.* Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*, 2017;24:142-149.
3. BROEKMANS FJ, SOULES MR, FAUSER BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews*, 2009;30:465-493.
4. HARLOW SD, GASS M, HALL JE *et al.* Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:1159-1168.
5. SANTORO N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt)*, 2016;25:332-339.
6. JAMIN C. La pérимénopause: le schéma de freinage-substitution. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens, 2002.

Gynécologie

Le SOPK de l'adolescente

RÉSUMÉ: Le SOPK chez l'adolescente est un diagnostic difficile: certains symptômes peuvent se confondre avec des caractéristiques qui sont physiologiques à cette période de la vie. Les explorations devront donc être réalisées en tenant compte des spécificités physiologiques propres à l'adolescence.

Seule l'association d'une hyperandrogénie clinique ou biologique et de troubles du cycle doit faire poser le diagnostic avec certitude: l'utilisation des critères échographiques n'est pas recommandée à cet âge. Un suivi prolongé est parfois nécessaire pour confirmer une suspicion diagnostique.

La prise en charge repose sur les mêmes thérapeutiques que chez l'adulte, et doit s'axer sur la prévention des complications et le traitement des symptômes selon la plainte de la patiente.



M. DURIVALT

Service de Gynécologie,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez la femme, avec une prévalence estimée entre 6 et 21 % en population générale [1]. Son diagnostic repose sur l'association d'au moins deux éléments parmi: un trouble du cycle, une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et un aspect compatible des ovaires à l'échographie. Ce diagnostic sera confirmé après éviction des diagnostics différentiels, c'est-à-dire une dysthyroïdie, une hyperprolactinémie, une hyperplasie congénitale des surrénales, un syndrome de Cushing ou une tumeur androgène-sécrétante [2].

L'adolescence est une période de transition physique et psychique durant laquelle l'axe gonadotrope devient progressivement fonctionnel et les caractères sexuels secondaires se mettent en place. La prise en charge d'un SOPK à l'adolescence présente des spécificités: le diagnostic peut s'avérer plus difficile en raison des particularités physiologiques propres à cette période de la vie, et certains aspects du diagnostic, de la prise en charge et du suivi gynécologique diffèrent de celui qui est fait chez l'adulte. Il est important de bien maîtriser ces enjeux afin de déterminer le moment propice pour débiter les explorations et

de connaître les conséquences d'un diagnostic précoce sur le suivi de la patiente.

Le SOPK, une pathologie évolutive tout au long de la vie de la femme

Le SOPK est une pathologie chronique multifactorielle dont la compréhension est à ce jour imparfaite. Elle est caractérisée par une anomalie de la stéroïdogenèse responsable d'un excès de production d'androgènes par les cellules thécales ovariennes, associée à une augmentation de la pulsativité de l'hormone lutéinisante (LH). C'est une pathologie complexe, probablement polygénique et influencée par des facteurs environnementaux. Une insulino-résistance est souvent associée au SOPK et constitue un paramètre aggravant de la symptomatologie mais également pourvoyeur de complications métaboliques.

Les enjeux du SOPK vont varier tout au long de la vie de la femme (**fig. 1**). Chez les femmes en période d'activité génitale, la symptomatologie est dominée par l'hyperandrogénie, les troubles du cycle et la dysovulation: le SOPK représente ainsi la première cause d'infertilité féminine dans le monde [3]. En avançant avec l'âge, les femmes qui présentent un

I Gynécologie

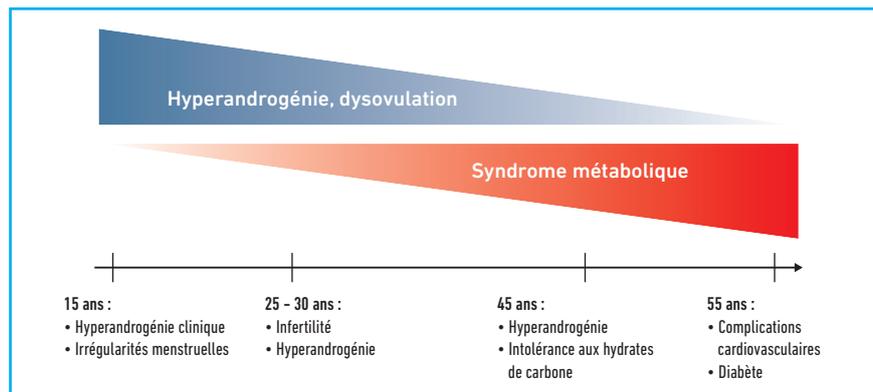


Fig. 1 : Évolution des complications du SOPK en fonction de l'âge.

SOPK sont plus à risque de complications métaboliques : chez ces patientes, la prévalence de l'obésité est estimée entre 50 et 80 %, l'insulinorésistance entre 30 et 35 % et le diabète de type 2 entre 8 et 10 % [4]. Enfin, le risque relatif de cancer de l'endomètre, connu pour être favorisé par le syndrome métabolique, est estimé à 2,7 en comparaison au reste de la population [4].

Un accompagnement adapté tout au long de la vie doit être proposé, avec une prise en charge multidisciplinaire.

Problématiques soulevées par le diagnostic de SOPK chez l'adolescente

Poser le diagnostic de SOPK à l'adolescence est difficile. En effet, une partie des critères diagnostiques se confondent avec des caractéristiques physiologiques qui sont propres à cette période de la vie. Par ailleurs, certains éléments cliniques ou paracliniques peuvent être absents si les explorations sont réalisées à un âge trop précoce. Il est important de prendre ces éléments en compte lors des investigations afin d'éviter un surdiagnostic ou un sous-diagnostic.

1. Troubles du cycle

Si on considère la norme des cycles définitive chez l'adulte, c'est-à-dire entre 21 et 35 jours, les irrégularités menstruelles

sont fréquentes chez les adolescentes. Ces irrégularités sont le plus souvent liées aux anovulations, qui sont physiologiques après les premières règles et peuvent persister jusqu'à 5 ans d'âge menstruel [5]. Cependant, elles se corrigent rapidement dans la majorité des cas : à 3 ans de la ménarche, 95 % des jeunes filles ont des cycles compris entre 21 et 40 jours [6].

On sait par ailleurs que les troubles du cycle chez l'adolescente sont fortement prédictifs de la survenue d'une dysfonction ovarienne à l'âge adulte. En effet, Van Hooff *et al.* ont montré que plus de la moitié des jeunes filles qui ont des cycles longs compris entre 31 et 45 jours à l'âge de 15 ans seront en oligospasmioménorrhée à l'âge de 18 ans [7]. Plus récemment, Glueck *et al.* ont montré que la survenue de troubles du cycle entre 14 et 19 ans était annonciatrice d'une persistance de dysfonction ovarienne après l'âge de 20 ans [8].

Tous les troubles du cycle ne doivent donc pas être considérés comme physiologiques chez l'adolescente et l'enjeu sera d'identifier les patientes chez qui ils annoncent une dysovulation chronique.

2. Hyperandrogénie

>>> Hyperandrogénie clinique

L'acné est une problématique très fréquente rencontrée par 85 % des ado-

lescents [9], ce qui peut mener à un surdiagnostic du SOPK. Cependant, l'acné rétentionnelle modérée à sévère (> 10 lésions) et l'acné inflammatoire sont rares dans les premières années suivant la ménarche, avec une prévalence < 5 % [10] : elles seules signent une véritable hyperandrogénie clinique chez l'adolescente [11].

Concernant l'hirsutisme chez l'adolescente, on dispose de peu de données mais on estime que la pilosité définitive et donc l'hirsutisme seront installés 2 ans après la ménarche [12]. Il pourra donc parfois être sous-évalué chez les patientes les plus jeunes.

>>> Hyperandrogénie biologique

Les taux de testostérone varient selon le cycle nyctéméral, le stade pubertaire, le cycle menstruel et le taux de *sex hormone binding globulin* (SHBG, la principale protéine porteuse de la testostérone) [13]. À la puberté, ils vont s'élever progressivement jusqu'à atteindre des taux similaires à ceux des femmes adultes peu de temps après la ménarche [11]. Devant un bilan hormonal prélevé chez une adolescente, il sera donc nécessaire de s'assurer que l'examen a été réalisé dans de bonnes conditions et suffisamment à distance des premières règles et on pourra envisager de le contrôler pour en confirmer les résultats.

3. Aspect échographique des ovaires

Dans le SOPK, les ovaires sont habituellement augmentés de volume, et présentent une hypertrophie stromale et une répartition périphérique des follicules. Cet aspect est le reflet de l'imprégnation androgénique : un aspect similaire peut être observé chez les patientes qui présentent une hyperplasie congénitale des surrénales ou les patients transgenres *F to M* [14].

Initialement, dans le consensus de Rotterdam de 2003, les ovaires multifolliculaires étaient définis par un

compte folliculaire antral (CFA) ≥ 12 par ovaire ou un volume ovarien ≥ 10 mL à l'échographie. Avec le temps, et en raison des progrès technologiques et de l'amélioration des appareils d'échographie, le seuil du CFA a été réévalué et fixé à 20 follicules par ovaires dans la conférence de consensus de 2018 [15].

L'utilisation du critère échographique pour le diagnostic de SOPK chez l'adolescente est débattue. En effet, l'évaluation du CFA nécessite la réalisation d'une échographie endovaginale, ce qui est souvent impossible chez les jeunes patientes. Par ailleurs, les ovaires augmentent de taille à la puberté, atteignent un volume maximal vers l'âge de 16 ans puis restent stables ou diminuent légèrement [11] et quelques données suggèrent que les ovaires des adolescentes seraient de taille légèrement supérieure à ceux des femmes adultes. De la même manière, le CFA augmente à la puberté et est physiologiquement plus élevé à l'adolescence [6].

Au total, on estime que 30 à 40 % des adolescentes présentent un aspect multifolliculaire des ovaires avec ou sans symptômes associés [6], ce qui expose à un risque important de surdiagnostic.

4. Place du dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH)

Le taux d'AMH est corrélé au nombre de follicules antraux [16] : de ce fait, les taux d'AMH sont significativement plus élevés chez les femmes qui ont des ovaires multifolliculaires ou un SOPK [17]. Il a donc été proposé d'utiliser ce dosage en alternative à l'échographie pour attester d'un aspect polykystique des ovaires, *a fortiori* chez les adolescentes chez lesquelles le critère échographique est plus difficilement exploitable. Cependant, la variabilité des kits de dosage et l'hétérogénéité des populations entre les études n'ont pas permis de définir une valeur seuil d'AMH qui permettrait de poser le diagnostic de SOPK [15].

5. Enjeux psychologiques du diagnostic

Le retentissement psychologique induit par l'errance médicale, le délai important au diagnostic et le manque d'information des patientes dans le contexte de SOPK a été documenté dans la littérature [18]. Poser un diagnostic chez les patientes dès l'adolescence pourrait permettre de réduire ce délai et de délivrer une information claire et adaptée. Cependant, l'impact psychologique et l'anxiété générée par un diagnostic trop précoce, avec une possibilité de surdiagnostic, sont à prendre en considération.

Le praticien sera donc confronté à la question du moment opportun où débiter les explorations pour répondre aux interrogations de la patiente, sans pour autant réaliser des explorations excessives.

Recommandations disponibles sur la prise en charge du SOPK de l'adolescente

Les modalités du diagnostic de SOPK au moment de l'adolescence sont discutées dans la littérature et certains aspects ne font pas consensus. Une revue récente, parue en avril 2021, a comparé l'ensemble des recommandations pour la pratique clinique (RPC) publiées entre 2007 et 2018 : il en ressort que le diagnostic à l'adolescence fait partie des aspects les moins documentés dans ces RPC, avec des critères diagnostiques discordants entre les différentes publications [19]. Dans tous les cas, le diagnostic devra donc être posé avec prudence : en

cas de tableau incomplet ou de doute, on pourra informer la patiente d'une suspicion diagnostique et de la nécessité d'un suivi et d'une réévaluation plus à distance de la ménarche.

1. Troubles du cycle

L'enjeu est d'éviter un surdiagnostic lié aux irrégularités menstruelles importantes à l'adolescence. Dans sa conférence de consensus de 2018, l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) a défini les normes de durée des cycles chez les adolescentes en fonction de l'âge menstruel (**tableau I**), afin d'identifier les jeunes patientes chez qui les irrégularités menstruelles justifient des explorations [15].

2. Hyperandrogénie

L'ESHRE recommande de retenir uniquement l'acné sévère, inflammatoire ou résistante aux traitements topiques de 1^{re} intention comme symptôme en faveur d'un SOPK chez l'adolescente [15]. Comme chez l'adulte, le score de Ferriman et Gallwey pourra être utilisé pour évaluer un hirsutisme de manière standardisée. En l'absence de données disponibles dans la littérature, l'alopécie ne fait pas partie des critères diagnostiques recommandés pour attester d'une hyperandrogénie clinique chez l'adolescente [15]. On pourra utiliser les mêmes normes que chez l'adulte pour les dosages de testostérone libre et biodisponible pour documenter une hyperandrogénie biologique chez d'adolescente, mais il faudra s'assurer de ne pas avoir fait le

1 ^{re} année post-ménarche : cycles irréguliers normaux (transition pubertaire)
Entre 1 et 3 ans post-ménarche : cycles irréguliers si < 21 jours ou > 45 jours
Entre 3 ans post-ménarche et périménopause : cycles irréguliers si < 21 jours ou > 35 jours ou < 8 cycles/an
> 1 an post-ménarche : cycles irréguliers si un cycle > 90 jours
Aménorrhée primaire après l'âge de 15 ans ou à plus de 3 ans du début du développement mammaire

Tableau I : Définition des irrégularités menstruelles chez l'adolescente (d'après [15]).

Gynécologie

dosage trop précocement et envisager de le renouveler plus à distance en cas de suspicion diagnostique [11].

3. Aspect multifolliculaire des ovaires

En raison du risque de surdiagnostic lié à l'aspect multifolliculaire fréquent à l'adolescence, l'ensemble des RPC publiées entre 2007 et 2018 se sont prononcées en défaveur de l'utilisation du critère échographique pour poser le diagnostic de SOPK chez l'adolescente [19] et l'ESHRE précise que ce critère échographique ne devra pas être utilisé à moins de 8 ans de la ménarche. À ce jour, en l'absence de seuil validé, l'utilisation de l'AMH comme critère diagnostique du SOPK n'est pas recommandée [15, 19].

Prise en charge du SOPK chez l'adolescente

Comme chez l'adulte, la prise en charge du SOPK sera individualisée et guidée par la plainte de l'adolescente. Elle visera souvent à traiter les signes d'hyperandro-

génie et les troubles du cycle, qui sont au premier plan chez les jeunes patientes. L'ensemble des thérapeutiques qui peuvent être envisagées ainsi que leurs effets bénéfiques ou délétères attendus sur la symptomatologie sont résumés dans le **tableau II**. L'information sur l'évolution de la pathologie et la prévention des complications ultérieures sont des étapes clés de la prise en charge.

1. Hyperandrogénie

En cas d'hyperandrogénie modérée et lorsque l'acné est au premier plan, on privilégiera dans la mesure du possible les traitements anti-acnéiques par voie locale et/ou générale, avec l'aide du dermatologue.

En cas d'échec ou de symptomatologie plus marquée et en l'absence de contre-indication, le traitement hormonal de 1^{re} ligne est la contraception estroprogestative (COP) qui agit par deux mécanismes. D'une part, elle diminue le taux de testostérone circulant *via* son action antigonadotrope. D'autre part, elle

augmente la concentration de la principale protéine porteuse de la testostérone, la SHBG, ce qui entraîne une diminution de la part libre (donc active) de la testostérone circulante.

Par ces mécanismes, toutes les contraceptions estroprogestatives ont un effet bénéfique sur les signes d'hyperandrogénie, mais on préférera utiliser en 1^{er} intention celles de 2^e génération pour leur risque thromboembolique moindre. Deux COP de 3^e génération sont commercialisées en France avec une double autorisation de mise sur le marché (AMM) contraception et acné, en raison du progestatif à action spécifiquement anti-androgénique qu'elles contiennent : l'association triphasique contenant du norgestimate et 35 µg d'éthinylestradiol (EE), qui possède un risque thromboembolique équivalent à une 2^e génération, et l'association monophasique contenant du diénogest et 30 µg d'EE.

En cas de contre-indication aux estroprogestatifs, un traitement progestatif seul par drospirénone peut être envisagé

	Hyperandrogénie clinique	Troubles du cycle, protection endométriale	Contraception	Insulinorésistance	Risque cardiovasculaire
Traitements locaux					
COP					
Progestatif séquentiel					
Drospirénone					
Microprogestatifs					
RHD					
Metformine					
Spirolactone					

Effet bénéfique

Effet délétère

Absence d'effet

Tableau II : Thérapeutiques envisageables dans le cadre du SOPK et effets attendus sur la symptomatologie de la patiente. COP : contraception estroprogestative ; RHD : règles hygiéno-diététiques.

au vu de son action anti-androgénique et anti-minéralocorticoïde.

Du fait du surrisque de méningiome associé, l'acétate de cyprotérone en complément d'un traitement par estrogènes percutané sera réservé aux hirsutismes majeurs avec un retentissement sévère sur la vie psycho-affective et sociale, sous réserve d'une surveillance étroite clinique et paraclinique et d'une information claire et tracée de la patiente.

La spironolactone fait partie des traitements anti-androgéniques de 2^e intention. Elle est prescrite hors AMM dans cette indication et en association avec une contraception efficace. Les données sur la tolérance chez les adolescentes sont rassurantes [20].

En cas d'hirsutisme invalidant, le laser pourra être envisagé seul ou en association à l'ensemble de ces traitements.

2. Troubles du cycle

Les jeunes patientes avec des troubles du cycles importants peuvent présenter des ménorragies secondaires à l'hypertrophie endométriale, des métrorragies ou encore des polypes endométriaux. Il n'existe pas de recommandations claires chez l'adolescente. Chez l'adulte, en cas de cycles de plus de 90 jours, l'ESHRE recommande de traiter afin de prévenir l'hyperplasie endométriale et le surrisque de cancer de l'endomètre. En cas de cycles de moins de 90 jours, le traitement sera introduit selon la plainte de la patiente.

En l'absence de besoin de contraception et de signes d'hyperandrogénie, les progestatifs administrés selon un schéma séquentiel sont à privilégier en 1^{re} intention : ils permettront de contrôler la croissance endométriale et de régulariser les cycles. En cas de nécessité de contraception ou d'hyperandrogénie associée, une COP est à privilégier. Enfin, en cas de contre-indication à la COP, l'utilisation d'un

progestatif seul en continu est possible : il permettra de protéger l'endomètre mais ne permettra pas à la patiente d'avoir des cycles réguliers.

Dans tous les cas, il sera nécessaire d'informer les jeunes patientes et leurs parents que la survenue de règles à intervalles réguliers sous traitement hormonal ne sera pas le synonyme d'une reprise du fonctionnement ovarien mais une régularisation artificielle des cycles.

3. Syndrome métabolique et hyperinsulinisme

L'adaptation du mode de vie et les règles hygiéno-diététiques (RHD) sont le traitement de 1^{re} intention pour prévenir les complications métaboliques du SOPK (ESHRE). L'adolescence représente une période clé à laquelle la prévention peut être faite, en amont de l'installation de ces complications. Les objectifs sont à court terme de contrôler le poids, mais également de limiter les troubles du cycle et les signes d'hyperandrogénie qui sont majorés par l'insulinorésistance. À plus long terme, les enjeux seront de prévenir l'apparition d'un diabète, de com-

POINTS FORTS

- Le diagnostic du SOPK chez l'adolescente est discuté dans la littérature et ne fait pas consensus : il doit être posé avec prudence et un suivi avec réévaluation doit être proposé en cas de doute diagnostique.
- Deux critères sont indispensables au diagnostic de SOPK chez l'adolescente : l'hyperandrogénie (clinique ou biologique) et les troubles du cycle. L'utilisation du critère échographique n'est pas recommandée.
- La prise en charge repose sur le même arsenal thérapeutique que chez l'adulte, en association aux règles hygiéno-diététiques.
- Une information adaptée doit être délivrée afin de prévenir les complications associées au SOPK telles que l'hypertrophie endométriale, les complications métaboliques ou encore, à plus long terme, les pathologies cardiovasculaires et le cancer de l'endomètre.

plications cardiovasculaires voire d'un cancer de l'endomètre [4].

En cas d'indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 et d'échec des RHD, l'adjonction de metformine pourra être discutée chez l'adolescente, en combinaison aux traitements anti-androgéniques [15].

4. Impact sur la fertilité

Le SOPK est la cause la plus fréquente de dysovulation et d'infertilité féminine [21]. Si cette problématique peut être évoquée avec les jeunes patientes au moment du diagnostic, il sera également indispensable de les informer que le SOPK n'est pas systématiquement associé à une infertilité, même si les cycles sont irréguliers. Au début de leur vie sexuelle et en l'absence de désir de grossesse, il est nécessaire de leur proposer une contraception adaptée à leur symptomatologie et leurs facteurs de risque éventuels.

5. Retentissement psychologique

À l'âge adulte, les femmes qui présentent un SOPK sont plus fréquemment sujettes

I Gynécologie

aux syndromes dépressifs, aux troubles anxieux, aux troubles de la perception de l'image corporelle et aux troubles du comportement alimentaire [18]. Peu de données sont disponibles chez l'adolescente, mais ces éléments seront à dépister lors de la consultation en considérant que l'adolescence correspond à une période de vulnérabilité psychologique et de questionnements sur l'image corporelle.

■ Conclusion

Le SOPK à l'adolescence reste un diagnostic difficile. Si la symptomatologie n'est pas franche ou le tableau est incomplet, l'objectif sera avant tout de faire un diagnostic d'exclusion. Il n'y a pas d'urgence au diagnostic: la patiente pourra être informée de la suspicion de SOPK et de la nécessité d'une réévaluation plus à distance de la ménarche pour conclure.

À l'adolescence, la discussion avec la patiente sera essentielle pour déterminer le moment propice pour débiter les explorations et les traitements, selon sa plainte et sa symptomatologie. Comme chez l'adulte, la prise en charge aura pour objectifs de traiter ses symptômes invalidants et de prévenir la survenue de complications à moyen et long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- LIZNEVA D, SUTURINA L, WALKER W *et al.* Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2016;106:6-15.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2004;19:41-47.
- ROSENFELD RL. The polycystic ovary morphology-polycystic ovary syndrome spectrum. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015;28:412-419.
- MCCARTNEY CR, MARSHALL JC. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 2016; 375:54-64.
- METCALF MG, SKIDMORE DS, LOWRY GF *et al.* Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol*, 1983;97:213-219.
- WITCHEL SF, OBERFIELD SE, PEÑA AS. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc*, 2019;3:1545-1573.
- VAN HOOFF MHA. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligomenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod*, 2004;19:383-392.
- GLUECK CJ, WOO JG, KHOURY PR *et al.* Adolescent oligomenorrhea (age 14–19) tracks into the third decade of life (age 20–28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism*, 2015;64:539-553.
- HABESHIAN KA, COHEN BA. Current issues in the treatment of acne vulgaris. *Pediatrics*, 2020;145:S225-S230.
- LUCKY AW, BIRO FM, SIMBARTL LA *et al.* Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: Results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr*, 1997;130:30-39.
- ROSENFELD RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*, 2015;136:1154-1165.
- LUCKY AW, BIRO FM, DANIELS SR *et al.* The prevalence of upper lip hair in black and white girls during puberty: A new standard. *J Pediatr*, 2001;138:134-136.
- WITCHEL SF, OBERFIELD S, ROSENFELD RL *et al.* The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr*, 2015;83:376-389.
- BABA T, ENDO T, HONNMA H *et al.* Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Hum Reprod*, 2007;22: 1011-1016.
- ESHRE. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018.
- HOMER MV, TOLOUBEYDOKHTI T, LAWSON MA *et al.* Individual 17-hydroxyprogesterone responses to hCG are not correlated with follicle size in polycystic ovary syndrome. *J Endocr Soc*, 2019;3: 687-698.
- PIGNY P, MERLEN E, ROBERT Y *et al.* Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:5957-5962.
- HOEGER KM, DOKRAS A, PILTONEN T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021;106: e1071-e1083.
- AL WATTAR BH, FISHER M, BEVINGTON L *et al.* Clinical practice guidelines on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and quality assessment study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021;106:2436-2446.
- ROBERTS EE, NOWSHEEN S, DAVIS DMR *et al.* Use of spironolactone to treat acne in adolescent females. *Pediatr Dermatol*, 2021;38:72-76.
- NORMAN RJ, DEWAILLY D, LEGRO RS *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 2007;370:685-697.

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

■ Obstétrique

Anticoagulants et syndrome des anti-phospholipides

RÉSUMÉ : Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune rare et hétérogène associant des thromboses vasculaires et/ou des complications obstétricales et des anomalies biologiques durables. En l'absence de traitement pendant la grossesse, le taux rapporté d'issues favorables varie de 10 à 50 %. Lorsque la prise en charge thérapeutique est adéquate, 70 à 85 % des grossesses auront une issue favorable.

Un traitement anticoagulant est le plus souvent indiqué mais repose sur des recommandations de grade peu élevé, justifiant une prise en charge multidisciplinaire en préconceptionnel puis pendant la grossesse afin d'optimiser le traitement pour chaque patiente, sans traiter par excès en l'absence d'indication reconnue.



J. LEPERCQ,
N. COSTEDOAT-CHALUMEAU
¹ Maternité Port-Royal, FHU PREMA,
 Université de PARIS;
² Service de Médecine interne,
 Hôpital Cochin, Université de PARIS.

La prise en charge du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est complexe car c'est une maladie rare dont les critères diagnostiques sont évolutifs et les formes cliniques et biologiques nombreuses. Le traitement optimal est difficile à systématiser en l'absence d'études d'intervention de bonne qualité. Les médicaments utilisés sont l'aspirine à faible dose (75-100 mg/j) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), à posologie prophylactique ou thérapeutique en fonction de chaque situation clinique.

Il faut souligner d'emblée l'importance d'une prise en charge préconceptionnelle puis pendant la grossesse, multidisciplinaire et coordonnée, entre le médecin interniste ou le rhumatologue, le gynécologue-obstétricien et le médecin anesthésiste-réanimateur, adaptée à la situation de chaque patiente.

■ Définition

Le SAPL a été défini par un consensus international par la présence d'au moins un critère clinique et un critère biologique [1].

1. Critères cliniques

>>> Thrombose vasculaire : un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, veineuse (non superficielle) ou microvasculaire dans tout organe ou tissu, confirmée par imagerie appropriée ou histologie (en l'absence d'inflammation pariétale significative).

>>> Complications obstétricales :

- au moins trois fausses couches spontanées (FCS) précoces < 10 semaines d'aménorrhée (SA) et inexpliquées (exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques) ;
- une ou plusieurs pertes fœtales ≥ 10 SA inexpliquées (exclusion des malformations fœtales) ;
- un ou plusieurs accouchements prématurés < 34 SA liés à une prééclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire.

2. Critères biologiques

Ils doivent être confirmés à deux reprises, à au moins douze semaines d'intervalle.

>>> Anticoagulant circulant lupique.

I Obstétrique

POINTS FORTS

- Le SAPL associe des critères cliniques (thrombose(s) vasculaire(s) et/ou complications obstétricales) et des critères biologiques.
- La présence isolée de critères biologiques en l'absence de critères cliniques ne doit pas être considérée comme un SAPL.
- La prise en charge doit être multidisciplinaire en préconceptionnel puis pendant la grossesse et adaptée à chaque situation.
- Les médicaments utilisés sont l'aspirine à faible dose (75-100 mg/j) et les héparines de bas poids moléculaire, à posologie prophylactique ou thérapeutique en fonction de chaque situation clinique.

>>> Anticorps anticardiolipine, IgG et/ou IgM ≥ 40 unités GPL ou MPL, ou $\geq 99^{\text{e}}$ percentile, par une méthode ELISA standardisée.

>>> Anticorps anti- $\beta 2$ GP1, IgG et/ou IgM $\geq 99^{\text{e}}$ percentile, par une méthode ELISA standardisée.

■ Formes biologiques

Le SAPL est “triple positif” si les trois anticorps sont présents. Il s'agit d'un profil APL à haut risque, tout comme la présence de l'anticoagulant circulant même isolé ou la présence d'au moins deux autoanticorps (avec une concentration modérée à haute pour les anticorps anticardiolipine [≥ 40 unités GPL ou MPL]).

Une concentration basse d'anticorps anticardiolipine, entre 20 et 39 unités GPL ou MPL, ou la présence isolée d'anticorps anticardiolipine ou d'anticorps anti- $\beta 2$ GP1 définissent un profil biologique à moindre risque.

La présence isolée des critères biologiques du SAPL en l'absence de critères cliniques ne doit pas être considérée comme un SAPL. Il s'agit d'une simple biologie anti-phospholipide (éventuellement associée à un lupus systémique).

■ Formes cliniques

Le SAPL est “primaire” s'il est isolé, “associé” s'il est associé à un lupus érythémateux systémique ou à une autre maladie auto-immune.

Il existe un phénotype thrombotique artériel ou veineux du SAPL. Le phénotype thrombotique artériel regroupe volontiers les atteintes suivantes : accident vasculaire cérébral, comitialité, valvulopathie, livedo, chorée, thromboses intra-rénales, thrombopénie, triple positivité des anticorps, syndrome catastrophique des APL.

Il existe un phénotype obstétrical du SAPL regroupant les complications obstétricales sans thrombose vasculaire. Les complications obstétricales sont la pathologie vasculaire placentaire (prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome, hématome rétroplacentaire, restriction de croissance fœtale d'origine vasculaire) avec prématurité induite < 34 SA. Les morts fœtales *in utero*, voire les FCS à répétition constituent un phénotype un peu différent avec beaucoup moins d'atteintes systémiques du SAPL. Le phénotype du SAPL obstétrical n'est en effet pas homogène : ainsi, les patientes ayant une prééclampsie sévère et précoce [2]

ou une mort fœtale *in utero* [3] font exceptionnellement des FCS à répétition. Ces formes distinctes suggèrent des mécanismes physiopathologiques différents et donc des interventions thérapeutiques différentes. La particularité du HELLP syndrome en cas de SAPL est la possibilité de sa survenue précoce, dès 18-20 SA [4].

Les lésions histologiques placentaires associées au SAPL sont également hétérogènes et une revue systématique a proposé cinq lésions plus spécifiques : infarctus placentaire, défaut de remodelage des artères spiralées, inflammation déciduale, augmentation des débris trophoblastiques et diminution d'épaisseur de la barrière placentaire [5]. Certaines situations sont associées à un risque accru de complications obstétricales : antécédent thrombotique [6], lupus érythémateux systémique, triple positivité des anticorps anti-phospholipides [6, 7], présence d'un anticoagulant circulant lupique [8].

■ Traitement

En l'absence de traitement pendant la grossesse, le taux rapporté d'issues favorables varie de 10 à 50 % [9, 10]. Lorsque la prise en charge thérapeutique est adéquate, 70 à 85 % des grossesses auront une issue favorable [10].

La prise en charge doit être multidisciplinaire et adaptée à chaque situation. Il existe des recommandations actualisées de l'EULAR (European League Against Rheumatism) sur la prise en charge des grossesses chez les femmes ayant un SAPL [11, 12], assorties du grade le plus souvent C ou D du niveau de ces recommandations.

>>> Profil APL à haut risque (\pm lupus érythémateux systémique) sans antécédent de thrombose ou de complications obstétricales : considérer un traitement par aspirine à faible dose (75-100 mg/j ; grade D).

>>> SAPL obstétrical (sans antécédent de thrombose ; ± lupus) soit ≥ 3 FCS < 10 SA ou une perte fœtale ≥ 10 SA : aspirine à faible dose (75-100 mg/j) + HBPM prophylactique (grade B). Post-partum : HBPM prophylactique 6 semaines (grade C).

>>> Accouchement(s) prématuré(s) < 34 SA lié(s) à une prééclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire : aspirine à faible dose (75-100 mg/j) ± HBPM prophylactique selon le risque individuel (grade B). Post-partum : HBPM prophylactique 6 semaines (grade C).

>>> SAPL obstétrical “non défini” soit 2 FCS < 10 SA ou accouchement ≥ 34 SA lié à une prééclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire : aspirine à faible dose (75-100 mg/j) ± HBPM prophylactique selon le risque individuel (grade D).

>>> Complications obstétricales malgré un traitement par aspirine + HBPM prophylactique : HBPM thérapeutique (grade D) ou ajouter hydroxychloroquine (grade D), considérer prednisolone à dose faible (grade D). Immunoglobulines IV à discuter dans certains cas très particuliers (grade D).

>>> SAPL thrombotique veineux ou artériel pendant la grossesse : relais par antivitamine K (AVK)-HBPM avant 6 SA. Aspirine à faible dose (75-100 mg/j) + HBPM thérapeutique (grade C). Relais par HBPM-AVK en post-partum.

Le suivi prénatal est adapté à chaque situation. Il associe le médecin interne ou le rhumatologue et le gynécologue-obstétricien. Il n’y a pas de suivi biologique standardisé, la croissance fœtale est contrôlée tous les mois. Un renforcement de la surveillance fœtale et la programmation de l’accouchement sont décidés selon la situation et l’évolutivité.

BIBLIOGRAPHIE

1. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006;4:295-306.
2. LAROSA M, LE GUERN V, MOREL N *et al.* Evaluation of the severe preeclampsia classification criterion for antiphospholipid syndrome in a study of 40 patients. *Arthritis Res Ther*, 2021;23:134.
3. BELHOCINE M, COUTTE L, MARTIN SILVA N *et al.* Intrauterine fetal deaths related to antiphospholipid syndrome: a descriptive study of 65 women. *Arthritis Res Ther*, 2018;20:249.
4. LE THI THUONG D, TIEULIÉ N, COSTEDOAT N *et al.* The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis*, 2005;64:273-278.
5. VIALI CA, CHAMLEY LW. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*, 2015;14:446-471.
6. FREDI M, ANDREOLI L, AGGOCERI E *et al.* Risk factors for adverse maternal and fetal outcomes in women with confirmed aPL Positivity: results from a multicenter study of 283 pregnancies. *Front Immunol*, 2018;9:864.
7. HÖGDÉN A, ANTOVIC A, BERG E *et al.* Obstetric outcomes in patients with primary thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome and its relation to the antiphospholipid antibody profile. *Lupus*, 2019;28:868-877.
8. XU J, CHEN D, DUAN X *et al.* The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019;98:1523-1533.
9. BRAMHAM K, HUNT BJ, GERMAIN S *et al.* Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2010;19:58-64.
10. ALIJOTAS-REIG J, ESTEVE-VALVERDE E, FERRER-OLIVERAS R *et al.*; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*, 2019;18:406-414.
11. ANDREOLI L, BERTSIAS GK, AGMON-LEVIN N *et al.* EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:476-485.
12. TEKTONIDOU MG, ANDREOLI L, LIMPER M *et al.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1296-1304.

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.