

réalités

n° 219

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

**Hyperprolactinémie : du diagnostic au traitement
en fonction de l'étiologie**

La relation entre le microbiote vaginal et la fertilité féminine

**Indications actuelles de l'aspirine
en cas d'antécédent de prééclampsie**

Le diastasis des grands droits de l'abdomen

Rajeunissement ovarien : les techniques

Qu'est-ce qu'une éco-maternité ?



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. Pulicani, S. Germain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTISTE

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

est éditée par Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Tél. 01 47 00 67 14
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission Paritaire : 0327 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 4^e trimestre 2023

Sommaire

Novembre 2023

n° 219



BIOLOGIE

- 3** **Hyperprolactinémie : du diagnostic au traitement en fonction de l'étiologie**
M. Bonnier De La Chapelle

GYNÉCOLOGIE

- 8** **Rajeunissement ovarien : les techniques**
H. Thomas, M. Grynberg

OBSTÉTRIQUE

- 12** **Indications actuelles de l'aspirine en cas d'antécédent de prééclampsie**
E. Lecarpentier, E. Gottardi

FERTILITÉ

- 17** **La relation entre le microbiote vaginal et la fertilité féminine**
C. Mauriès

POST-PARTUM

- 23** **Le diastasis des grands droits de l'abdomen**
G. Caille

PRATIQUE PROFESSIONNELLE

- 29** **Qu'est-ce qu'une éco-maternité ?**
S. Baron

Un bulletin d'abonnement est en page 34.

Image de couverture :
© Grachikova Larisa@shutterstock.com

Biologie

Hyperprolactinémie : du diagnostic au traitement en fonction de l'étiologie

RÉSUMÉ : L'hyperprolactinémie est une pathologie retrouvée chez moins de 1 % des femmes en âge de procréer. Elle est définie par un taux de prolactine supérieur à 25 ng/mL. Les principales étiologies sont les suivantes (après avoir éliminé une grossesse) : cause médicamenteuse, adénome hypophysaire et plus rarement hyperprolactinémie de déconnexion, hypothyroïdie, insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Le traitement médicamenteux par agoniste dopaminergique est indiqué en première intention. Le traitement chirurgical est réservé aux macro-adénomes symptomatiques. Le suivi pendant la grossesse sera très limité pour un micro-adénome ou plus rapproché pour les macro-adénomes, du fait du risque d'augmentation de taille.



M. BONNIER DE LA CHAPELLE
Service de Gynécologie obstétrique,
Hôpital Robert Debré, PARIS.

■ Prolactine en physiologie

La prolactine est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse [1]. Sa sécrétion est sous contrôle hypothalamique avec un effet :
– inhibiteur de la dopamine, acide gamma-aminobutyrique (GABA), somatostatine ou *gonadotropin-releasing hormone-associated peptide* (GAP) ;
– stimulant de la sérotonine, œstrogènes, peptide vasoactif intestinal (VIP), hormone thyroïdienne (TRH), opioïdes et ocytocine.

Chez la femme, cette hormone sert à la croissance mammaire et à la sécrétion de lait. Sa sécrétion augmente progressivement au cours de la grossesse jusqu'à 250 ng/mL, pour préparer la lactation. En post-partum, la prolactine diminue progressivement pour revenir à la normale dans les 3 mois après l'accouchement ou la fin de l'allaitement.

Un taux normal de prolactine se situe entre 5 et 20 ng/mL chez la femme non enceinte et entre 5 et 15 ng/mL chez l'homme [2]. Il existe des variations physiologiques liées aux facteurs suivants :

- cycle nyctéméral ;
- cycle menstruel ;
- alimentation ;
- exercice ;
- stress.

Ces variations restent cependant minimes, avec des taux de prolactine inférieurs à 40 ng/mL. La prolactine peut donc être dosée à n'importe quel moment de la journée ou du cycle, à jeun ou non et sans repos préalable, contrairement à ce qui était préconisé auparavant. Ce dosage est le plus souvent effectué par immunomarquage (moins coûteux que par spectrométrie de masse) [3].

■ Diagnostic de l'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est définie par un taux de prolactine supérieur à 25 ng/mL. Cette pathologie est retrouvée chez moins de 1 % des femmes en âge de procréer [4]. Cliniquement, l'hyperprolactinémie peut entraîner les symptômes suivants :
– des troubles du cycle de type spanio-ménorrhée ou aménorrhée (90 % des cas) ;

Biologie

- une galactorrhée spontanée ou provoquée (50 % des cas) ;
- une infertilité ;
- une carence œstrogénique (par inhibition de la sécrétion de kisspeptine) : sécheresse vaginale, troubles de la libido, ostéoporose.

En cas d’hyperprolactinémie sans signe clinique, il est important d’éliminer une “fausse hyperprolactinémie” ou macroprolactinémie (19 % des cas) par recherche de big-big prolactine (agrégation de la molécule de prolactine et anticorps), après test de précipitation au polyéthylène glycol (PEG). Si la prolactine dans le surnageant est inférieure à 40 %, un diagnostic de macroprolactinémie sans conséquence physiologique peut être retenu [5]. Cette entité ne requiert ni suivi ni traitement.

Démarche étiologique

Après avoir éliminé la grossesse chez une femme en âge de procréer, la première cause d’hyperprolactinémie à

Neuroleptiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Phénothiazines (ex : chlorpromazine) ● Benzamides (ex : amisulpride, sulpride) ● Butyrophénones (ex : halopéridol, dropéridol) ● Thioxanthènes ● Risperidone ● Loxapine ● Clozapine ● Pimozide
Antidépresseurs tricycliques	<ul style="list-style-type: none"> ● Clomipramine ● Amitriptyline
Antihypertenseurs	<ul style="list-style-type: none"> ● Vérapamil ● Méthylidopa ● Réserpine
Antinauséieux	<ul style="list-style-type: none"> ● Dompéridone ● Métoclopramide ● Alizapride ● Métopimazine
Morphiniques	<ul style="list-style-type: none"> ● Morphine ● Méthadone

Tableau 1 : Médicaments entraînant une hyperprolactinémie.

rechercher est une cause médicamenteuse (**tableau 1**) [6]. En cas de suspicion de cause médicamenteuse, un arrêt du traitement peut être proposé si cela est possible, avec contrôle de la prolactine à un mois (à adapter en fonction de la demi-vie du traitement). En cas d’impossibilité d’arrêt du traitement, une IRM hypophysaire devra être réalisée pour ne pas méconnaître une cause tumorale ou infiltrative, puis un traitement œstrogénique pourra être instauré pour limiter la carence œstrogénique si elle existe.

Une hypothyroïdie périphérique sévère est également une étiologie possible, mais l’hyperprolactinémie n’est que rarement le mode de découverte. Une insuffisance rénale chronique ou hépatique sévère habituellement connue est

également à rechercher à l’interrogatoire. S’il n’existe pas de cause évidente à l’interrogatoire, l’IRM hypophysaire [7] est le premier examen à réaliser dans le bilan étiologique. Le scanner ne devra être réalisé qu’en cas de contre-indication à l’IRM.

Adénome hypophysaire

L’adénome hypophysaire est une tumeur bénigne de l’hypophyse. Le micro-adénome est une tumeur de moins de 10 mm, hypo-intense en T1 avec prise de contraste homogène après injection de gadolinium (**fig. 1**). Le macro-adénome est quant à lui supérieur à 10 mm, iso-intense en T1 et hyper-intense après injection de gadolinium (**fig. 2**). Lors du

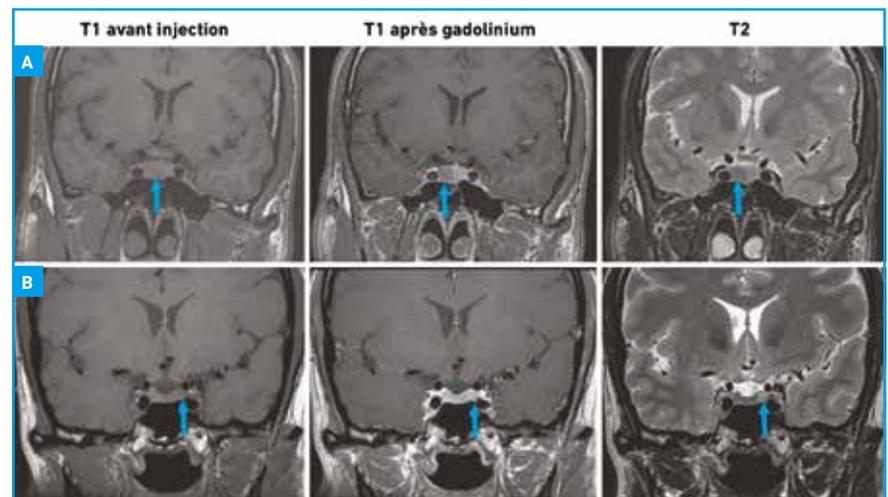


Fig. 1 : Micro-adénome hypophysaire en IRM latéralisé à droite (A) et à gauche (B ; source : CEEDMM, 2021).

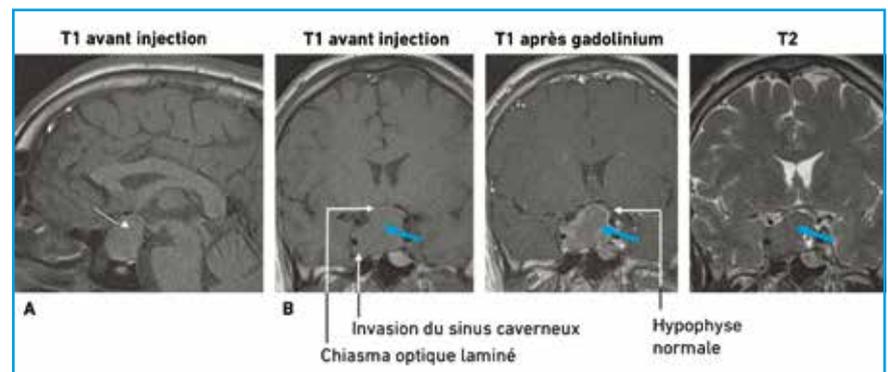


Fig. 2 : Macro-adénome hypophysaire en IRM (Source : CEEDMM, 2021).

Prévention et traitement des lésions du col de l'utérus dues au HPV (Human Papillomavirus),
en restaurant les conditions physiologiques de la zone de transformation cervico-vaginale

COLPOFIX[®]

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



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 IIa CE 0373. Lire attentivement la notice. Il est recommandé de consulter un professionnel de santé avant tout traitement.
Fabriqué par Uriach Italy S.r.l. A SOCIO UNICO, Assago Milanofiori Strada 1, Palazzo F6, 20057 Assago (MI).
Distribué par les laboratoires IPRAD PHARMA.

Laboratoires
IPRAD
PHARMA

7 avenue Gallieni -94250 Gentilly - France
www.colpofix.com/fr

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, vol 2020, article ID 5476389, 8 pages.

Biologie

diagnostic d'un macro-adénome, il est important de préciser l'infiltration des structures adjacentes : sinus caverneux, chiasma optique, etc. [8].

Il existe plusieurs sous-types d'adénomes qui peuvent être sécrétants ou non sécrétants (30 %). Les adénomes hypophysaires sécrétants peuvent être :

- un prolactinome : le plus fréquent (60 %) ;
- un adénome somatotrope ;
- un adénome thyrotrope ;
- un adénome corticotrope ;
- un adénome mixte.

À l'interrogatoire, on recherchera tout particulièrement [9] :

- un syndrome tumoral : céphalées et troubles visuels par compression du chiasma optique ;
- une hypersécrétion : avec des signes cliniques d'acromégalie (hormone de croissance), de syndrome de Cushing (cortisol) ou une galactorrhée (prolactine) ;
- une insuffisance antéhypophysaire : thyrotrope, corticotrope, gonadotrope ou somatotrope.

En ce qui concerne les adénomes à prolactine, il existe une assez bonne corrélation entre le taux de prolactine et la taille de l'adénome, une prolactine supérieure à 250-300 ng/mL étant en faveur d'un macro-adénome. On peut cependant retrouver des macro-adénomes avec remaniements nécrotiques ayant des taux de prolactine plus bas. Les adénomes mixtes à prolactine et somatotropes n'étant pas rares (10 %), il faudra les rechercher systématiquement par un dosage IGF1.

Hyperprolactinémie de déconnexion

Il peut également exister une hyperprolactinémie sans prolactinome par atteinte tumorale ou infiltration de la tige pituitaire :

- macro-adénome hypophysaire non à prolactine ;

POINTS FORTS

- Le dosage de prolactine est simple et doit être réalisé devant tout trouble du cycle.
- Il convient de rechercher une rare macroprolactinémie en l'absence de symptômes.
- L'IRM cérébrale doit être systématique en l'absence de cause évidente d'hyperprolactinémie ou si les chiffres sont très élevés, en particulier en cas de cause médicamenteuse.
- Attention au risque de grossesse non désirée sous traitement, car les cycles ovulatoires reviennent rapidement à la normale.
- La surveillance des patientes ayant un macro-adénome doit être étroite pendant leur grossesse.

- craniopharyngiome ;
- méningiome ;
- dysgerminome ;
- sarcoïdose, tuberculose, histiocytose ;
- hypophysite ;
- antécédent de radiothérapie cérébrale ou de traumatisme crânien...

Cette hyperprolactinémie s'explique par la perturbation du contrôle inhibiteur dopaminergique sur la sécrétion de prolactine (**fig. 3**). Dans ce contexte, il est important d'évaluer les autres axes hypophysaires et de rechercher un diabète insipide par atteinte de la post-hypophyse.

Traitement des hyperprolactinémies

Les indications d'un traitement sont :

- un syndrome tumoral (en particulier par compression du chiasma optique) ;
- un hypogonadisme (en raison des risques d'ostéoporose et d'infertilité).

Le traitement médical fait appel aux agonistes dopaminergiques [10], avec la cabergoline ou le quinagolide. La cabergoline est le plus souvent prescrite en première intention du fait de sa meilleure tolérance clinique [11] : on débutera avec un comprimé de 0,5 mg

par semaine, puis la posologie pourra être augmentée en fonction de la clinique et du taux de prolactine. Les effets indésirables du traitement sont une asthénie, des céphalées, des vertiges ou des troubles du transit. Une augmentation du risque de trouble compulsif ou addictif a pu également être rarement décrite. L'apparition de valvulopathies est aussi rare, mais possible pour des doses de traitement supérieures à 2 mg par semaine. Dans ce cas, la surveillance devra comporter une échographie cardiaque tous les 2 ans ou avant en cas d'apparition d'un souffle cardiaque [12]. Les cycles ovulatoires pouvant revenir rapidement, il est important d'associer au traitement une contraception efficace en l'absence de désir de grossesse.

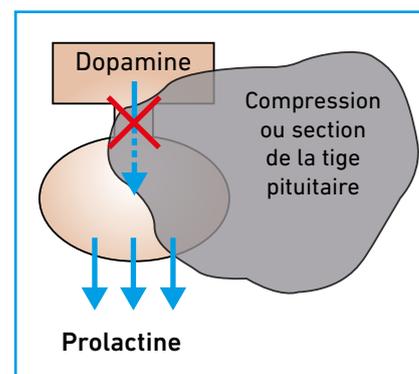


Fig. 3 : Hyperprolactinémie de déconnexion (source : CEEDMM, 2021, illustration du Pr P. Chanson).

L'exérèse chirurgicale de l'adénome peut être proposée en fonction de la taille et de la localisation de celui-ci, de l'extension vers les sinus caverneux, ainsi que des concentrations de prolactine et du désir de grossesse future [13]. Cette solution peut aussi être choisie en cas d'intolérance ou d'échec des traitements médicaux. L'intervention est réalisée par voie trans-sphénoïdale. Les taux de guérison sont fonction de la taille de l'adénome.

■ Grossesse

Dans le cas des micro-adénomes, le traitement sera arrêté dès le diagnostic de grossesse et le suivi sera uniquement clinique. Il n'y a pas lieu de réaliser de dosage de prolactine ou d'imagerie durant la grossesse. Seule l'apparition de céphalées ou de troubles visuels, recherchés à chaque consultation prénatale, peut imposer la réalisation d'une IRM, habituellement sans gadolinium. Le dosage de prolactine est inutile durant la grossesse. En post-partum, l'allaitement sera possible. Il sera important de réaliser un bilan hormonal et radiologique 3 mois après l'accouchement ou après la fin de l'allaitement. En effet, lors d'une grossesse, l'adénome peut rester stable, augmenter ou parfois diminuer par nécrose.

Lorsqu'il s'agit d'un macro-adénome, le traitement par agoniste dopaminergique sera poursuivi, en préférant un traitement par bromocriptine [14], avec suivi rapproché par un endocrinologue durant toute la grossesse en raison du risque d'augmentation du volume de l'adénome [15] sous l'effet des œstrogènes. Une surveillance ophtalmologique ainsi que par IRM hypophysaire

est également recommandée en fonction de la taille et de la localisation de l'adénome. L'allaitement maternel peut alors être contre-indiqué.

■ Conclusion

L'hyperprolactinémie doit être systématiquement recherchée s'il existe des troubles du cycle chez une femme en âge de procréer. La cause la plus fréquente est médicamenteuse, mais celle qu'il faut craindre est le prolactinome. Son traitement passe par les agonistes dopaminergiques, plus rarement par un traitement chirurgical. Le suivi pendant la grossesse pour les patientes ayant un macro-adénome devra être pluridisciplinaire et rapproché.

BIBLIOGRAPHIE

1. AL-CHALABI M, BASS AN, ALSALMAN I. Physiology, Prolactin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 1^{er} juillet 2023]. Disponible sur: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/
2. CAPOZZI A, SCAMBIA G, PONTECORVI A *et al.* Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol*, 2015;31:506-510.
3. MELMED S, CASANUEVA FF, HOFFMAN AR *et al.* Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:273-288.
4. LEE DY, OH YK, YOON BK *et al.* Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;206:213.e1-5.
5. GIBNEY J, SMITH TP, MCKENNA TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:3927-3932.
6. MOLITCH ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*, 2005;80:1050-1057.
7. CORTET-RUDELLI C, SAPIN R, BONNEVILLE JF *et al.* Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol*, 2007;68:98-105.
8. BONNEVILLE JF. Magnetic resonance imaging of pituitary tumors. *Front Horm Res*, 2016;45:97-120.
9. MATAIOTAKIS M, KOLIARAKIS I, MATAIOTAKI C *et al.* Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomedica Atenei Parm*, 2019;90:149-157.
10. WANG AT, MULLAN RJ, LANE MA *et al.* Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2012;1:33.
11. DOS SANTOS NUNES V, EL DIB R, BOGUSZEWSKI CL *et al.* Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary*, 2011;14:259-265.
12. CAPUTO C, PRIOR D, INDER WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015;3:906-913.
13. INDER WJ, JANG C. Treatment of prolactinoma. *Med Kaunas Lith*, 2022;58:1095.
14. Haute Autorité de santé. 2014;34.
15. RASTOGI A, BHADADA SK, BHANSALI A. Pregnancy and tumor outcomes in infertile women with macroprolactinoma on cabergoline therapy. *Gynecol Endocrinol*, 2017;33:270-273.

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

I Gynécologie

Rajeunissement ovarien : les techniques

RÉSUMÉ : Le vieillissement ovarien reste à ce jour un des défis de la médecine reproductive. Devant une insuffisance ovarienne prématurée ou une franche altération de la réserve ovarienne, les couples font souvent face aux limites de l'aide médicale à la procréation intraconjugale. Les options de fertilité demeurent ainsi quasiment limitées au don d'ovocyte.

À ce jour, trois techniques ont été décrites afin de restituer à ces patientes un espoir de conception avec leurs propres ovocytes et transmettre ainsi leur patrimoine génétique : l'activation folliculaire *in vitro*, la réinjection intraovarienne de facteurs de croissance plaquettaires autologues et la transplantation ovarienne de cellules souches autologues.

En dépit de quelques grossesses naturelles et/ou post-fécondation *in vitro* rapportées dans la littérature, ces techniques demeurent expérimentales et requièrent des études complémentaires de plus haut niveau de preuve, avant de pouvoir être introduites dans la pratique clinique de l'aide médicale à la procréation.



H. THOMAS, M. GRYNBERG

Service de Médecine de la Reproduction & Préservation de la Fertilité,
Hôpital Antoine Bécclère,
CLAMART.

■ En préambule

Le vieillissement ovarien reste à ce jour un des défis de la médecine de la reproduction. Le déclin de la fertilité chez la femme est physiologique et survient environ dix ans avant la ménopause [1]. Nous assistons depuis plusieurs années à un net recul de l'âge maternel [2], qui implique une majoration de la probabilité d'altération de la réserve ovarienne et de la qualité ovocytaire [3].

La stimulation ovarienne contrôlée par le biais de gonadotrophines en vue d'une fécondation *in vitro* a pour objectif d'augmenter le nombre d'ovocytes matures, donc fécondables, obtenus par cycle. L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se définit comme la survenue d'une aménorrhée depuis plus de 4 mois chez une femme de moins de 40 ans, associée à une élévation des gonadotrophines (hormone de stimulation folliculaire [FSH] supérieure à 20 UI/L sur deux prélèvements distincts) [4]. Les patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée ou une altération de la réserve ovarienne sont généralement

considérées comme de mauvaises répondeuses à la stimulation ovarienne contrôlée en vue d'une assistance médicale à la procréation et peuvent, par conséquent, faire face aux limites de la procédure.

La folliculogenèse ovarienne est marquée par deux phases de recrutement : la phase initiale est un processus continu qui consiste en une entrée en croissance des cohortes de follicules primordiaux. Les cellules périovocytaires se multiplient et se différencient en cellules de la granulosa, entraînant le passage au stade de follicule primaire puis de follicule secondaire, au cours duquel la thèque va se différencier. La phase de recrutement initiale est indépendante des gonadotrophines. La suite de la croissance folliculaire menant le follicule antral au stade de follicule mature préovulatoire est dépendante des gonadotrophines et consiste en un recrutement cyclique (*fig. 1*) [4].

Les patientes atteintes d'IOP ou ayant une réserve ovarienne altérée présentent un nombre insuffisant de follicules antraux à l'échographie pelvienne, pouvant expliquer la mauvaise réponse

à la stimulation ovarienne contrôlée. Finalement, les options de fertilité s’ouvrant à elles demeurent l’attente de la survenue d’une grossesse naturelle – en l’absence d’autres causes d’infertilité –, qui est de 5 % chez les patientes atteintes d’IOP, et le recours au don d’ovocyte,

bien qu’il puisse avoir un impact psychologique important et qu’il ne soit pas autorisé dans tous les pays. Les couples peuvent également recourir à l’adoption.

Néanmoins, des biopsies réalisées sur des ovaires de femmes en IOP ont mis

en évidence la persistance d’un *pool* de follicules primordiaux quiescents [5]. Un certain nombre d’équipes ont tenté par diverses méthodes de les activer, afin d’augmenter le recrutement folliculaire cyclique.

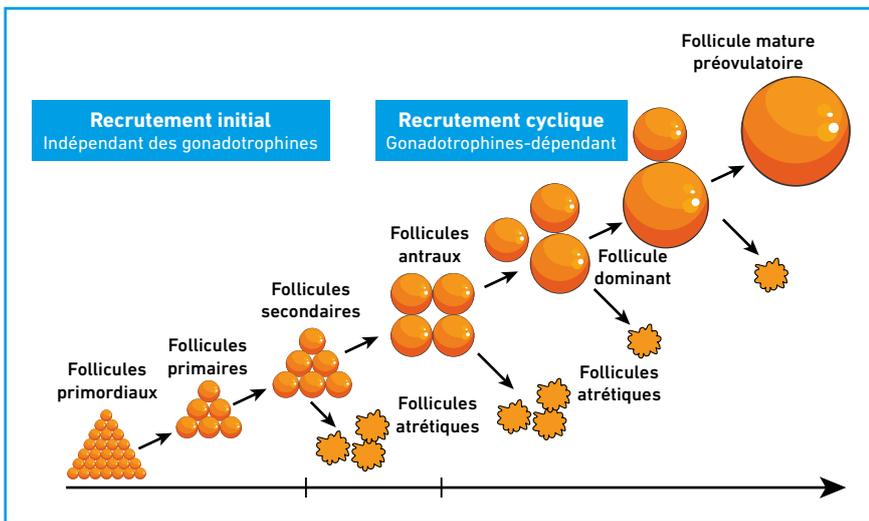


Fig. 1 : Recrutement folliculaire dans l’ovaire humain [4].

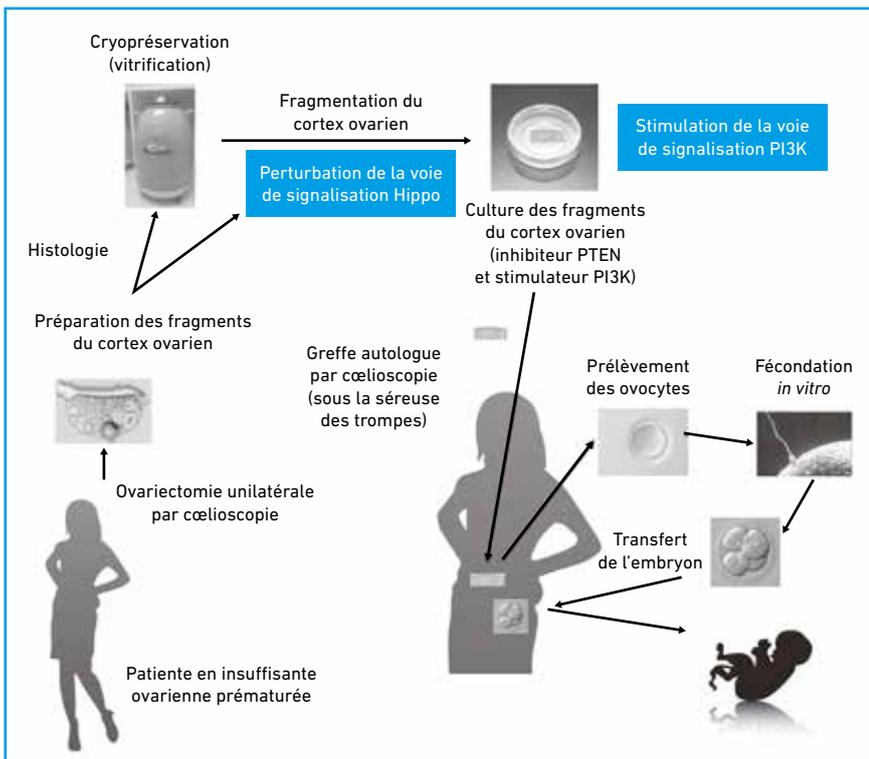


Fig. 2 : Schéma expérimental de l’activation *in vitro* [6].

Techniques de rajeunissement ovarien

Il existe à ce jour trois techniques de rajeunissement ovarien décrites dans la littérature.

1. L’activation folliculaire *in vitro*

Cette méthode consiste en une activation *in vitro* des follicules primordiaux quiescents. Elle repose sur plusieurs principes :

>>> L’activation des follicules primordiaux quiescents *in vitro* via la stimulation de la voie de signalisation phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-AKT-forkhead box O3 [6].

>>> La fragmentation mécanique de tissu ovarien résulte également en une croissance de ces follicules ovariens via une perturbation de la voie de signalisation Hippo [6].

>>> La greffe de cortex ovarien autologue, chez les patientes en IOP ayant reçu des traitements gonadotoxiques dans le cadre d’un cancer, restaure la fonction endocrine dans la majorité des cas, ainsi que la fertilité spontanée (33 % de taux de naissances vivantes dans une méta-analyse publiée en 2022) [7].

L’activation folliculaire *in vitro* proposée actuellement chez les patientes en IOP consiste en une ovariectomie unilatérale par cœlioscopie, suivie d’une fragmentation du cortex ovarien. Les fragments sont alors mis en culture avec des stimulateurs de la voie de signalisation PI3K, avant d’être greffés sous la séreuse des trompes au décours d’une nouvelle cœlioscopie [6] (fig. 2). Une activation

Gynécologie

folliculaire avec remplacement immédiat des fragments de cortex, sans mise en place dans les milieux d'activation au préalable, est également possible [8]. Une stimulation ovarienne contrôlée en vue d'un recueil ovocytaire pour fécondation *in vitro* et transfert embryonnaire ultérieur est réalisée par la suite [6].

Quelques naissances vivantes après activation folliculaire *in vitro* chez des patientes en IOP ont été rapportées dans la littérature [6, 9].

2. L'injection ovarienne de plasma riche en plaquettes (PRP)

Cette méthode consiste en une réinjection intraovarienne de facteurs de croissance plaquettaire autologues. Le PRP contient de nombreuses protéines, telles que des cytokines, des facteurs de croissance et des hormones. Les facteurs de croissance (PDGF, TGF, EGF, VEGF, FGF, IGF, HGF...) contenus dans le PRP après centrifugation sont impliqués dans les mécanismes de migration, différenciation et prolifération cellulaires. Ils possèdent également des capacités d'activation de l'angiogenèse et de régénération tissulaire [10].

Une étude a montré que le PRP avait entraîné le développement *in vitro* de follicules primordiaux et primaires en follicules pré-antraux [11]. La technique *in vivo* a par la suite été décrite par divers auteurs [10, 12, 13].

Après récupération du PRP à partir du sérum de la patiente, 5 à 10 cc sont replacés au sein de l'ovaire par ponction transvaginale échoguidée. Les risques sont faibles, outre ceux déjà connus de la ponction ovarienne (hémopéritoine, abcès ovarien). Les données de la littérature sont de plus en plus abondantes depuis quelques années.

Si des améliorations des paramètres de réserve ovarienne et des grossesses naturelles ou après assistance médicale à la procréation ont été rapportées, les don-

nées actuelles ne sont pas suffisamment robustes pour démontrer une réelle efficacité de la technique pour améliorer la fertilité des femmes qui présentent une diminution sévère de la réserve ovarienne ou une IOP [13].

3. La transplantation ovarienne de cellules souches autologues (ASCOT)

Le principe de cette méthode est d'injecter dans l'ovaire de la patiente des cellules souches dérivées de la moelle osseuse, dans le but d'optimiser le recrutement folliculaire [14]. Elle est basée sur de précédentes études qui avaient mis en évidence des grossesses spontanées après greffe de moelle osseuse chez des patientes en IOP post-chimiothérapie [15], ainsi que sur les propensions qu'ont les cellules souches à augmenter la vascularisation ovarienne, entraîner la prolifération des cellules stromales et diminuer l'apoptose [16].

Cette méthode consiste en une mobilisation des cellules souches dans la circulation sanguine par le biais d'injections de facteur stimulant les colonies de

granulocytes (G-CSF), puis de les prélever par aphérèse. Les cellules souches recueillies sont alors injectées dans l'artère ovarienne par cathétérisme [14] (fig. 3).

L'étude réalisée sur 15 patientes a permis la survenue de 5 grossesses dont 3 spontanées et la naissance de 3 enfants en bonne santé [14]. Cependant, l'hétérogénéité de la population incluse ne permet pas de conclure à une réelle efficacité de la technique, d'autant plus que, 5 ans après cette publication, aucune nouvelle étude prometteuse n'a été rapportée...

Conclusion

Finalement, les trois techniques ont pour objectif de permettre aux patientes en insuffisance ovarienne prématurée de concevoir avec leurs propres ovocytes. Il pourrait s'agir d'options prometteuses pour ces patientes. Cependant, ces études à petits effectifs présentent un faible niveau de preuve. Il s'agit de méthodes expérimentales non réalisées

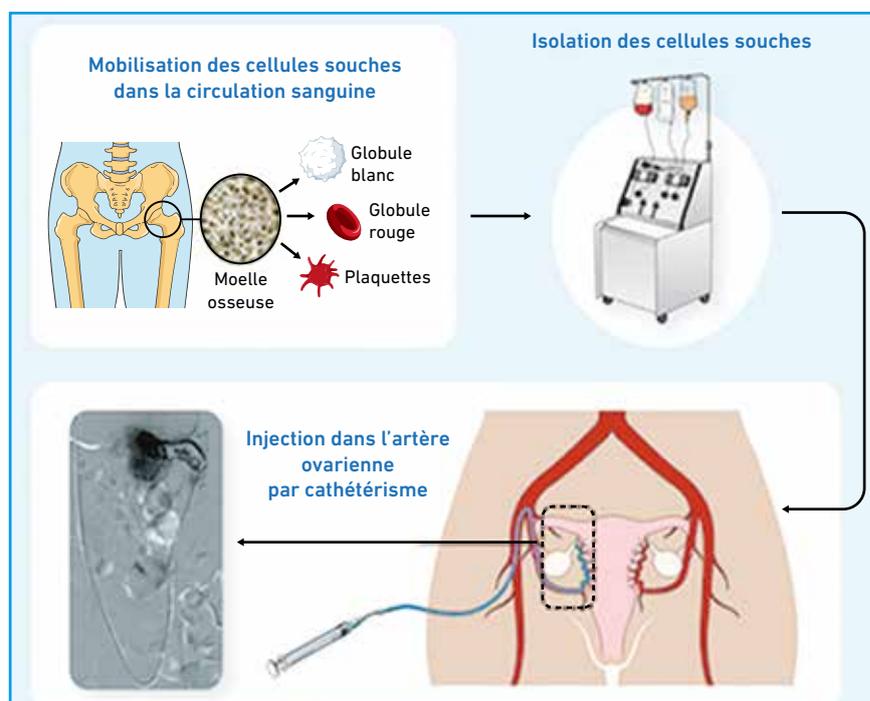


Fig. 3 : Schéma expérimental de la technique ASCOT [14].

POINTS FORTS

- Les trois méthodes ont pour objectif de permettre aux patientes atteintes d'IOP ou d'altération franche de la réserve ovarienne de concevoir avec leurs ovocytes.
- Ce sont des techniques basées sur le principe de persistance de follicules primordiaux quiescents au sein des ovaires de patientes atteintes d'IOP.
- Ces méthodes consistent en une activation *in vitro* de ces follicules primordiaux quiescents, la réinjection intraovarienne de facteurs de croissance plaquettaires autologues ou la transplantation ovarienne de cellules souches autologues.
- Il existe un faible niveau de preuve de ces trois techniques expérimentales, qui ne sont pas utilisées en routine dans la pratique clinique de l'aide médicale à la procréation.

en routine dans la pratique clinique de l'aide médicale à la procréation.

La réalisation d'essais contrôlés randomisés à larges effectifs serait nécessaire afin de mettre en évidence un réel bénéfice de ces diverses techniques, avant de pouvoir les proposer aux patientes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée [13, 17].

BIBLIOGRAPHIE

1. TE VELDE ER. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*, 2002;8:141-154.
2. MILLS M, RINDFUSS RR, McDONALD P *et al.* Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update*, 2011;17:848-860.
3. MUNNÉ S, COHEN J, SABLE D. Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications. *Fertil Steril*, 2002;78:234-236.
4. LETOMBE B, CATTEAU-JONARD S, ROBIN G. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Elsevier Health Sciences, 2019.
5. VAN KASTEREN Y. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*, 1999;5:483-492.
6. KAWAMURA K, KAWAMURA N, HSUEH AJW. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016;28:217-222.
7. FRAISON E, HUBERLANT S, LABRUNE E *et al.* Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod*, 2022;38:489-502.
8. VO KCT, KAWAMURA K. In vitro activation early follicles: from the basic science to the clinical perspectives. *Int J Mol Sci*, 2021;22:3785.
9. ZHAI J, YAO G, DONG F *et al.* In vitro activation of follicles and fresh tissue auto-transplantation in primary ovarian insufficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101:4405-4412.
10. PANTOS K, SIMOPOULOU M, PANTOU A *et al.* A case series on natural conceptions resulting in ongoing pregnancies in menopausal and prematurely menopausal women following platelet-rich plasma treatment. *Cell Transplant*, 2019;28:1333-1340.
11. HOSSEINI L, SHIRAZI A, NADERI MM *et al.* Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online*, 2017;35:343-350.
12. CAKIROGLU Y, SALTIK A, YUCETURK A *et al.* Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging*, 2020;12:10211-10222.
13. ATKINSON L, MARTIN F, STURMEY RG. Intraovarian injection of platelet-rich plasma in assisted reproduction: too much too soon? *Hum Reprod*, 2021;36:1737.
14. HERRAIZ S, ROMEU M, BUIGUES A *et al.* Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril*, 2018;110:496-505.e1.
15. VEITIA RA, GLUCKMAN E, FELLOUS M *et al.* Recovery of female fertility after chemotherapy, irradiation, and bone marrow allograft: further evidence against massive oocyte regeneration by bone marrow-derived germline stem cells. *Stem Cells*, 2007;25:1334-1335.
16. HERRAIZ S, BUIGUES A, DÍAZ-GARCÍA C *et al.* Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion by bone marrow stem cell infusion. *Fertil Steril*, 2018;109:908-918.e2.
17. SECKIN S, RAMADAN H, MOUANNES M *et al.* Ovarian response to intraovarian platelet-rich plasma (PRP) administration: hypotheses and potential mechanisms of action. *J Assist Reprod Genet*, 2022;39:37-61.

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

I Obstétrique

Indications actuelles de l'aspirine en cas d'antécédent de prééclampsie

RÉSUMÉ : L'aspirine utilisée à faible dose est un antiagrégant plaquettaire recommandé en prévention secondaire de la prééclampsie. Ses modalités de prescription sont maintenant bien définies en France : 100 à 160 mg initiés avant 16 semaines d'aménorrhée (SA ; maximum 20 SA) et poursuivis jusqu'à 36 SA, uniquement chez les femmes ayant un antécédent de pathologie vasculo-placentaire (prééclampsie, retard de croissance *in utero* d'origine vasculaire, mort fœtale *in utero* d'origine vasculaire, hématome rétroplacentaire).

→ E. LECARPENTIER, E. GOTTARDI

Service de Gynécologie, Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Université Paris Est Créteil, Centre Hospitalier Inter-Communal de CRÉTEIL.

La prévalence de la prééclampsie se situe entre 3 à 5 % des grossesses [1], avec un risque de récurrence allant de 15 à 30 % selon le terme de survenue, la sévérité de l'antécédent et les éventuelles pathologies vasculaires maternelles associées [2]. Les recommandations d'utilisation de l'aspirine pendant la grossesse en prévention de la prééclampsie font l'objet d'un travail du Collège National des Gynécologue Obstétricien Français (CNGOF), qui devrait être publié prochainement. Ces recommandations, basées sur une analyse exhaustive et rigoureuse de la littérature scientifique médicale, se distinguent des recommandations émises ces dernières années par les sociétés savantes anglo-saxonnes.

Cette mise au point a pour objectif de rappeler les positions du CNGOF, en éclairant les points de désaccord avec les recommandations internationales.

■ Bases physiopathologiques

La prééclampsie est due à des troubles précoces de la placentation, responsables d'une insuffisance placentaire et d'un dysfonctionnement de l'endothélium maternel [3]. Cela se caractérise par

un défaut d'invasion trophoblastique extra-villeux et de remodelage vasculaire sous-placentaire, entraînant des phénomènes d'ischémie/reperfusion et d'hypoxie placentaire.

Au cours de la prééclampsie, il existe une augmentation significative du taux de thromboxane A2 plaquettaire et un effondrement des prostacyclines [4]. L'aspirine agit en bloquant la synthèse du thromboxane A2 *via* l'inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase 1 [5]. Chez les femmes enceintes, il a été montré que l'utilisation de l'aspirine réduisait la production de thromboxane A2 dans 90 à 95 % des cas [6]. Cette inhibition diminue les phénomènes de thrombose dans la chambre intervillieuse et au sein des artères spiralées, favorisant les échanges entre la circulation maternelle et fœtale. L'inactivation de la cyclo-oxygénase étant irréversible, la durée d'action correspond au temps de vie de la plaquette (7 à 10 jours).

■ Population cible pour l'utilisation d'aspirine faible dose

Pour définir la population cible de la prescription d'aspirine faible dose, plusieurs méta-analyses se sont intéressées

sées aux différents facteurs de risque de prééclampsie en utilisant des bases de données individuelles. La méta-analyse d'Askie *et al.* comparait antiagrégant plaquettaire vs placebo chez des femmes présentant différents facteurs de risque de prééclampsie [7]. Une des sous-analyses ciblait spécifiquement les femmes avec un antécédent de pathologie hypertensive de la grossesse (hypertension artérielle [HTA] gravidique, prééclampsie ou éclampsie) et retrouvait une diminution du risque de prééclampsie associée à l'aspirine faible dose (RR : 0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,97). Cette analyse en sous-groupe retrouvait également une diminution du risque d'accouchement avant 34 semaines d'aménorrhée (SA ; RR : 0,74 ; IC 95 % : 0,58-0,95), sans augmentation du risque d'hémorragie de la délivrance ou d'hématome rétroplacentaire (HRP).

À l'inverse, il n'a pas été montré de réel bénéfice de l'aspirine faible dose en cas de diabète préexistant, de grossesse multiple, d'HTA chronique ou de néphropathie : ces facteurs de risques ont été analysés individuellement dans la méta-analyse d'Askie *et al.* et, pour ces derniers, l'utilisation d'aspirine n'est pas associée à une amélioration de la morbidité materno-fœtale [7].

L'aspirine faible dose est donc uniquement recommandée chez les patientes ayant un antécédent de pathologie vasculo-placentaire (prééclampsie, retard de croissance intra-utérin [RCIU] d'origine vasculaire, mort fœtale *in utero* d'origine vasculaire, HRP), pour permettre la réduction du risque de récurrence de prééclampsie et la morbidité materno-fœtale.

La dernière méta-analyse de la Cochrane Database publiée en 2019 par Duley *et al.* (36 716 femmes, 60 essais) montre une réduction de 18 % du risque de prééclampsie associée à la prescription d'aspirine à faible dose (RR : 0,82 ; IC 95 % : 0,70-0,88) [8]. Les résultats sont également exprimés avec un risque supposé

de prééclampsie sans traitement ou avec placebo de 92 pour 1 000 grossesses, ce risque diminuant de 16 pour 1 000 (11-22) en cas de prise d'aspirine, donnant un risque de 76 prééclampsies pour 1 000 grossesses sous aspirine. Le nombre de femmes à traiter par aspirine en cours de grossesse est de 61 (IC 95 % : 45-92) pour éviter une prééclampsie. Les auteurs concluent que l'effet de l'aspirine pour prévenir la prééclampsie est significatif avec un haut niveau de preuve, mais reste somme toute modéré (*small-to-moderate benefits*).

Terme d'initiation du traitement et durée du traitement

La réduction de la morbidité périnatale et du taux de récurrence de prééclampsie chez les femmes à risque selon l'âge gestationnel d'introduction de l'aspirine faible dose a fait l'objet de plusieurs publications. La méta-analyse de Roberge *et al.* montre une amélioration de la morbidité périnatale si l'aspirine est débutée avant 16 SA et une absence d'amélioration des issues de grossesse après 16 SA [9]. La méta-analyse de Turner *et al.* a fixé le seuil à 20 SA et montre également une amélioration du pronostic obstétrical si l'aspirine est débutée avant ce terme [10].

Les recommandations sont donc en faveur d'une initiation du traitement par aspirine idéalement avant 16 SA, mais possible jusqu'à 20 SA. Il n'y a plus d'intérêt à initier un traitement par aspirine après 20 SA si celle-ci n'a pas été débutée avant. De même, il ne semble pas y avoir d'indication à débiter l'aspirine en pré-conceptionnel chez les femmes à risque.

Si la méta-analyse d'Askie *et al.* [7] ne relate pas d'augmentation du risque de métrorragie ou de décollement placentaire durant la grossesse, d'autres auteurs avancent un risque majoré d'hémorragie du post-partum [11]. Les dernières recommandations des sociétés

européennes d'anesthésie ne contre-indiquent pas les analgésiques médullaires chez les patientes sous aspirine [12], le CNGOF s'est néanmoins positionné pour un arrêt du traitement à 36 SA, afin d'éviter un très modéré surrisque hémorragique associé lors de l'accouchement [11].

Posologie recommandée

La méta-analyse de Duley en 2019 inclut 9 études, dont 7 (27 125 patientes) ont testé des doses inférieures ou égales à 75 mg et 2 (5 070 patientes) ont testé des doses de 100 et 150 mg. Cette méta-analyse conclut à une amélioration du risque de récurrence de prééclampsie au-delà de la dose de 75 mg [8]. D'autres auteurs se sont intéressés au seuil de 100 mg et retrouvent une diminution du taux de récurrence de prééclampsie à partir de 100 mg, mais pas en deçà [9]. Il est donc recommandé de prescrire de l'aspirine entre 100 et 160 mg pour la prévention de la prééclampsie.

Par ailleurs, l'aspirine à faible dose semblerait être plus efficace sur la réduction de risque de prééclampsie si elle est prise le soir au coucher plutôt que le matin [13]. Cela serait dû à une inhibition plus efficace de la COX-1 le matin si la prise médicamenteuse s'effectue le soir.

Intérêt d'une anticoagulation préventive associée en cas d'antécédent de prééclampsie

Trois essais randomisés contrôlés NOH-PE [14] (essai monocentrique incluant 224 femmes avec antécédent de prééclampsie sévère, quel que soit l'âge gestationnel), EPPI [15] (essai multicentrique incluant 149 femmes avec antécédent de prééclampsie avant 36 SA, poids de naissance < 10^e centile avant 36 SA ou poids de naissance < 3^e centile) et HEPEPE [16] (essai multicentrique incluant 244 femmes

Obstétrique

avec antécédent de prééclampsie sévère avant 34 SA) ont évalué l'intérêt d'associer des doses préventives d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à l'aspirine en cas d'antécédent de prééclampsie. Le premier essai [14], monocentrique, retrouve une diminution de la morbidité maternelle et néonatale dans le groupe HBPM + aspirine (*versus* aspirine seule), contrairement aux deux autres essais multicentriques [15, 16].

La méta-analyse sur données individuelles de Rodger *et al.* a inclus 8 essais randomisés ayant comparé les HBPM seules ou associées à l'aspirine *versus* l'aspirine seule ou l'absence de traitement chez des femmes aux antécédents hétérogènes de prééclampsie, de pathologie vasculaire placentaire, d'HRP ou de fausse couche spontanée à répétition et présentant ou non une thrombophilie héritée ou acquise [17]. Les HBPM n'étaient pas associées à une réduction du risque de pathologies vasculaires placentaires (62/444 [14 %] avec HBPM contre 95/443 [22 %] sans HBPM; RR : 0,64; IC 95 % : 0,36-1,11). Cette absence d'effet se retrouvait également dans la

sous-population spécifique des femmes avec thrombophilie héritée ou acquise.

En dehors des cas de syndrome des antiphospholipides et des antécédents thromboemboliques, l'anticoagulation préventive associée à l'aspirine faible dose n'est donc pas recommandée pour la prévention secondaire de la prééclampsie.

Recommandations internationales [18, 19]

À partir de données d'analyses en sous-groupes d'essais randomisés, les sociétés savantes anglo-saxonnes (*National institute for health and care excellence* [NICE], *American college of obstetricians and gynecologists* [ACOG]) recommandent une prescription plus large de l'aspirine et notamment en prévention primaire, en cas de facteurs de risque détaillés dans le **tableau I**.

En France, deux essais prospectifs randomisés testent actuellement l'intérêt de l'aspirine en prévention primaire de la

prééclampsie : l'essai CHASAP [20], sur une population de patientes avec HTA chronique sans antécédent de prééclampsie sévère (critère de jugement principal composite : prééclampsie, RCIU < 10^e percentile, HRP, naissance < 37 SA, mortalité maternelle, mortalité périnatale), et l'essai APPART [21], sur une population de primipares ayant obtenu une grossesse après assistance médicale à la procréation (critère de jugement principal : prééclampsie avant 37 SA).

Prévention primaire de la prééclampsie : nouvelles perspectives

Depuis maintenant deux décennies, des groupes cherchent à intégrer au calcul du risque de prééclampsie de la grossesse en cours non seulement les antécédents maternels, comme le proposent les sociétés savantes citées précédemment, mais également des données physiologiques et biologiques de la grossesse en cours.

La *Fœtal Medicine Foundation* (FMF) propose un algorithme prédictif du

		CNGOF et SFAR (France)	NICE (Royaume-Uni)	ACOG et SMFM (États-Unis)
Modalités		Débutée avant 16 SA (max 20 SA) Arrêt 36 SA	À partir de 12 SA Jusqu'à l'accouchement	Débutée entre 12 et 28 SA Jusqu'à l'accouchement
Facteurs de risque majeurs	Antécédent de pathologie vasculo-placentaire	Oui	Oui	Oui
	HTA chronique	Non	Oui	Oui
	Maladie rénale	Non	Oui	Oui
	SAPL	Non	Oui	Oui
	Grossesse multiple	Non	Non	Oui
	Diabète	Non	Oui	Oui
Facteurs de risque modérés	Âge maternel	Non	≥ 2 facteurs	≥ 2 facteurs
	Nulliparité	Non	≥ 40 ans	≥ 35 ans
	IMC (kg/m ²)	Non	Oui	Oui
	Origine ethnique	Non	≥ 35	≥ 30
	Antécédent familial de prééclampsie	Non	Non	Oui
	Intervalle de 10 ans entre les grossesses	Non	Oui	Oui
	Fécondation <i>in vitro</i>	Non	Non	Oui
	Grossesse multiple	Non	Oui	Haut risque

Tableau I : Recommandation d'utilisation de l'aspirine faible dose pour la prévention de la prééclampsie selon les différentes sociétés savantes. ACOG : *American college of obstetricians and gynecologists*; CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français; HTA : hypertension artérielle; IMC : indice de masse corporelle; NICE : *National institute for health and care excellence*; SA : semaine d'aménorrhée; SAPL : syndrome des antiphospholipides; SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation; SMFM : *Society for materno-fœtal medicine*.

POINTS FORTS

- L'aspirine faible dose 100 à 160 mg est indiquée chez les femmes ayant un antécédent de pathologie vasculo-placentaire pour réduire le risque de prééclampsie.
- La prescription se fait avant 16 SA (maximum 20 SA) et l'arrêt à 36 SA.
- Il n'y a pas d'association systématique avec un traitement anticoagulant préventif (HBPM).
- L'utilisation en population d'algorithmes de prédiction précoce de la prééclampsie pour cibler des populations à risque est en cours d'évaluation en France (essai RANSPRE).

risque de prééclampsie basé sur des caractéristiques maternelles démographiques (origine géographique, tabac), les antécédents médicaux et obstétricaux, l'index de pulsatilité des artères utérines au premier trimestre, la pression artérielle moyenne, et les taux sériques maternels de *placental growth factor* (PIGF) et PAPP-A entre 11 et 13+6SA [22]. L'algorithme permet ainsi de classer les patientes au sein de groupes à risque ou non de prééclampsie. Cet algorithme identifiait près de 90 % des prééclampsies sévères, avec un taux de faux positif de 5 %. Les performances étaient cependant médiocres sur les prééclampsies modérées et l'HTA gravidique [22].

Certains auteurs ont comparé les performances de cet algorithme aux recommandations de l'ACOG et du NICE [23] (résumées dans le **tableau I**). En comparant l'algorithme de la FMF aux recommandations du NICE, les taux de détection étaient respectivement de : 100 % (IC 95 % : 80-100 %) vs 41 % (IC 95 % : 18-67 %) pour les prééclampsies avant 32 SA, 75 % (IC 95 % : 62-85 %) vs 39 % (IC 95 % : 27-53 %) pour les prééclampsies entre 32 et 37 SA, et 43 % (IC 95 % : 35-54 %) vs 34 % (IC 95 % : 27-41 %) pour les prééclampsies après 37 SA. Le taux de faux positifs était de 10,0 vs 10,2 %.

L'essai international ASPRE avait pour objectif d'intégrer cet algorithme à la pratique clinique : il identifiait les femmes à haut risque de prééclampsie entre 11 et 13 + 6 SA défini par un risque ≥ 1 % selon l'algorithme FMF [24]. Les patientes identifiées comme à haut risque étaient ensuite randomisées entre le groupe aspirine préventive (150 mg de l'inclusion jusqu'à 36 SA) et le groupe placebo. Le critère de jugement principal était la survenue d'une prééclampsie entraînant un accouchement avant 37 SA. Cet essai mettait en évidence une réduction significative du taux de prééclampsie chez les patientes traitées par aspirine : 1,6 vs 4,3 % (OR : 0,38 [0,20-0,74]). Il n'y avait cependant pas d'amélioration du taux de prééclampsie après 37 SA, d'HRP ou d'accouchement prématuré (critères secondaires).

L'étude ASPRE est importante, mais présente plusieurs limites : elle ne permet pas de conclure sur l'apport du dépistage en population générale, mais plutôt sur l'intérêt de l'aspirine chez les patientes identifiées à haut risque par l'algorithme. Pour juger de l'intérêt du dépistage précoce en population générale, la randomisation des patientes doit s'effectuer en amont de l'utilisation de l'algorithme de triage, pour intégrer non seulement les patientes à haut risque, mais également toute la population à qui

il serait proposé. De plus, la réduction de l'incidence de la prééclampsie ne peut être considérée comme un résultat suffisant si celle-ci n'est pas associée à une amélioration de la santé de la mère et de l'enfant. Enfin, l'impact de ce dépistage en termes de consommation de soins, de risques iatrogènes, d'impact psychologique et de coûts, notamment chez les patientes considérées à risque mais ne développant pas de prééclampsie (faux positifs du dépistage), doit être évalué.

Les résultats de l'étude ASPRE ont été jugés insuffisants par le CNGOF pour organiser un dépistage précoce du risque de prééclampsie en population générale. L'essai prospectif national RANSPRE actuellement en cours tente de répondre à ces questions [25].

Conclusion

L'aspirine faible dose (100 à 160 mg) est recommandée en France pour la prévention de la prééclampsie uniquement pour les femmes ayant un antécédent de pathologie vasculo-placentaire. Dans les années à venir, l'utilisation en population générale d'algorithmes de prédiction précoce couplée à la prise d'aspirine en cas de risque élevé permettra peut-être de mettre en place une prévention primaire de la prééclampsie médicalement et économiquement pertinente.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHAPPELL LC, CLUVER CA, KINGDOM J *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet*, 2021;398:341-354.
2. MOSTELLO D, KALLOGJERI D, TUNGSIRIPAT R *et al.* Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol*, 2008;199:55.e1-7.
3. LECARPENTIERE, FOURNIER T, GUIBOURDENCHE J *et al.* Pathophysiology of preeclampsia. *Presse Med*, 2016;45:631-637.
4. WALSH SW, STRAUSS JF. The road to low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia began with the placenta. *Int J Mol Sci*, 2021;22:13:6985.

I Obstétrique

5. VANE JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*, 1971;231:232-235.
6. ROBERTS MS, JOYCE RM, MCLEOD LJ *et al*. Slow-release aspirin and prostaglandin inhibition. *Lancet*, 1986;1:1153-1154.
7. ASKIE LM, DULEY L, HENDERSON-SMART DJ *et al*.; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2007;369:1791-1798.
8. DULEY L, MEHER S, HUNTER KE *et al*. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;2019:CD004659.
9. ROBERGE S, NICOLAIDES K, DEMERS S *et al*. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2017;216:110-120.e6.
10. TURNER JM, ROBERTSON NT, HARTEL G *et al*. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020;55:157-169.
11. HASTE R, TONG S, WIKSTRÖM A-K *et al*. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2021;224:95.e1-95.e12.
12. KIETAIBL S, FERRANDIS R, GODIER A *et al*. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol*, 2022;39:100-132.
13. AYALA DE, UCIEDA R, HERMIDA RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int*, 2013;30:260-279.
14. GRIS JC, CHAULEUR C, MOLINARI N *et al*. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*, 2011;106:1053-1061.
15. GROOM KM, MCCOWAN LM, MACKAY LK *et al*. Enoxaparin for prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction trial investigator group. enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2017;216:296.e1-296.e14.
16. HADDAD B, WINER N, CHITRIT Y *et al*. Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2016;128:1053-1063.
17. RODGER MA, GRIS JC, DE VRIES JIP *et al*. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*, 2016;388:2629-2641.
18. Overview. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Guidance. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133> actualised 17 April 2023.
19. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2019; 133:1.
20. Centre Hospitalier Intercommunal Créteil. Chronic hypertension and acetyl salicylic acid in pregnancy, a multicenter prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. Clinical trial registration NCT04356326; clinicaltrials.gov, 2023.
21. University Hospital, Toulouse. Aspirin for the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes in nulliparous women after assisted reproductive technology. APPART; Clinical trial registration NCT05625724; clinicaltrials.gov, 2022.
22. POON L CY, KAMETAS NA, MAIZ N *et al*. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*, 2009;53:812-818.
23. O'GORMAN N, WRIGHT D, POON L *et al*. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017;49:756-760.
24. ROLNIK DL, WRIGHT D, POON LC *et al*. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*, 2017;377:613-622.
25. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Impact of first-trimester preeclampsia screening on perinatal and maternal morbidity: a multicenter randomized trial; Clinical trial registration NCT05521776; clinicaltrials.gov, 2023.

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

■ Fertilité

La relation entre le microbiote vaginal et la fertilité féminine

RÉSUMÉ: Le microbiote génital féminin contribue activement à la santé reproductrice. L'étude du microbiote génital dans l'infertilité féminine et en assistance médicale à la procréation (AMP) est en plein essor, beaucoup de questions sont soulevées et les recherches n'apportent à ce jour que peu de réponses.

Ce qui semble s'en dégager néanmoins: il existerait un impact positif des lactobacilles vaginaux et endométriaux dans la reproduction et un impact délétère de la vaginose. Celle-ci doit être recherchée et traitée lors de la prise en charge d'une femme infertile.

Le traitement d'un microbiote altéré pour améliorer l'issue en AMP n'a pas encore fait ses preuves. Des études prospectives interventionnelles de grande ampleur sont nécessaires, en vue d'une médecine personnalisée.



C. MAURIÈS
Gynécologie médicale,
Service de Médecine de la reproduction,
CHU de MONTPELLIER.

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes d'un environnement spécifique. Notre corps comporte autant de cellules humaines que de bactéries. Notre microbiote possède un rôle à part entière dans notre physiologie et le maintien de la santé.

Le microbiote digestif, le plus étudié, représente 30 % du microbiote humain. Il joue un rôle majeur dans la nutrition en participant à la digestion grâce aux enzymes bactériennes, participe à la fermentation intestinale ou encore à la synthèse de vitamines. Il joue également un rôle dans l'immunité par la stimulation du système immunitaire.

Le microbiote uro-génital, représentant 10 % du microbiote humain, offre quant à lui une protection contre les agents pathogènes. En effet, une dysbiose (déséquilibre du microbiote conduisant à des conséquences néfastes pour la santé de l'hôte) génitale peut être associée à une mycose vaginale, une infection urinaire ou certaines infections sexuellement transmissibles (IST).

Quelle est sa relation avec la fertilité féminine et son impact en assistance médicale à la procréation (AMP)?

■ Étude du microbiote

Les premières études du microbiote s'appuient sur la mise en culture de bactéries après prélèvement. Cela permet d'identifier des souches qui sont viables et qui peuvent être utilisées pour la réalisation d'un antibiogramme, par exemple. Cependant, seule une infime partie des micro-organismes constituant notre microbiote peut pousser en culture, rendant cette évaluation incomplète.

L'avancée des technologies, avec les techniques de séquençage haut débit, a permis une bien meilleure caractérisation du microbiote, expliquant son essor récent comme sujet d'étude.

La métagénomique correspond à l'étude du séquençage des génomes de plusieurs organismes d'espèces différentes dans un milieu donné. Le séquençage peut

I Fertilité

être soit global (tous les fragments d'ADN présents dans un prélèvement donné sont séquencés), soit – le plus souvent – ciblé. La cible utilisée dans l'étude du microbiote est le gène de l'ARN ribosomal *16S* car il est commun à toutes les bactéries et il possède des zones variables qui serviront à l'identification taxonomique de la bactérie.

Cette identification d'une séquence à l'assignation à un nom de bactérie est réalisée grâce à une analyse bio-informatique. Les techniques de séquençage sont bien plus onéreuses et ne sont pas réalisées en pratique courante. De plus, cela n'apporte pas d'informations sur la viabilité des bactéries décrites.

La physiopathologie du microbiote génital féminin [1]

Contrairement à l'idée reçue que la cavité utérine est stérile, le microbiote tapisse l'ensemble de l'appareil génital (**fig. 1**) [2].

L'appareil génital bas possède un microbiote dominé par les lactobacilles, il a

donc une faible diversité bactérienne. Les espèces bactériennes y prenant part sont en quantité élevée.

Dans l'appareil génital haut, la diversité est bien plus élevée. Les lactobacilles sont encore présents et ils sont l'espèce la plus représentée en intra-utérin. Ils cohabitent notamment avec des Bacteroidetes, des Protéobactéries et des Actinobactéries.

Dans les trompes et en péritonéal, la diversité s'accroît et les lactobacilles ne sont plus retrouvés.

À cette forte diversité dans l'appareil génital haut s'associe une plus faible quantité de bactéries retrouvées. Cette différence de répartition pourrait s'expliquer par le col de l'utérus qui agirait comme une barrière empêchant l'ascension des micro-organismes vers l'utérus, ou bien par la réponse immunitaire endométriale qui serait plus efficace.

Par quels moyens les lactobacilles confèrent-ils une protection à l'appareil génital (**fig. 2**) ? Sous l'effet des estrogènes, l'épithélium vaginal pro-

duit du glycogène qui sera métabolisé par les lactobacilles en acide lactique. L'acide lactique permet l'acidification du vagin à environ 4,5 de pH. Cet environnement acide confère au vagin une grande défense contre les infections par des germes pathogènes. De plus, les lactobacilles produisent du peroxyde d'hydrogène permettant de détruire certains germes anaérobies en empêchant l'acquisition d'une vaginose bactérienne.

En outre, les lactobacilles sont à l'origine de bactériocines aux propriétés antimicrobiennes, qui inhibent la croissance d'espèces pathogènes comme *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli* ou *Enterococcus faecalis*. Enfin, les lactobacilles s'agrègent et adhèrent aux cellules épithéliales formant une barrière physique à l'encontre de l'adhésion de pathogènes. Ils stimulent également des mécanismes de défense immunitaire contre ces derniers. Les lactobacilles ont donc un vrai rôle protecteur contre les agents pathogènes.

Ravel *et al.* ont étudié le microbiote vaginal de près de 400 femmes nord-améri-

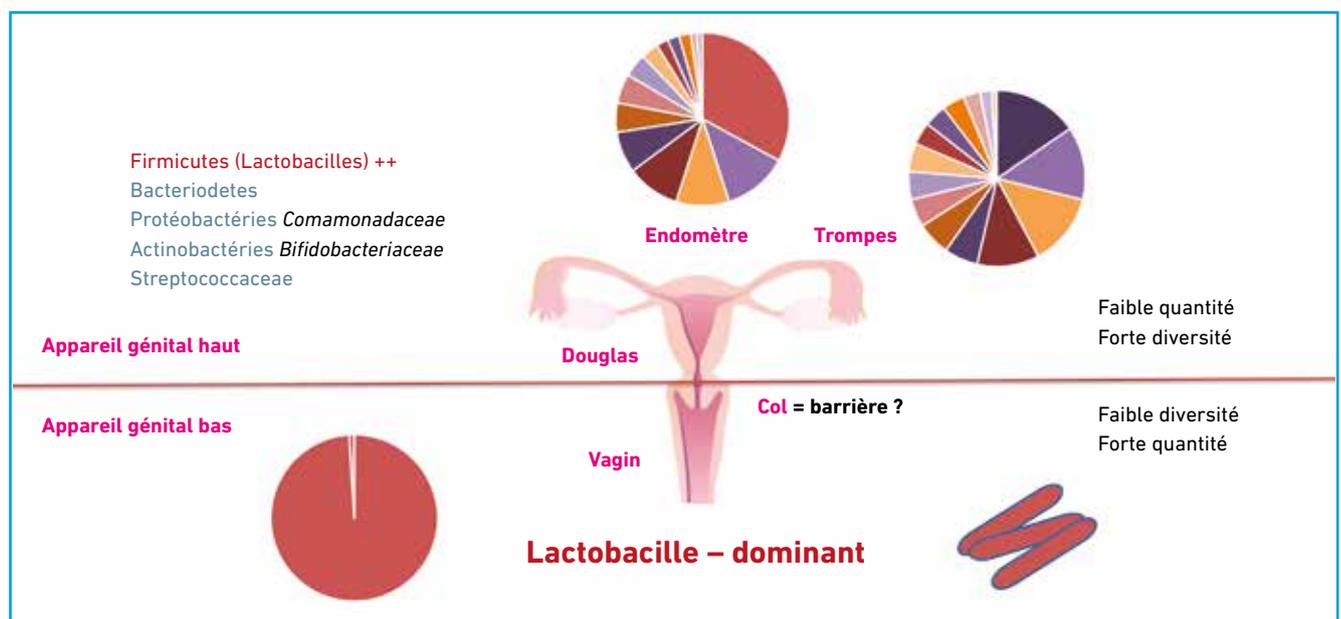


Fig. 1 : Le continuum du microbiote génital féminin. Chen *et al.*, 2017 ; Bracewell-Milnes, 2018 ; Kædooder *et al.*, 2019 ; Peric *et al.*, 2019.

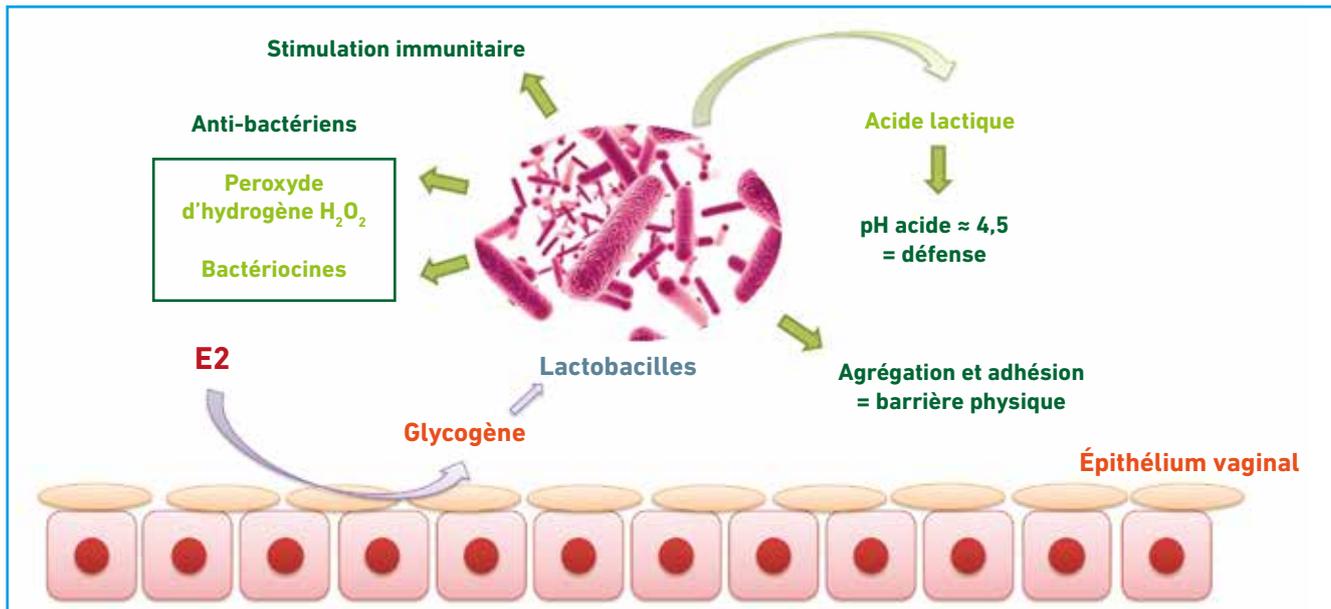


Fig. 2 : Le rôle protecteur des lactobacilles.

caines, saines et en âge de procréer, et les ont classés en 5 groupes : les “Community State Type” (CST) (**tableau I**) [3]. Les CST I, II, III et V sont lactobacilles dominants et sont groupés selon le type de lactobacille retrouvé (*crispatus*, *gasseri*, *iners* ou *jensenii*). Le CST IV est, quant à lui, non lactobacille dominant : il est composé d’anaérobies qui sont en plus grand nombre que les lactobacilles.

Il existe une variabilité interindividuelle des CST, notamment selon l’ethnie. Il existe également une variabilité intra-individuelle selon l’âge et l’étape de la vie génitale (enfance, puberté, grossesse, ménopause), mais aussi selon la période du cycle menstruel, la présence d’une stimulation ovarienne ainsi que selon des facteurs environnementaux comme les rapports sexuels. La même femme passera donc d’un CST à un autre.

Ainsi, il est légitime de s’interroger : quel est le microbiote normal d’une patiente donnée, à un moment donné ? L’hôte et le microbiote entretiennent une relation, qui lorsqu’elle est à l’équilibre, est en symbiose. La rupture de l’équilibre conduit à la dysbiose. La vaginose peut être considérée comme la rupture de l’équilibre de l’écosystème vaginal “normal”, avec diminution des lactobacilles à la faveur de bactéries anaérobies comme le *Gardnerella*, l’*Atopobium*... La dysbiose, la vaginose et le CST IV, trois groupes proches, se recoupant, peuvent être symptomatiques comme asymptomatiques.

■ Dysbiose et infertilité

La prévalence de la vaginose bactérienne chez les femmes infertiles est de l’ordre de 16 à 40 % d’après les études. La vagi-

nose est plus fréquemment retrouvée chez les femmes infertiles (1/3) que les femmes fertiles (1/5) [4]. De même, elle est significativement plus retrouvée si l’infertilité est d’origine tubaire. En effet, un microbiote altéré, perdant le rôle protecteur des lactobacilles, fait le lit des infections génitales et peut être à l’origine d’infertilité tubaire infectieuse.

L’impact du microbiote vaginal sur les résultats en AMP

Lorsque le microbiote vaginal est lactobacille dominant, plusieurs études plaident pour un impact positif car il est associé à une augmentation des taux d’implantation et de grossesse évolutive mais aussi de naissance vivante. En revanche, si le microbiote est dominé par des bactéries associées à la vaginose, certaines études montrent un impact négatif sur les résultats en AMP : avec une diminution des taux d’implantation, de grossesse, une augmentation des taux de fausse couche et une diminution des taux de naissance vivante (**fig. 3**).

Différentes méta-analyses se sont également penchées sur l’impact de la

Lactobacille dominant				Non lactobacille dominant
CST I 25 %	CST II 5 %	CST III 35 %	CST V 5 %	CST IV 25 %
<i>L. Crispatus</i>	<i>L. Gasseri</i>	<i>L. Iners</i>	<i>L. Jensenii</i>	<i>Anaérobies strict > LB</i>
Ethnie caucasienne ou asiatique				Ethnie afro-américaine ou hispanique

Tableau I : Classification du microbiote vaginal : Community State Type (Ravel, 2011).

Fertilité

POINTS FORTS

- La vaginose est plus fréquente chez les femmes infertiles et il y a une association significative entre l'infertilité tubaire et la vaginose.
- Il semble y avoir un impact positif de la présence des lactobacilles sur l'issue en AMP et négatif si une vaginose est retrouvée.
- Le microbiote vaginal peut être utilisé comme un outil prédictif de l'issue en AMP.
- La présence de *L. crispatus* a un impact positif sur les résultats en AMP.
- Une diversité élevée du microbiote vaginal est associée à l'échec en AMP.
- Il est recommandé (CNGOF 2022) de réaliser un prélèvement vaginal avec score de Nugent et bactériologie standard lors du bilan d'infertilité, de traiter toute vaginose bactérienne, symptomatique ou non, et de contrôler l'efficacité du traitement.

Cependant, le niveau de preuve de ces méta-analyses est faible car les études sont très hétérogènes (ethnie, moment du prélèvement vaginal [PV], technique de diagnostic, prise d'antibiotiques) et leur comparabilité est faible.

Le microbiote vaginal a également été étudié comme outil prédictif de l'issue en AMP.

Koedooder *et al.* ont défini comme profil de microbiote moyennement favorable la présence de *L. crispatus* > 60 %, ce qui avait permis d'obtenir des taux de grossesse à 24 % [8]. Le profil de microbiote fortement favorable comprenait la présence de *L. crispatus* < 60 % mais avec > 60 % de *L. iners* permettant d'atteindre des taux de grossesse d'environ 50 %. Ils ont défini un profil défavorable avec des lactobacilles < 20 %, sauf *L. jensenii* présent > 35 %, la présence de Proteobactérie > 28 % et de *G. vaginalis* type 1. Ce profil était associé à un très faible taux de grossesse à 6 %. Cet outil de prédiction d'échec avait une très bonne spécificité mais une moins bonne sensibilité. Les patientes qui avaient ce profil présentaient 7 fois moins de chances de grossesse. Ces résultats ont été validés par une cohorte de validation externe, dans laquelle aucune patiente présentant ce profil n'a été enceinte.

Une autre équipe, celle d'Haahr *et al.*, a défini la vaginose bactérienne (VB) comme la présence de fortes concentrations de *Gardnerella* et d'*Atopobium* par PCR quantitative. La présence de VB ainsi définie prédisait l'échec en FIV [9].

Une étude récente espagnole s'est penchée sur le microbiote des receveuses d'ovocytes. Les auteurs trouvent que la présence de *L. crispatus* est associée significativement à l'issue : si le microbiote de la receveuse est non *L. crispatus* dominant, il y a une diminution des taux de grossesse et de naissance vivante [10].

Il en est de même pour les inséminations intra-utérines (IIU), une abondance à

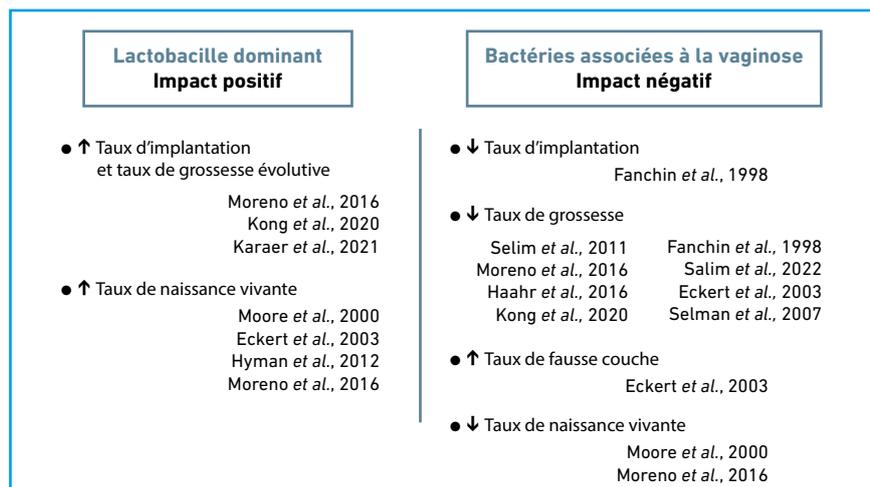


Fig. 3 : Microbiote vaginal et résultats en AMP.

vaginose bactérienne sur les résultats en AMP. Une première méta-analyse de Haahr *et al.* de 12 études retrouve une augmentation des fausses couches précoces en présence de vaginose mais elle ne retrouve aucun impact de celle-ci sur les taux de grossesse clinique ou de naissance vivante [5]. Ensuite, la méta-analyse de Singer *et al.* établit une corrélation entre un microbiote vaginal altéré et une baisse des taux de

grossesse clinique, significative, avec un OR à 0,7 [6]. Enfin, une dernière méta-analyse de 2021, comprenant 17 études, présente quant à elle une augmentation des fausses couches précoces en FIV avec une diminution significative des taux de grossesse clinique en présence d'une vaginose (diagnostic moléculaire), mais aucun impact n'est retrouvé sur le taux de naissance vivante [7].

moins de 85 % de *L. crispatus* est associée significativement à une diminution des taux de grossesse [11].

La diversité alpha du microbiote vaginal a également un impact sur les résultats en AMP. En effet, plusieurs études montrent une association significative entre une diversité alpha augmentée et une diminution des taux de grossesse, en FIV ou en IUI, et une diminution des taux de naissance vivante [12]. Cela est cohérent avec la faible diversité décrite pour le microbiote vaginal “sain”.

Perspectives : étude du microbiote utérin

L'enjeu autour de l'issue de la FIV ne se jouerait-il pas en intra-utérin lors de l'implantation ? Dans ce cas, c'est le microbiote endométrial qui peut avoir un impact. Plusieurs études retrouvent qu'un microbiote endométrial non lactobacille dominant (composé de *Atopobium*, *Bifidobacterium*, *Chryseobacterium*, *Gardnerella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Staphylococcus* et *Streptococcus*) diminue de façon significative les taux d'implantation, de grossesse évolutive et de naissance vivante, tandis qu'il est lactobacille dominant chez les patientes ayant une naissance vivante [13, 14].

Le microbiote utérin reste difficile à étudier car il faut se prémunir de l'impact d'une éventuelle contamination cervico-vaginale des prélèvements endométriaux. Le fait de mettre en évidence des lactobacilles en endométrial ne serait-il pas le reflet d'un microbiote vaginal sain ?

Prise en charge du couple infertile : recommandations du CNGOF 2022

Pour répondre à la question “*Chez un couple infertile, est-ce qu'une évaluation microbiologique vaginale/dysbiose vaginale a un impact sur les chances*

de naissances vivantes/grossesses cliniques/l'incidence des fausses couches précoces?”, amenant deux sous-questions “*Est-il recommandé de réaliser une évaluation microbiologique vaginale avec score de Nugent et bactériologie standard?*” et “*Chez une femme infertile, est-il recommandé de traiter toute vaginose bactérienne?*”, une revue de la littérature systématique a été réalisée par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Trois recommandations en ont émané :

– **RPC 9.1** : chez une femme infertile, il est recommandé de réaliser une évaluation microbiologique vaginale avec score de Nugent et bactériologie standard, au moment du bilan d'infertilité ;

– **RPC 9.2** : chez une femme infertile, il est recommandé de traiter toute vaginose bactérienne (VB) symptomatique ;

– **RPC 9.3** : chez une femme infertile présentant une vaginose bactérienne asymptomatique, il est probablement recommandé de traiter et de contrôler le résultat du traitement sur un PV de contrôle afin de documenter la guérison de la VB.

Prise en charge d'un microbiote altéré

Tout d'abord, il convient de traiter la vaginose bactérienne par des antibiotiques, si celle-ci est identifiée, et ce d'autant plus si elle est symptomatique. D'après le CNGOF, le secnidazole ou le métronidazole sont recommandés mais il existe de plus en plus de résistances incitant à se tourner vers la clindamycine ou le chlorure de déqualinium.

Les probiotiques sont conceptuellement intéressants. En effet, apporter des lactobacilles pour refaire la flore semble prometteur [15]. Malheureusement, il n'y a pas encore à ce jour de preuve scientifique formelle de leur efficacité et les probiotiques vaginaux sont retirés du marché en raison de modifications concernant leur régulation. À l'heure actuelle, les recommandations

internationales, fondées sur différentes méta-analyses [16-18], ne sont pas en faveur de leur usage car les preuves de leur efficacité ne sont pas assez robustes.

Il n'y a pas encore de preuve d'une amélioration des taux de grossesse grâce à l'ajout de probiotiques, mais des essais sont en cours pour évaluer ce paramètre [19].

Une nouvelle piste thérapeutique prometteuse est en cours de recherche. S'inspirant du succès de la greffe de microbiote fécal, la transplantation de microbiote vaginal est en cours d'étude [20]. Il s'agirait de collecter des sécrétions vaginales chez des femmes saines, de les centrifuger et d'en extraire le microbiote entier à transplanter ou seulement des lactobacilles pour en faire des probiotiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAURIES C, RANISAVLJEVIC N, GALLET R *et al.* Évaluation du microbiote génital? : une approche émergente en assistance médicale à la procréation. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2021;49:185-192.
2. CHEN C, SONG X, WEI W *et al.* The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*, 2017;8:875.
3. RAVEL J, GAJER P, ABDO Z *et al.* Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011;108 Suppl 1 (Suppl 1):4680-4687.
4. HAAHR T, JENSEN JS, THOMSEN L *et al.* Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod*, 2016;31:795-803.
5. HAAHR T, ZACHO J, BRÄUNER M *et al.* Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG*, 2019;126:200-207.
6. SINGER M, BORG M, OUBURG S *et al.* The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment – A meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019;48:223-229.

Fertilité

7. SKAFTE-HOLM A, HUMAIDAN P, BERNABEU A *et al.* The Association between Vaginal Dysbiosis and Reproductive Outcomes in Sub-Fertile Women Undergoing IVF-Treatment: A Systematic PRISMA Review and Meta-Analysis. *Pathogens*, 2021;10:295.
8. KOEDOODER R, SINGER M, SCHOENMAKERS S *et al.* The vaginal microbiome as a predictor for outcome of *in vitro* fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod*, 2019;34:1042-1054.
9. HAAHR T, HUMAIDAN P, ELBAEK HO *et al.* Vaginal Microbiota and *In vitro* Fertilization Outcomes: Development of a Simple Diagnostic Tool to Predict Patients at Risk of a Poor Reproductive Outcome. *J Infect Dis*, 2019;219:1809-1817.
10. VERGARO P, TISCORNIA G, BARRAGÁN M *et al.* Vaginal microbiota profile at the time of embryo transfer does not affect live birth rate in IVF cycles with donated oocytes. *Reprod Biomed Online*, 2019;38:883-891.
11. AMATO V, PAPALEO E, PASCIUTA R *et al.* Differential Composition of Vaginal Microbiome, but Not of Seminal Microbiome, Is Associated With Successful Intrauterine Insemination in Couples With Idiopathic Infertility: A Prospective Observational Study. *Open Forum Infect Dis*, 2020;7, ofz525.
12. BERNABEU A, LLEDO B, DÍAZ MC *et al.* Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. *J Assist Reprod Genet*, 2019;36:2111-2119.
13. MORENO I, CODONER FM, VILELLA F *et al.* Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;215:684-703.
14. MORENO I, GARCIA-GRAU I, PEREZ-VILLAROYA D *et al.* Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*, 2022;10:1.
15. PENDHARKAR S, SKAFTE-HOLM A, SIMSEK G *et al.* Lactobacilli and Their Probiotic Effects in the Vagina of Reproductive Age Women. *Microorganisms*, 2023; 11:636.
16. GILBOA Y, BAR-HAVA I, FISCH B *et al.* Does intravaginal probiotic supplementation increase the pregnancy rate in IVF-embryo transfer cycles? *Reprod Biomed Online*, 2005;11:71-75.
17. HUANG H, SONG L, ZHAO W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*, 2014;289:1225-1234.
18. TAN H, FU Y, YANG C *et al.* Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*, 2017;295:1331-1339.
19. HAAHR T, FREIESLEBEN NC, PINBORG A *et al.* Effect of clindamycin and a live biotherapeutic on the reproductive outcomes of IVF patients with abnormal vaginal microbiota: protocol for a double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *BMJ Open*, 2020;10:e035866.
20. LEV-SAGIE A, GOLDMAN-WOHL D, COHEN Y *et al.* Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med*, 2019;25: 1500-1504.

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

CONGRÈS

6^{es} Journées de périnatalité de l'hôpital Antoine-Beclère AP-HP

Vendredi 8 et Samedi 9 décembre 2023

9 h-16 h 30

Amphithéâtre de la Faculté

Ces deux journées d'échanges sont organisées par les équipes du service de réanimation et pédiatrie néonatales du Pr Daniele de Luca et du service de gynécologie-obstétrique du Pr Alexandra Benachi.

>> **Vendredi 8 décembre**

La gynécologie-obstétrique

>> **Samedi 9 décembre**

La réanimation néo-natale

Inscription :

anne-marie.amaral@aphp.fr

sandrine.borie@aphp.fr

Post-partum

Le diastasis des grands droits de l'abdomen

RÉSUMÉ : Le diastasis des grands droits de l'abdomen (DGDA) fait référence à un amincissement et un élargissement de la ligne blanche, avec une laxité associée de la paroi abdominale antérieure. Il est souvent associé à une grossesse, mais des DGDA peuvent être retrouvés chez des femmes nullipares ou des hommes [1].

Chez la femme enceinte, on retrouve entre 66 et 100 % de diastasis au 3^e trimestre, suite à l'adaptation normale et nécessaire au grandissement du bébé et donc du ventre de la maman. Nous parlons beaucoup de ce fameux diastasis post-partum et les femmes sont souvent apeurées ou en tout cas peu informées sur les causes et conséquences.

En tant que professionnels de santé, que devons-nous répondre aux femmes ? Et comment objectiver la présence d'un diastasis pathologique ? Comment l'évaluer ? En se basant sur la littérature, tentons donc d'en définir les conditions d'évaluation initiale et discutons de son évolution, des facteurs de risques et des conséquences.



G. CAILLE
Kinésithérapeute,
PARIS.

Anatomie et fonction des muscles grands droits de l'abdomen

Les muscles abdominaux sont les suivants (*fig. 1*) :

- les grands droits de l'abdomen ;
- les obliques externes ;

- les obliques internes ;
- le transverse de l'abdomen.

Les abdominaux ont plusieurs fonctions, mais toujours avec ce "paradoxe" de stabiliser autant que de mobiliser le bassin, les organes, le rachis lombaire...

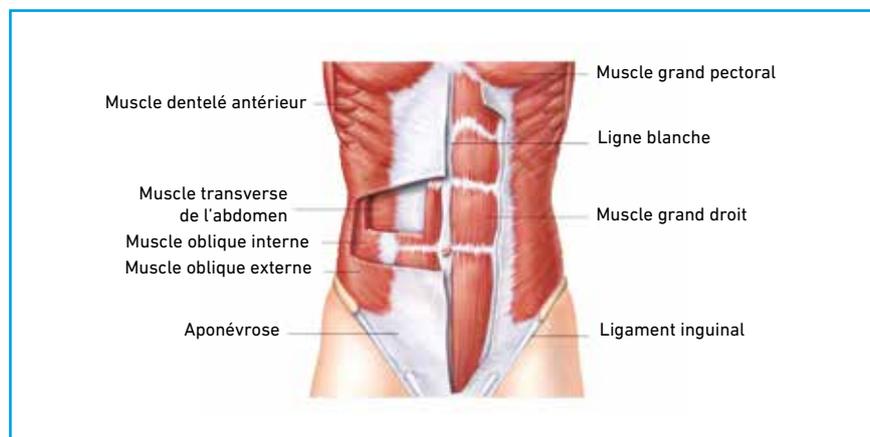


Fig. 1 : Anatomie des muscles abdominaux.

Post-partum

Les muscles grands droits de l'abdomen se trouvent en profondeur du muscle oblique interne et recouvrent le muscle transverse. Muscles polygastriques comprenant quatre ventres musculaires, les deux grands droits sont unis entre eux par la ligne blanche ou *linea alba*, une structure fibreuse riche en collagène.

Définition du diastasis des grands droits de l'abdomen

Plus qu'une véritable séparation, le diastasis des grands droits de l'abdomen (DGDA) se définit comme une augmentation de la distance intermusculaire à différents niveaux de la ligne blanche [2]. Cette séparation s'associe à une sagittalisation de 35° de ces muscles [3].

Lorsque nous palpons de gauche à droite un abdomen, il existe de façon tout à fait physiologique une déhiscence au niveau de la ligne blanche, entre les deux chefs des grands droits de l'abdomen. C'est l'augmentation en largeur de cette déhiscence qui conclut à la présence d'un diastasis pathologique et par abus de langage à un diastasis. Gilleard, en 1996 [3] précisait déjà la distance normale inter-*rectus abdominis*:

- 0,6 à 0,8 cm au sternum :
- 1,5 à 2,5 cm à l'ombilic.

La distance communément admise pour définir le diastasis comme pathologique est de 1 à 4 cm selon les études. Les distances de 4 cm sont indiquées dans les articles traitant de la chirurgie réparatrice.

Actuellement, dans la littérature, la distance normale rapportée existante entre les grands droits de l'abdomen chez les femmes nullipares (20-45 ans, indice de masse corporelle [IMC] < 30) est de :

- jusqu'à 15 mm au niveau de l'apophyse xyphoïde ;
- jusqu'à 22-30 mm en sus-ombilical ;
- jusqu'à 16-20 mm en sous-ombilical.

Au-delà de ces valeurs (en se laissant 10 % de marge d'erreur), on peut parler

d'écartement trop important, donc d'un diastasis [4].

Prévalence du diastasis dans la population

Le diastasis des grands droits apparaît entre le 5^e et le 7^e mois de grossesse, avec une incidence de 66 à 100 % au cours du troisième trimestre [2]. Les études contrôlées montrent une prévalence du diastasis entre 0 et 7 % chez les femmes nullipares [5, 6]. Cependant, ils sont tous inférieurs à 2 cm.

Notons qu'un DGDA peut être retrouvé chez les hommes, influencé par l'obésité et le port de charges lourdes et répété (haltérophiles). Deux facteurs influencent l'apparition d'un DGDA



Fig. 2A : Diastasis féminin. B : diastasis masculin.

masculin : une faiblesse génétique de la ligne blanche et la proportion plus faible de fibres transversales dans la portion sous-ombilicale par rapport aux femmes (fig. 2) [1].

Évolution du diastasis chez la femme en post-partum

Durant la grossesse, les muscles grands droits sont étirés en moyenne de 15 cm en longueur. En post-partum, il semblerait que l'évolution soit favorable dans la plupart des cas, en 18 mois, mais que la récupération ne soit pas influencée par des facteurs extérieurs.

Un article du *BJSM* de 2016 suivant 300 femmes primipares fait état de 33 % de DGDA à 21 semaines de grossesse, 60 % à 6 semaines post-partum, 45,4 % à 6 mois post-partum et 32,6 % à 12 mois post-partum [7]. Une étude suivant 64 patientes en post-partum portant une ceinture rigide ou du Tubigrip durant 8 semaines retrouve la même évolution favorable (diminution du DGDA) que chez les femmes n'ayant rien porté du tout. Enfin, la diminution est statistiquement plus importante après un accouchement par voie basse qu'après une césarienne [8].

A priori pas de réduction par la rééducation, mais un renforcement nécessaire

La récupération est naturelle sur 18 mois et maximale durant les 8 premières semaines. Une étude de 2018 comprenant un programme d'exercices encadré durant 4 semaines, avec renforcement en force du plancher pelvien et des muscles abdominaux, complété par une autorééducation à domicile des muscles du plancher pelvien, ne pouvait pas conclure à une réduction du DGDA [9]. De nombreuses autres études concluent dans ce sens : il n'existe actuellement pas de haut niveau de preuves scientifiques permettant de recommander des exer-

cices spécifiques pour récupérer d'un important diastasis [10].

Cependant, il semble que l'évolution spontanée sur 18 mois soit plutôt favorable à une récupération et la rééducation abdominale étant essentielle en post-partum, nous devons inciter les femmes à la suivre, car cela ne pourra être que bénéfique. La rééducation abdominale va permettre de réduire l'impact fonctionnel du diastasis en récupérant une bonne fonction abdominale. Il faudra récupérer les obliques et les grands droits, trop souvent oubliés [11, 12].

Hypothétique conduite à tenir en rééducation abdominale [11]

En co-contractant les grands droits et le transverse, il semblerait que l'on parvienne au meilleur compromis entre une réduction en largeur de la ligne blanche et un minimum de tension sur la ligne blanche (fig. 3). Car le collagène, pour récupérer sa meilleure fonction, a

besoin d'un minimum de contrainte, en étirement léger.

En rééducation, le mur abdominal peut prendre plusieurs apparences : normal, *doming* sans bombement, bombement sans *doming*, *doming* et bombement (fig. 4). Nous ne savons pas encore si les formes en *doming* ou bombement sont délétères ou si, au contraire, cela permettrait une adaptation des pressions abdominales. Dans le doute, nous préférons éviter de les provoquer.

■ Conséquences du DGDA

1. Plus d'incontinence urinaire d'effort ? Non

Une étude norvégienne parue en 2015 suivait 300 femmes enceintes à partir de la 21^e semaine de gestation et jusqu'au 12^e mois de leur enfant [13]. On évaluait la présence d'un diastasis si la largeur de la *linea alba* était de deux travers de doigt ou plus, 4,5 cm en dessous et

4,5 cm au-dessus de l'ombilic. On évaluait également la force du plancher pelvien et son endurance. À la 21^e semaine de grossesse, les femmes présentant un DGDA avaient un plancher pelvien significativement plus endurant et plus fort que les femmes ne présentant pas de diastasis. En post-partum, à 6 semaines, 6 mois et 12 mois, on ne retrouvait pas de différence significative de force des muscles périnéaux. À 6 semaines post-partum, 15,9 % des femmes sans diastasis présentaient un prolapsus (stade non précisé), alors que seulement 4,1 % des femmes avec diastasis en présentaient un. Il n'y avait plus de différence significative plus tardivement dans la prévalence du prolapsus.

En 2021, une autre étude incluant 229 femmes primipares retrouvait 82,6 % de DGDA durant la première année post-partum [14]. On appelait DGDA tout écart supérieur à 20 mm, 4,5 cm au-dessus ou en dessous de l'ombilic. On ne trouvait pas plus de symptômes abdominaux pelviens chez les femmes avec DGDA, même en augmentant la distance inter-grands droits à 30, 40 et 50 mm.

Contrairement à l'hypothèse courante selon laquelle les femmes atteintes de DGDA présentent plus de troubles du plancher pelvien, on ne peut pas établir de lien entre diastasis et incontinence urinaire ou prolapsus en se basant sur la littérature. Même s'il existe encore peu d'études à grande cohorte, des recherches doivent être poursuivies.

À nous, professionnels de santé, de ne pas véhiculer cette fausse information potentiellement angoissante pour une femme enceinte ou en post-partum précoce et préoccupée par un diastasis majeur.

2. Une diminution de la force des grands droits de l'abdomen ? Oui

La présence d'un diastasis inférieur à 2 cm n'est pas corrélée à une diminution de force musculaire analytique des

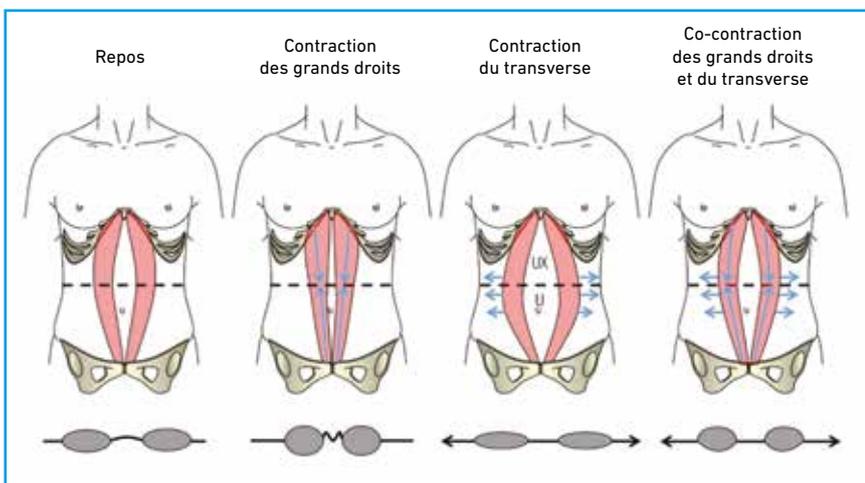


Fig. 3 : Conduite à tenir en rééducation abdominale.

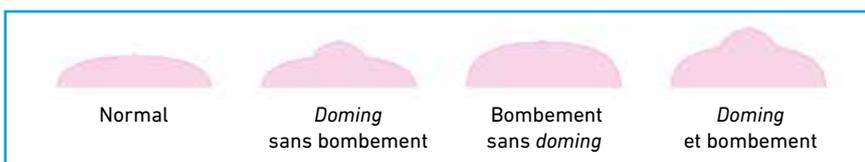


Fig. 4 : Apparences du mur abdominal.

Post-partum

POINTS FORTS

- Le diastasis des grands droits apparaît entre le 5^e et le 7^e mois de grossesse, avec une incidence de 66 à 100 % au cours du troisième trimestre.
- Il n'existe actuellement pas d'études à haut niveau de preuves scientifiques permettant de recommander des exercices spécifiques pour récupérer d'un important diastasis. Mais la rééducation abdominale va permettre de réduire l'impact fonctionnel du diastasis, en récupérant une bonne fonction abdominale.
- Il n'est pas possible d'établir de lien entre diastasis, incontinence urinaire et prolapsus en se basant sur la littérature.
- Chez les personnes avec DGDA, on trouve une prévalence plus élevée de douleurs abdominales, mais pas de prévalence plus élevée de douleurs lombaires ou de la ceinture pelvienne que chez les femmes sans DGDA.
- Les seuls facteurs de risques retrouvés dans plusieurs études et de manière significative sont un accouchement par césarienne et le port de charges lourdes et répété.
- Le DGDA n'étant pas par définition une hernie, il n'est pas associé à un risque d'événtration ou d'étranglement. La réparation chirurgicale est donc majoritairement motivée par des critères esthétiques.
- La rééducation abdominale va permettre de réduire l'impact fonctionnel du diastasis en récupérant une bonne fonction abdominale. Il faudra récupérer les obliques et les grands droits, trop souvent oubliés [11, 12]

grands droits. Néanmoins, les diastasis supérieurs à 2 cm ne sont jamais associés à une force maximale [15]. À partir d'un DGDA de 3,5 cm, la personne présente davantage de difficulté à faire un redressement allongé assis (*curl up*) [15].

3. Plus de douleurs lombaires ? Non

Chez les personnes avec DGDA, on trouve une prévalence plus élevée de douleurs abdominales, mais pas de prévalence plus élevée de douleurs lombaires ou de la ceinture pelvienne que chez les femmes sans DGDA [16].

Dans une étude portant sur 84 femmes en bonne santé, la prévalence d'un DGDA diminue de 100 % au moment de l'accouchement à 35-39 % à 6 mois post-

partum. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée concernant l'IMC avant la grossesse, la prise de poids, le poids à la naissance du bébé ou la circonférence abdominale entre les femmes avec et sans diastasis à 6 mois après l'accouchement. Les femmes avec DGDA à 6 mois post-partum n'étaient pas davantage susceptibles de signaler des douleurs lombo-pelviennes que les femmes sans DGDA [15, 16].

Évaluation du diastasis et consensus

La définition même à partir de laquelle un DGDA est pathologique ou significatif n'est pas clairement définie, de même que le moyen de le mesurer. L'échographie

semble être le meilleur outil ou en tout cas le plus précis pour ce faire [17, 18].

Le diastasis doit être mesuré la femme allongée sur le dos, pieds posés avec les genoux pliés à 90°. On demandera un soulevé de tête pour obtenir une contraction des grands droits. La plupart du temps, c'est en décollant la tête d'à peine quelques millimètres de la table que l'écart est le plus important.

Impact esthétique et psychologique d'un important diastasis

Les études ne concluent pas à un lien clair entre DGDA et lombalgies, de même qu'entre DGDA et incontinence urinaire ou DGDA et prolapsus. Mais toutes concluent à une altération de la qualité de vie en cas de DGDA trop important. Les femmes présentant un important DGDA persistant en post-partum tardif, donc dans une période de moindre suivi gynécologique et médical, peu informées, peuvent développer une peur du mouvement par crainte de l'aggraver et donc des douleurs lombaires ou pelviennes secondaires [18, 19].

Dans une autre étude comprenant 460 femmes, la notion de diastasis des grands droits était connue par 415 d'entre elles. Au total, 73,3 % ont déclaré s'être inquiété pendant la grossesse de l'apparence abdominale post-partum. Le degré moyen de préoccupation concernant l'apparence abdominale en post-partum était de 5,5/10 (2,4 dans le groupe contrôle sans DGDA). Près de 80 % estimaient qu'elles avaient des muscles abdominaux plus faibles qu'avant la grossesse. 96 femmes (20,9 %) ont signalé une saillie le long de la ligne médiane de leur abdomen. Significativement plus de femmes avec protrusion ont signalé des muscles abdominaux plus faibles que les femmes sans protrusion.

Les femmes primipares sont donc préoccupées par l'apparence abdominale pen-

dant la grossesse et après la naissance. L'évaluation du DGDA devrait faire partie du suivi de routine des femmes en post-partum. Et nous devrions les rassurer sur les conséquences d'un renforcement abdominal sur leur DGDA [20].

■ Facteurs de risque d'un DGDA

Une étude de Bakken *et al.* en 2016 ne faisait pas ressortir de facteurs de risque entre les femmes avec et sans DGDA, mis à part peut-être le port répété de charges lourdes plus de 20 fois par semaine [21].

Les seuls facteurs de risques retrouvés dans plusieurs études et de manière significative sont un accouchement par césarienne et le port de charges lourdes et répété [4] (**fig. 5**).

D'autres études semblent faire ressortir quelques facteurs de risques, mais de manière non significative [22-24] : les grossesses (en particulier les grossesses multiples), le poids de naissance élevé, l'accouchement par césarienne, l'âge, l'obésité ou le faible poids ou les changements du poids, la faiblesse congénitale du mur abdominal, la distension intermittente ou chro-

nique de l'abdomen, les activités répétées augmentant la pression intra-abdominale comme le port de charges lourdes répété, la fécondation *in vitro* (en raison d'une influence hormonale prolongée).

À l'inverse, une activité physique pré-partum semble avoir un effet protecteur et peut permettre de réduire les symptômes post-partum liés au diastasis. Mais les résultats sont encore conflictuels ou peu significatifs [25].

■ Quelle indication à la chirurgie ?

Une revue de littérature Pubmed, Embase Cinahl et Cochrane retenant 28 études, représentant 3 725 patients, a eu pour but d'établir les indications à une réparation chirurgicale du DGDA.

Le DGDA n'étant pas par définition une hernie, il n'est pas associé à un risque d'éventration ou d'étranglement. La réparation est donc majoritairement motivée par des critères esthétiques. La protrusion de l'abdomen (en forme bombée) plutôt que le DGDA en lui-même doit motiver le choix de la chirurgie.

■ Conclusion

Il existe actuellement très peu d'études sur le diastasis, en comparaison au niveau DE préoccupation des femmes en post-partum. Nous devons avant toute chose les rassurer sur l'impact physique. Il n'est *a priori* pas associé à une augmentation de prolapsus, d'incontinence urinaire ou encore de lombalgie. En revanche, l'impact psychologique en cas de diastasis majeur, entraînant une perte massive de tonus du mur abdominal, doit pouvoir faire envisager une chirurgie.

Quant à la rééducation abdominale, elle doit de toute façon être effectuée après une grossesse, car trop importante dans la prévention de l'incon-



Fig. 5 : Le port de charges lourdes et répétées semble être un facteur de risque de développer un diastasis.

Post-partum

tinence urinaire et de la lombalgie secondaires en post-partum. Si le renforcement abdominal ne semble pas pour le moment influencer la récupération du DGDA, cela permettra de jouer sur la fonction abdominale, qui elle peut être altérée par un diastasis trop important.

BIBLIOGRAPHIE

- NIENHUIJS SW, BERKVENNS EHM, DE VRIES REILINGH TS *et al.* The male rectus diastasis: a different concept? *Hernia*, 2021;25:951-956.
- LEE D. *Diastasis rectus abdominis*: a clinical guide for those who are split down the middle. Learn with Diane Lee, 2017.
- GILLEARD WL, BROWN JMM. Structure and function of the abdominal muscles in primigravid subjects during pregnancy and immediate postbirth period. *Phys Ther*, 1996;76:750-762.
- BEER GM, SCHUSTER A, SEIFERT B *et al.* The normal width of the linea alba in nulliparous women. *Clin Anat*, 2009;22:706-711.
- SPENCE M. Postnatal survey. *Aust J Physiother*, 1978;24:151-160.
- BOISSONNAULT JS, BLASCHAK MJ. Incidence of diastasis recti abdominis during the childbearing year. *Phys Ther*, 1988;68:1082-1086.
- SPERSTAD JB, TENNFJORD MK, HILDE G *et al.* Diastasis recti abdominis during pregnancy and 12 months after childbirth: prevalence, risk factors and report of lumbopelvic pain. *Br J Sports Med*, 2016;50:1092-1096.
- DEPLEDGE J, McNAIR P, ELLIS R. The effect of Tubigrip and a rigid belt on rectus abdominus diastasis immediately postpartum: a randomised clinical trial. *Musculoskel Sci Pract*, 2023;63:102712.
- GLUPPE SL, HILDE G, TENNFJORD MK *et al.* Effect of a postpartum training program on the prevalence of diastasis recti abdominis in postpartum primiparous women: a randomized controlled trial. *Phys Ther*, 2018;98:260-268.
- GLUPPE S, ENGH ME, BO K. What is the evidence for abdominal and pelvic floor muscle training to treat diastasis recti abdominis postpartum? A systematic review with meta-analysis. *Braz J Phys Ther*, 2021;25:664-675.
- LEE D, HODGES PW. Behavior of the linea alba during a curl-up task in diastasis rectus abdominis: an observational study. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2016;46:580-589.
- THEODORSEN NM, STRAND LI, BO K. Effect of pelvic floor and transversus abdominis muscle contraction on inter-rectus distance in postpartum women: a cross-sectional experimental study. *Physiotherapy*, 2019;105:315-320.
- BO K, HILDE G, TENNFJORD MK *et al.* Pelvic floor muscle function, pelvic floor dysfunction and diastasis recti abdominis: Prospective cohort study. *NeuroUrol Urodyn*, 2017;36:716-721.
- FEI H, LIU Y, LI M *et al.* The relationship of severity in diastasis recti abdominis and pelvic floor dysfunction: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*, 2021;21:68.
- GLUPPE S, ENGH ME, BO K. Women with diastasis recti abdominis might have weaker abdominal muscles and more abdominal pain, but no higher prevalence of pelvic floor disorders, low back and pelvic girdle pain than women without diastasis recti abdominis. *Physiotherapy*, 2021;111:57-65.
- FERNANDES DA MOTA PG, PASCOAL AG, CARITA AI *et al.* Prevalence and risk factors of diastasis recti abdominis from late pregnancy to 6 months postpartum, and relationship with lumbopelvic pain. *Man Ther*, 2015;20:200-205.
- QU E, WU J, ZHANG M *et al.* The ultrasound diagnostic criteria for diastasis recti and its correlation with pelvic floor dysfunction in early postpartum women. *Quant Imaging Med Surg*, 2021;11:706-713.
- JOUEIDI Y, VIELLEFOSSE S, CARDAILLAC C *et al.* Impact of the distasis of the rectus abdominis muscles on the pelvic-perineal symptoms: Review of the literature. *Prog Urol*, 2019;29:544-559.
- CROMMERT ME, FIERIL KP, GUSTAVSSON C. Women's experiences of living with increased inter-recti distance after childbirth: an interview study. *BMC Womens Health*, 2020;20:260.
- GLUPPE S, ENGH ME, BO K. Primiparous women's knowledge of diastasis recti abdominis, concerns about abdominal appearance, treatments, and perceived abdominal muscle strength 6-8 months postpartum. A cross sectional comparison study. *BMC Womens Health*, 2022;22:428.
- SPERSTAD JB, TENNFJORD MK, HILDE G *et al.* Diastasis recti abdominis during pregnancy and 12 months after childhood: prevalence, risk factors and report lumbopelvic pain. *Br J Sports Med*, 2016;50:1092-1096.
- WANG Q, YU X, CHEN G *et al.* Does diastasis recti abdominis weaken pelvic floor function? A Cross-sectionnal study. *Int Urogynecol J*, 2020;277-283.
- MOTA P, PASCOAL AG, CARITA AI *et al.* The immediate effects on inter-rectus distance of abdominal crunch and drawing-in exercises during pregnancy and the postpartum period. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2015;45:781-788.
- SANCHO MF, PASCOAL AG, MOTA P *et al.* Abdominal exercises affect inter-rectus distance in postpartum women: a two-dimensional ultrasound study. *Physiotherapy*, 2015;101:286-291.
- BENJAMINDR, VANDEWATER ATM, PEIRIS CL. Effects of exercise on diastasis of the rectus abdominis muscle in the antenatal and postnatal periods: a systematic review. *Physiotherapy*, 2014;100:1-8.
- AKRAM J, MATZEN SH. Rectus abdominis diastasis. *J Plast Surg Hand Surg*, 2014;48:163-169.

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

Pratique professionnelle

Qu'est-ce qu'une éco-maternité ?

RÉSUMÉ : Le lien entre environnement et santé est au cœur de nombreuses publications scientifiques. La période de vulnérabilité aux polluants environnementaux que sont la grossesse et les 1 000 premiers jours impose que les maternités deviennent des lieux d'éducation et de promotion de la santé environnementale.

La mise en place de pratiques éco-responsables au sein des établissements, la formation des équipes et le développement d'outils de communication à destination des jeunes parents sont les axes indispensables pour devenir une éco-maternité.



S. BARON
Hôpital Robert-Debré,
PARIS.

Une éco-maternité est une maternité engagée dans la sensibilisation et la promotion de la santé environnementale.

D'après l'OMS, la santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de vie, déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Les liens entre la santé et l'environnement sont de plus en plus prégnants ces dernières années. Il est désormais établi que certaines pathologies chroniques relèvent des conditions dégradées de l'environnement. Et l'OMS estime que près de 600 000 décès d'enfants de moins de 15 ans par an dans le monde seraient liés à la pollution de l'air.

Une éco-maternité va mettre en place un certain nombre d'actions qui permettront de réduire l'exposition des femmes enceintes et des jeunes enfants aux polluants environnementaux par des pratiques éco-responsables mais également par l'éducation préventive en santé environnementale. Cet engagement des maternités permet d'améliorer la prise en charge des patientes mais également la qualité de vie au travail au sein des établissements. Le terme "maternité" doit être compris comme

centre périnatal, incluant les services d'obstétrique et de néonatalogie de l'établissement de santé.

Plan national de santé environnemental

Depuis la conférence de Budapest de 2004 [1] sur les liens entre la santé de l'enfant et l'environnement, la France s'est engagée à élaborer, tous les cinq ans, un Plan National Santé Environnement (PNSE). Ce plan inscrit dans le code de la Santé publique propose des avancées notables pour réduire l'impact de l'environnement sur la santé, mieux prendre en compte la santé environnementale à toutes les échelles du territoire et développer des programmes de recherche structurés. Le 4^e PNSE, lancé en mai 2021, est piloté par le ministère des Solidarités et de la Santé et par celui de la Transition écologique [2].

C'est dans le cadre de ces plans successifs que les agences régionales de santé ont soutenu certaines maternités engagées de leur propre initiative ou bien lancé des projets d'éco-maternités, comme c'est le cas pour l'ARS Île-de-France, qui a lancé son projet en 2021, en collaboration avec l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), projet qui concerne 19 maternités, dont 13 de l'AP-HP.

Pratique professionnelle

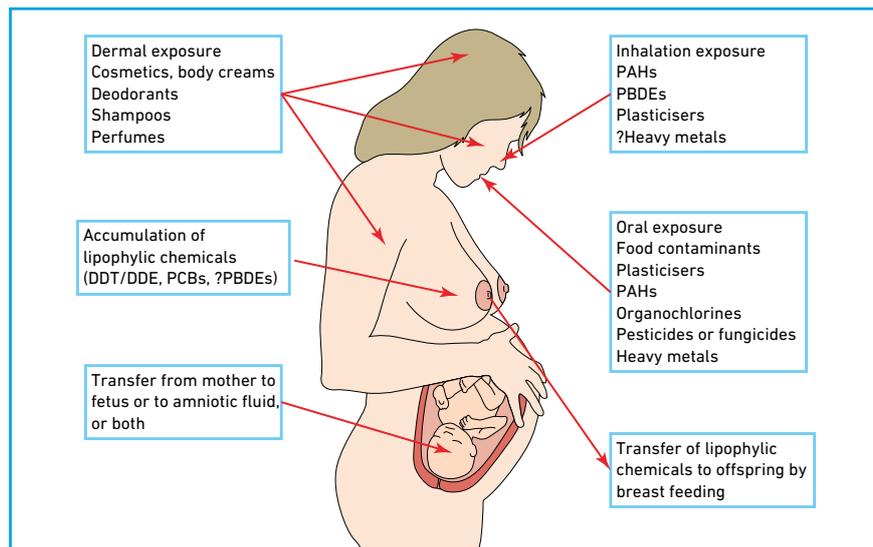


Fig. 1 : Le fœtus peut être exposé aux perturbateurs endocriniens de la mère par le sang et le lait maternel [5]. Voies d'exposition humaine à certains produits chimiques environnementaux courants. DDE = 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophényl) éthylène, DDT = dichlorodiphényltrichloroéthane, HAP = hydrocarbures aromatiques polycycliques, PCB = biphényle polychloré (d'après [5]).

Pourquoi les maternités sont la porte d'entrée de la promotion de la santé environnementale ?

1. DOHaD

L'environnement précoce impacte la santé à court terme mais également à long terme car les polluants environnementaux ont aussi des effets retardés, comme l'a décrit David Barker avec le concept de DOHaD (*developmental origin of health and disease*). Certaines maladies chroniques ont une origine développementale. Une exposition à des polluants environnementaux comme les perturbateurs endocriniens dans une période sensible et critique du développement que sont la grossesse (fig. 1) et la petite enfance peut conduire à des effets à long terme (fig. 2) [3, 4].

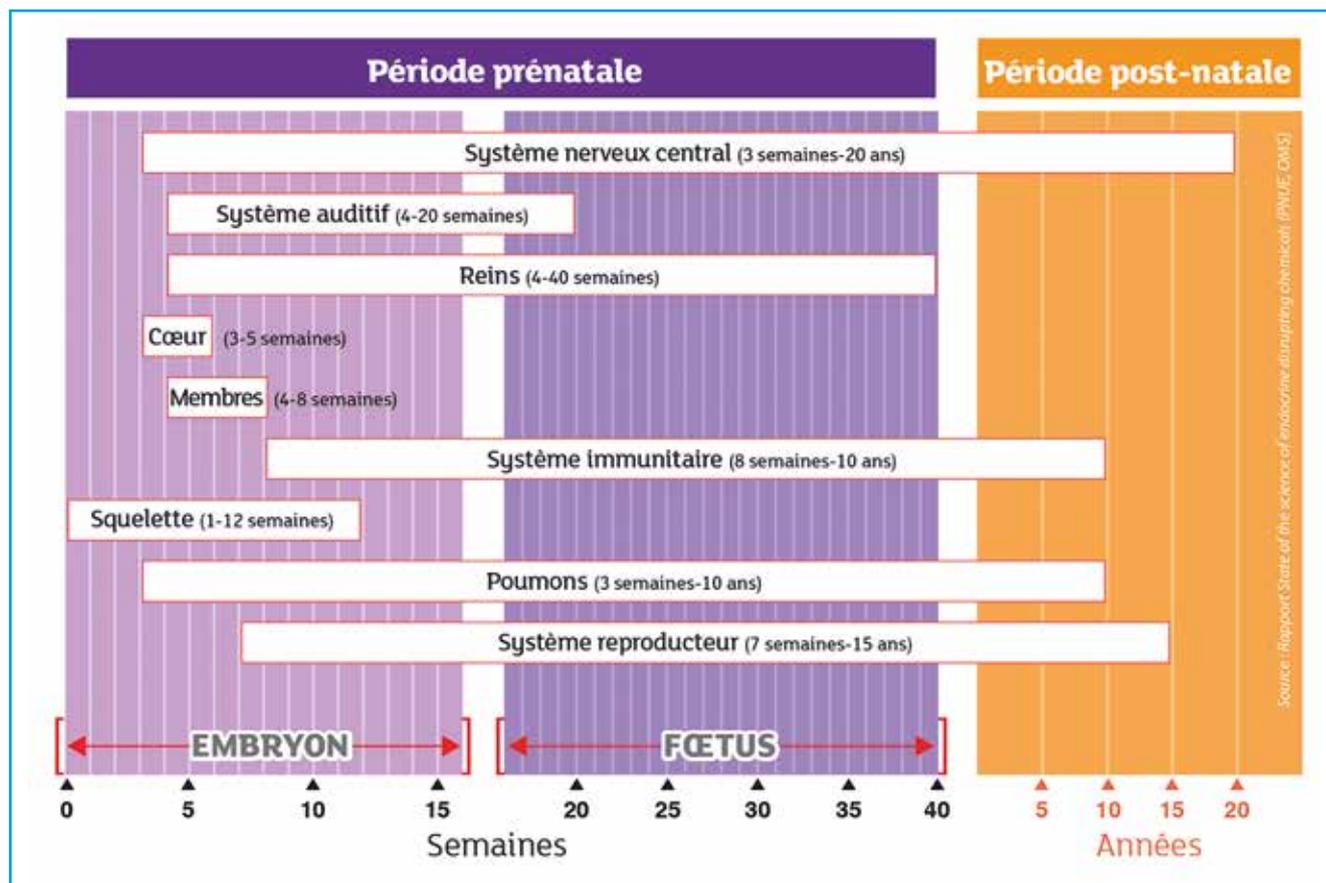


Fig. 2 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'être humain.

L'existence d'une fenêtre de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE), variable selon le produit considéré et selon l'organe cible [6], souligne également le délai possible entre l'exposition à un ou plusieurs PEE et sa répercussion clinique, latence qui peut aller jusqu'à plusieurs décennies.

2. Pathologies chroniques liées à l'environnement

On peut en distinguer 7 :

- cancers hormono- ou non hormono-dépendants ;
- altération de la fertilité, développement du système reproducteur, syndrome de dysgénésie testiculaire ;
- maladies neurologiques (neurodégénératives et développement neurocomportemental) ;
- obésité, maladies métaboliques ;
- maladies cardiovasculaires et respiratoires ;
- maladies auto-immunes, allergies ;
- maladies du développement [7, 8].

3. Faibles doses et effet cocktail

Les effets biologiques nocifs des polluants environnementaux comme les perturbateurs endocriniens peuvent s'exercer à faible dose, sans respecter les courbes dose-réponse classiques. Ils n'ont pas d'effets seuil [9]. De plus, leurs effets se potentialisent entre eux : on parle d'"effet cocktail" [10, 11].

4. Mécanismes épigénétiques : impact sur les générations futures

De nombreux contaminants chimiques, mutagènes et reprotoxifs sont capables de moduler l'expression des gènes sans modifier l'ADN. D'autres exemples ont 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 [12, 13], et ceci de manière transgénérationnelle. Pour exemple, les effets avérés du distilbène utilisé dans les années 1970 chez des femmes enceintes impacte la 3^e génération [14, 15].

5. Santé des soignants et qualité de vie au travail

La diminution des polluants dans les services profitera également aux personnels hospitaliers, en particulier aux femmes jeunes en âge de procréer. L'étude PÉLAGIE, cohorte française de 3 500 couples mère-enfant en Bretagne, débutée en 2002, a montré que l'exposition professionnelle à l'éther de glycol conduit les infirmières, aides-soignantes, personnels de laboratoire, professionnelles de la coiffure, de l'esthétique et de l'entretien à avoir un risque 2,5 fois plus élevé de malformations congénitales que des femmes non exposées [16]. Aussi, la réduction des risques d'exposition aux polluants environnementaux améliore la prise en charge de la qualité de vie au

travail des soignants. Elle permet aussi de communiquer sur une maternité éco-responsable et ainsi attirer les patients et le personnel soignant.

6. Imprégnation généralisée des populations

Des études françaises récentes montrent une exposition généralisée des populations aux perturbateurs endocriniens et notamment des femmes enceintes et des enfants (de 6 à 17 ans) aux bisphénols A, S, F, phtalates, perfluorés, retardateurs de flamme bromés, à l'éther de glycol et aux parabènes [17]. L'étude Elfe fait état de 100 % des femmes enceintes et des nouveau-nés positifs aux pyréthrinoides [18].

7. Conclusion

Les expositions aux polluants environnementaux dans ces périodes de vulnérabilité que sont la grossesse et la petite enfance, soit les 1 000 premiers jours, doivent absolument être limitées. Les maternités devraient être les initiatrices de changement des comportements des populations et pourraient ainsi leur offrir une réelle opportunité d'agir sur leur santé et sur la santé des futures générations.

Comment devenir une éco-maternité ?

Ce projet s'articule selon l'ARS autour de 7 axes (fig. 3).

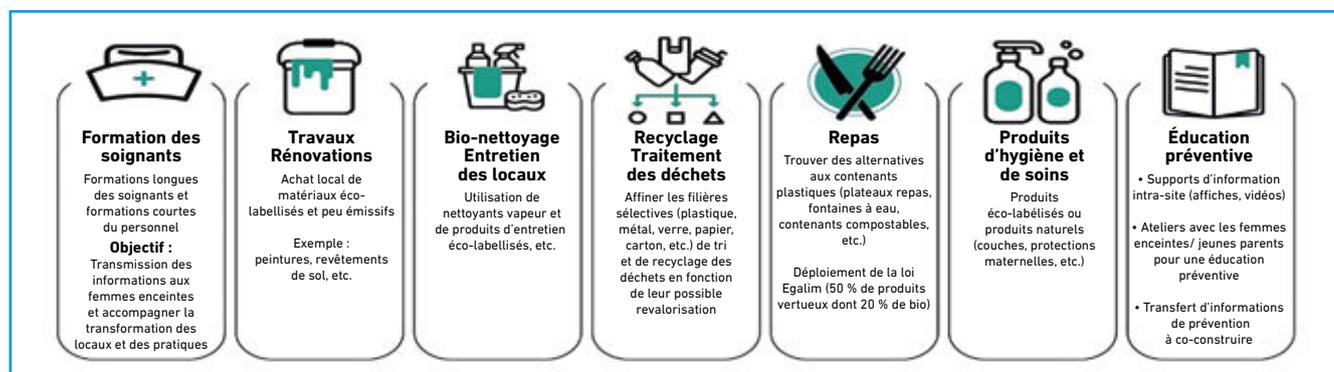


Fig. 3 : Projet éco-maternité ARS Île-de-France/AP-HP : 7 axes d'action.

I Pratique professionnelle

POINTS FORTS

- Une éco-maternité va mettre en place un certain nombre d'actions qui permettront de réduire l'exposition des femmes enceintes et des jeunes enfants aux polluants environnementaux par des pratiques éco-responsables mais également par l'éducation préventive en santé environnementale.
- L'environnement précoce impacte la santé à court terme mais également à long terme. Une exposition à des polluants environnementaux dans une période sensible et critique du développement peut conduire à des effets à long terme. Ce concept de DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*) montre l'importance de limiter l'exposition aux polluants durant la période fœtale, jusqu'aux 2 ans de l'enfant (soit les 1 000 premiers jours).
- L'environnement module l'expression des gènes sans modifier l'ADN (épigénétique) avec un impact sur les générations futures.
- L'impact des polluants ne semble pas être dû à la dose reçue par l'individu. Ce sont la période et la durée d'exposition qui importent le plus pour évaluer le danger. Une exposition chronique à faible dose serait plus dangereuse qu'une exposition à forte dose de courte durée. Attention à l'"effet cocktail" des polluants.
- Les axes d'action pour devenir une éco-maternité : formation du personnel, bionettoyage et entretien des locaux, produits d'hygiène et de soin, repas, travaux/rénovations des locaux et équipements, recyclage des déchets, transmission d'informations de prévention aux expositions polluantes pour les femmes enceintes et les jeunes parents.

1. Formation du personnel

La formation des équipes médicales et soignantes à la santé environnementale est indispensable pour débiter un projet d'éco-maternité. Ces formations leur permettent de prendre conscience de l'importance de leur action vis-à-vis des patientes mais également pour leur qualité de vie au travail.

Deux types de formation existent : les formations courtes, qui vont permettre aux personnels de devenir facilitateurs et d'accompagner la transformation des locaux et des pratiques ; et des formations longues, pour la transmission des informations aux femmes enceintes et aux jeunes parents (ateliers *ad hoc*, consultations...).

Il est important de s'appuyer sur des organismes de formation reconnus. Si possible, il faut également proposer ces formations aux équipes des services supports de la maternité : les directions, les achats, les équipes opérationnelles d'hygiène, la logistique, les travaux, la pharmacie, la blanchisserie, les équipes de nettoyage et de tri des déchets. Un changement de pratiques au sein d'un service hospitalier nécessite la collaboration de chacun et l'appropriation du projet par tous.

2. Bionettoyage et entretien des locaux

Depuis quelques années et encore plus depuis la crise du covid, nous avons vu progressivement disparaître les zones de désinfection au sein des hôpitaux

et l'utilisation des produits biocides être la seule alternative pour le nettoyage et la désinfection des locaux. Or l'utilisation massive des produits biocides altère la qualité de l'air intérieur des établissements et la qualité des effluents rejetés [19] par les hôpitaux et pourrait par ce biais être également impliquée dans certaines résistances aux antibiotiques. Il existe des preuves convaincantes que des mécanismes communs conférant la résistance à la fois aux biocides et aux antibiotiques sont présents chez les bactéries et que celles-ci peuvent acquérir des résistances grâce à l'intégration d'éléments génétiques mobiles [20, 21].

Le nettoyage d'une surface avec des microfibrilles et de l'eau obtient un résultat équivalent à une lavette imprégnée de détergent/désinfectant sur la décontamination bactérienne [22]. Une comparaison détergent/détergent + désinfectant/vapeur sur les surfaces hautes a montré que l'efficacité de l'entretien des surfaces hautes avec un détergent neutre semble comparable à celle de l'entretien avec un détergent désinfectant et son utilisation au quotidien pourrait être une alternative intéressante [23]. La méthode de nettoyage à la vapeur a également été validée comme procédé assurant la désinfection par un avis de la Société française d'hygiène hospitalière.

Le projet d'éco-maternité ne doit pas prendre de risque par rapport au niveau de désinfection attendu dans les services hospitaliers, mais il faut travailler avec les équipes d'hygiène hospitalière à limiter, chaque fois que l'on peut, l'utilisation des produits biocides. L'alternative des nettoyages vapeur est intéressante mais nécessite plus de temps et la formation des soignants. Les Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) ont communiqué récemment sur la désinfection de tous leurs sols à l'eau et avec des microfibrilles depuis 2021 et sur la validation du Service prévention et contrôle des infections (SPCI).

3. Produits d'hygiène et de soin

La présence de nombreux perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques impose d'être particulièrement attentifs aux produits d'hygiène et de soin dans l'entourage de la femme enceinte et du nouveau-né. L'étude HERMOSA, menée sur 100 adolescents, a montré qu'après 3 jours d'utilisation de produits d'hygiène et de cosmétiques "safe", on notait chez eux une diminution de 25 à 45 % de l'ensemble des perturbateurs endocriniens que sont les parabènes, les phtalates, le triclosan et l'oxybenzène [24]. Il est donc possible d'agir pour réduire l'exposition des femmes enceintes et des jeunes enfants. Il est conseillé de s'orienter vers des produits éco-labellisés ou des produits naturels, y compris pour les couches et les protections maternelles.

4. Repas

Il s'agit de mettre en œuvre des moyens de prévention de l'ingestion de polluants environnementaux. L'étude Elfe a montré que l'imprégnation par le BPA augmentait avec la consommation d'aliments susceptibles d'avoir été en contact avec des matières plastiques ou des résines en contenant. L'ingestion de résidus de pesticides présents dans les aliments et les boissons est considérée comme la source majeure d'exposition aux pesticides dans la population générale [21]. Il faut trouver des alternatives aux contenants plastiques (plateaux repas, fontaines à eau...), évoluer vers des contenants compostables ou réutilisables et déployer la loi EGAlim (50 % de produits vertueux dont 20 % de bio, réduction du gaspillage alimentaire...).

5. Travaux/rénovation des locaux et équipements

Les revêtements de sol, les peintures, les colles émettent des substances polluantes, les COV (composés orga-

niques volatils) et les COSV (composés organiques semi-volatils) parfois pendant plusieurs mois. On retrouve ainsi des formaldéhydes dans les panneaux de particules agglomérés et dans certaines peintures et colles, où sont présents également l'éther de glycol et des hydrocarbures. L'achat local de matériaux éco-labellisés et peu émissifs est un véritable enjeu de prévention de la qualité de l'air intérieur.

6. Recyclage des déchets

Il convient d'affiner les filières sélectives (de plastique, métal, verre, papier/carton) de tri et de recyclage des déchets. Indirectement, la santé humaine est concernée, parce que cette démarche réduit la pollution de l'établissement.

7. Prévention des expositions polluantes

Les femmes enceintes et les jeunes parents peuvent être sensibilisés par :

- des supports d'information intra-site (affiches, vidéos...);
- des ateliers à animer, avec les femmes enceintes et les jeunes parents, pour une éducation préventive en santé environnementale et un environnement bébé sain lors du retour au domicile;
- d'autres modalités de transfert d'informations de prévention à co-construire entre patientes et soignants.

Voici donc les 7 axes à travailler pour une organisation qui souhaite s'orienter vers un projet d'éco-maternité. Des organismes agréés proposent également des audits qui permettent de faire un bilan de la structure et peuvent donner des pistes d'amélioration. L'obtention d'un label ou la création d'une charte, comme dans le cas du projet éco-maternité développé en partenariat par l'AP-HP et l'ARS Île-de-France, permet au service de valoriser les efforts de chacun et offre une visibilité au public de l'engagement éco-responsable de la maternité.

BIBLIOGRAPHIE

1. 4^e Conférence ministérielle sur l'environnement et la santé, Budapest (Hongrie), 23–25 juin 2004, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347646>.
2. 4^e Plan National Santé Environnement, <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse4.pdf>.
3. BOEKELHEIDE K, BLUMBERG B, CHAPIN RE. Predicting later-life outcomes of early-life exposures. *Environ Health Perspect*, 2012.
4. VRIJHEID M, FOSSATI S, MAITRE L *et al*. Early-life environmental exposures and childhood obesity: an exposome-wide approach. *Environ Health Perspect*, 2020;128:67009.
5. SHARPE RM, IRVINE DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ*, 2004;328:447-451.
6. BARKER DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol*, 2003; 733-736.
7. MAITRE L, JULVEZ J, LÓPEZ-VICENTE M *et al*. Early-life environmental exposure determinants of child behavior in Europe: a longitudinal, population-based study. *Environ Int*, 2021;153: 106523.
8. TRASANDE L, MALECHA P, ATTINA TM. Particulate matter exposure and preterm birth: estimates of U.S. attributable burden and economic costs. *Environ Health Perspect*, 2016;124:1913-1918. Published online 2016 Mar 29.
9. BAROUKI R. Endocrine disruptors: revisiting concepts and dogma in toxicology. *C R Biol*, 2017;340:410-413.
10. GAUDRIault P, MAZAUD-GUITTOT S, LAVOUÉ V. Endocrine disruption in human fetal testis explants by individual and combined exposures to selected pharmaceuticals, pesticides, and environmental pollutants. *Environ Health Perspect*, 2017;125:087004.
11. BERONIUS A, ZILLIACUS J, HANBERG A. Methodology for health risk assessment of combined exposures to multiple chemicals. *Food Chem Toxicol*, 2020; 143:111520.
12. BAROUKI R, MELÉN E, HERCEG Z. Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ Int*, 2018;114:77-86.
13. FEIL R, FRAGA MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet*, 2012;13:97-109.
14. FÉNICHEL P, BRUCKER-DAVIS F, CHEVALIER N. The history of Distilbène (Diethyl-

Le portail de Performances Médicales | www.performances-medicales.com |

The screenshot displays the website's interface. At the top left is the logo for 'performances médicales'. The navigation menu includes 'QUI SOMMES-NOUS', 'NOS REVUES', 'NOS ÉDITIONS SPÉCIALES', and 'NOS CONGRÈS'. The main banner features a photograph of two doctors in white coats and masks, with the text 'Le cardiologue: un interniste de la prévention' and 'Par F. Dievart'. A red button below the banner reads 'RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | BILLET DU MOIS'. Below the banner is a grid of eight journal covers, each with a title, issue number, and a 'ACCÉDER AU SITE' button. The journals are: 1. 'réalités n° 385 CARDIOLOGIQUES', 2. 'réalités n° 270 PÉDIATRIQUES', 3. 'réalités n° 304 OPHTALMOLOGIQUES', 4. 'réalités n° 63 CHIRURGIE PLASTIQUE', 5. 'réalités n° 218 GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE', 6. 'réalités n° 324 Médecine de GÉNÉRALISTE-VÉNÉROLOGIE', 7. 'réalités n° 282 Médecine de GÉNÉRALISTE-DERMATOLOGIE', and 8. 'réalités n° 304 OPHTALMOLOGIQUES' (Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 38). Below the grid is the 'NOS CONGRÈS' section, featuring three logos: JIFRO (Journées Interactives de Formation de Réalités Ophthalmologiques), JIRD (Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie-Vénérologie), and JIRP (Journées Interactives de Réalités Pédiatriques). Each logo has a corresponding 'EN SAVOIR PLUS' button.

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

LES FEMMES RESSENTENT LA CHALEUR DE LA MÉNopause

La ménopause est l'arrêt définitif des règles, déterminé après 12 mois d'aménorrhée. Elle survient en moyenne à l'âge de 51 ans¹ et s'accompagne de dizaines de symptômes qui peuvent avoir une incidence certaine sur la vie d'une femme.²⁻⁴



LES SYMPTÔMES LES PLUS COURANTS DE LA MÉNopause SONT^{4,5}:

- Les symptômes vasomoteurs (SVM)
- Les troubles du sommeil
- Les modifications cardiovasculaires et métaboliques
- Le syndrome génito-urinaire
- Les changements d'humeur
- La perte de densité minérale osseuse

Les SVM sont les symptômes les plus courants de la ménopause et surviennent chez

ENVIRON 80%
des femmes occidentales ménopausées¹

UNE ÉTUDE BRITANNIQUE A MONTRÉ QUE LES FEMMES SUBISSENT, PAR SEMAINE, UN TOTAL DE⁶:



~17
BOUFFÉES DE CHALEUR



~11
SUEURS NOCTURNES

LES SVM ONT UNE INCIDENCE NÉGATIVE SUR⁷:



Le sommeil
(82%)*



L'humeur
(69%)*



La concentration
(69%)*



L'énergie
(63%)*



Le travail
(46%)*



**Les loisirs/
La vie sociale**
(46%)*



**L'activité
sexuelle**
(41%)*

*Données US.

Références : 1. F. Trémollières, N. Chabbert-Buffet, G. Plu-Bureau, C. Rousset-Jablonski, J.-M. Lecerf, M. Duclos, J.-M. Pouilles, A. Gosset, G. Boutet, C. Hocke, E. Maris, J. Hugon-Rodin, L. Maitrot-Mantelet, G. Robin, G. André, N. Hamdaoui, C. Mathelin, P. Lopes, O. Graesslin, X. Fritel, Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court), Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Volume 49, Issue 5, 2021, Pages 305-317. 2. Manson JE, Bassuk SS. Menopause and postmenopausal hormone therapy. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2018:2803-10. 3. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, et al. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. Climacteric 2022;25(5):434-442. 4. Lund KS, Siersma VD, Christensen KB, et al. Measuring bothersome menopausal symptoms: development and validation of the MenoScores questionnaire. Health Qual Life Outcomes 2018;16(1):97. 5. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. Nat Rev Endocrinol 2018;14(4):199-215. 6. Hunter MS, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Prevalence, frequency and problem rating of hot flashes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10 418 British women aged 54-65. BJOG 2012;119(1):40-50. 7. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. Menopause specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. Maturitas 2009;62(2):153-9.