LE RÉFÉRENTIEL | LE COURS

LIVRE OFFICIEL DU **COLLÈGE**

Collège National des Enseignants
de Gynécologie Médicale (CNEGM)

CNEGM

Ouvrage coordonné par le Pr Anne Gompel

Gynécologie médicale

R2C

- Le nouveau programme de connaissances R2C
- L'ouvrage officiel de Gynécologie médicale
- Les objectifs de connaissances hiérarchisés : rangs A et B
- Les situations de départ en lien avec les objectifs de connaissances

MED-LINE Editions

LE RÉFÉRENTIEL | MED-LINE

LIVRE OFFICIEL DU **COLLÈGE**

Collège National des Enseignants de Gynécologie Médicale (CNEGM)

CNEGM

Gynécologie médicale

R2C

Ouvrage coordonné par le Pr Anne Gompel

Collection dirigée par le Pr Serge Perrot
Centre hospitalier Cochin, Paris

MED-LINE Editions

Sommaire

Chapitre 1 : **Violences sexuelles** 9
Item 12

Chapitre 2 : **Principales complications de la grossesse (au 1er trimestre) – Fausses couches et grossesse extra-utérine** 21
Items 24 et 25

Chapitre 3 : **Anomalies du cycle menstruel. Métrorragies** 35
Item 35

Chapitre 4 : **Contraception** 39
Item 36

Chapitre 5 : **Interruption volontaire de grossesse** 57
Item 37

Chapitre 6 : **Infertilité du couple - conduite de la première consultation** 67
Item 38

Chapitre 7 : **Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques** 81
Item 39

Chapitre 8 : **Algies pelviennes chez la femme** 101
Item 40

Chapitre 9 : **Endométriose** 115
Item 41

Chapitre 10 : **Aménorrhée** 123
Item 42

Chapitre 11 : **Hémorragie génitale chez la femme** 137
Item 43

Chapitre 12 : **Tuméfactions pelviennes chez la femme** 147
Item 44

Chapitre 13 : **Puberté normale et pathologique** 159
Item 49

Chapitre 14 : **Sexualité normale et ses troubles** 171
Item 58

Chapitre 15 : **Ménopause, insuffisance ovarienne prématurée, andropause, déficit androgénique lié à l'âge** 183
Item 124

Chapitre 16 : **Troubles de la miction et incontinence urinaire de l'adulte et de la femme âgée appliqué à la Gynécologie médicale** 201
Item 125

Chapitre 17 : **Infections sexuellement transmissibles : gonococcies, chlamydioses, syphilis, papillomavirus humains, trichomonose** 209
Item 162

Chapitre 18 : **Épidémiologie, facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers** 229
Item 290

Chapitre 19 : **Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin** 249
Item 300

Chapitre 20 : **Tumeurs de l'ovaire** 265
Item 306

Chapitre 21 : **Tumeurs du sein** 277
Item 312

Attention : les photographies présentées sur un fond vert dans l'ouvrage correspondent à un contenu multimédia que l'étudiant doit connaître et sur lequel il peut être interrogé.

Préface

Ce Référentiel a été écrit par les membres du Collège National des Enseignants de Gynécologie médicale (CNEGM) et il est le premier de ce type. Il est adapté au nouveau programme de connaissances de la Réforme du deuxième cycle des études médicales (R2C), paru au Journal Officiel du 2 septembre 2020.

La hiérarchisation des objectifs de connaissances requises est indiquée par la mention « rang A » (connaissances de base indispensables pour tout médecin) et « rang B » (à connaître à l'entrée dans une spécialité de troisième cycle) et listée dans un tableau au début de chaque chapitre. Les situations de départ sont systématiquement associées dans le fil du texte et reprises en fin de chapitre.

Certains chapitres sont parfois plus complets que les strictes connaissances requises, car il nous a paru important que l'étudiant puisse si, cela l'intéresse, compléter ses connaissances sur des sujets qui lui serviront de référence pour son exercice médical. En effet, ces chapitres ont été rédigés par des experts qui font référence dans leur domaine.

Certains items traités sont aussi abordés dans d'autres Référentiels, rédigés par d'autres spécialités, la Gynécologie médicale faisant appel à des connaissances souvent transversales, de la Gynécologie organique et de la Médecine de la reproduction à l'Endocrinologie, à l'Oncologie, mais aussi à l'Urologie, la Médecine cardio-vasculaire, la Rhumatologie, la Dermatologie qui ont, ici, été traitées sous l'angle de la pratique de Gynécologie médicale.

Je tiens à remercier très sincèrement et chaleureusement les enseignants membres de notre Collège pour cet effort pédagogique dont la qualité contribuera, j'en suis convaincue, à permettre aux étudiants d'acquérir les connaissances nécessaires pour exercer leur futur métier et réussir leurs épreuves dans le cadre de la réforme R2C.

Mon plus grand souhait est que cet abord des pathologies sous l'angle de la Gynécologie médicale puisse susciter un intérêt réel pour notre belle spécialité.

Nous espérons que ce texte répondra à vos attentes et vous accompagnera utilement dans la préparation de vos examens.

Bonne lecture à toutes et à tous.

Pr Anne Gompel

Présidente du Collège National des Enseignants de Gynécologie médicale (CNEGM)

Université de Paris

Les auteurs

Dr Mikaël Agopiantz
Service de Médecine de la Reproduction, AMP clinique, CHRU de Nancy, Université de Lorraine

Dr Aurore Billebeau
Unité Fonctionnelle d'Orthogénie, Centre Hospitalier Inter-Communal de Villeneuve-St-Georges Lucie et Raymond Aubrac

Pr Sophie Catteau-Jonard,
Service de Gynécologie médicale, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, Université de Lille

Pr Sophie Christin-Maitre
Service d'Endocrinologie, diabétologie et médecine de la reproduction, Hôpital St Antoine, AP-HP, Sorbonne Université, Paris

Dr Victoire De Castelbajac
Sénopôle, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Université de Paris

Dr Marc Espié
Sénopôle, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Université de Paris

Pr Patricia Fauque
Service de Biologie de la Reproduction-CECOS, CHU de Dijon, Université de Bourgogne

Dr Noémie Girard
Service de chirurgie Sénologique, gynécologique et reconstructrice, Institut Curie, Université de Paris

Pr Anne Gompel
Service de Gynécologie médicale endocrinienne, Hôpital Port-Royal Cochin, Université de Paris

Dr Anna Gosset
Centre de Ménopause, Hôpital Paule de Viguier, CHU Purpan, Université de Toulouse III

Dr Virginie Grouthier
Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, Hôpital Haut-Lévèque, CHU Bordeaux

Pr Fabrice Guerif
Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Hôpital Bretonneau, Université de Tours

Dr Anne-Sophie Hamy-Petit
Service de chirurgie Sénologique, gynécologique et reconstructrice, Institut Curie, Université de Paris

Pr Pascale Hoffmann
Service de Gynécologie-obstétrique et médecine de la procréation, CHU Grenoble Alpes, Université de Grenoble Alpes

Dr Lorraine Maitrot-Mantelet
Unité de Gynécologie Médicale, Hôpital Port-Royal, AP-HP, Paris

Dr Perrine Millet
Service de Gynécologie obstétrique, Hôpital de Montélimar

Pr Geneviève Plu-Bureau
Unité de gynécologie médicale, Hôpital Port-Royal, AP-HP, Université de Paris

Pr Fabien Reyal
Service de chirurgie Sénologique, gynécologique et reconstructrice, Institut Curie, Université de Paris

Dr Geoffroy Robin
Service d'Assistance Médicale à la Procréation et Préservation de la Fertilité, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, Université de Lille

Dr Christine Rousset-Jablonski
Centre Léon Bérard, Lyon

Dr Charlotte Sonigo
Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la Fertilité, Hôpital Antoine Béclère, Clamart, Université Paris-Saclay

Pr Florence Trémollières
Centre de Ménopause, Hôpital Paule de Viguier, CHU Purpan, Université de Toulouse III

Chapitre 1

Violences sexuelles

Dr Perrine Millet[1], Pr Pascale Hoffmann[2]
1. Service de Gynécologie obstétrique, Hôpital de Montélimar
2. Service de Gynécologie-obstétrique et médecine de la procréation, CHU Grenoble Alpes

OBJECTIFS : N° 12. Violences sexuelles

- Connaître les différents types de violences, l'épidémiologie et la législation.
- Connaître les particularités des violences sexuelles au sein du couple (violence conjugale).
- Identifier les situations médicales à risque de violences sexuelles.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition et les différents types de violences sexuelles. Notion de consentement.	Différencier exhibitionnisme, atteinte sexuelle et viol ; définition d'attouchement, pénétration vaginale, sodomie, fellation
B	Épidémiologie	Connaître l'épidémiologie des violences sexuelles en France	
B	Définition	Connaître les applications médicales de la législation relative aux violences sexuelles	Savoir quels sont les délits et crimes associés aux violences sexuelles
A	Définition	Connaître les particularités des violences sexuelles au sein du couple (violence conjugale)	Problématique relative au consentement, circonstance aggravante, récidive et signalement
B	Définition	Connaître la définition d'un signalement judiciaire et d'une réquisition judiciaire	
A	Identifier une urgence	Identifier les situations relevant d'un signalement judicaire	Savoir identifier les situations nécessitant un signalement quel que soit l'âge (mineur/majeur) et la vulnérabilité de la victime
B	Prise en charge	Connaître les objectifs de la prise en charge des victimes d'agression sexuelle	Prise en charge pluridisciplinaire, médico-légale, psychologique
A	Diagnostic positif	Connaître les étapes de l'interrogatoire et de l'examen clinique	Contexte, entretien, examen, prélèvements
A	Identifier une urgence	Identifier les situations médicales à risque associées aux violences sexuelles	Grossesse, IST
B	Diagnostic positif	Identifier les lésions associées tégumentaires et psychiques	
B	Diagnostic positif	Identifier une mutilation sexuelle féminine ou masculine	
B	Prise en charge	Savoir qu'il existe un traitement d'urgence adapté à la situation	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

- Le terme de « violences sexuelles » n'est ni exhaustif, ni précis. En effet, des abus sexuels peuvent avoir lieu sans violence. Il peut même y avoir viol sans violence… Le Collège National des Gynécologues Obstétriciens lui avait préféré le terme d'abus sexuel. Ce terme n'est pas non plus idéal, car les définitions juridiques tiennent compte de l'âge de la victime, et du type de comportement sexuel, et que le consentement n'est pas un élément de droit, quel que soit l'âge de la victime.
- Il existe également un autre type de violence sexuelle, faite à des millions de femmes dans le monde, et pour laquelle le praticien de premier recours a un rôle important de prise en charge et de prévention : les mutilations sexuelles. Bien qu'illégales en France et pouvant être condamnées, elles sont généralement peu connues.

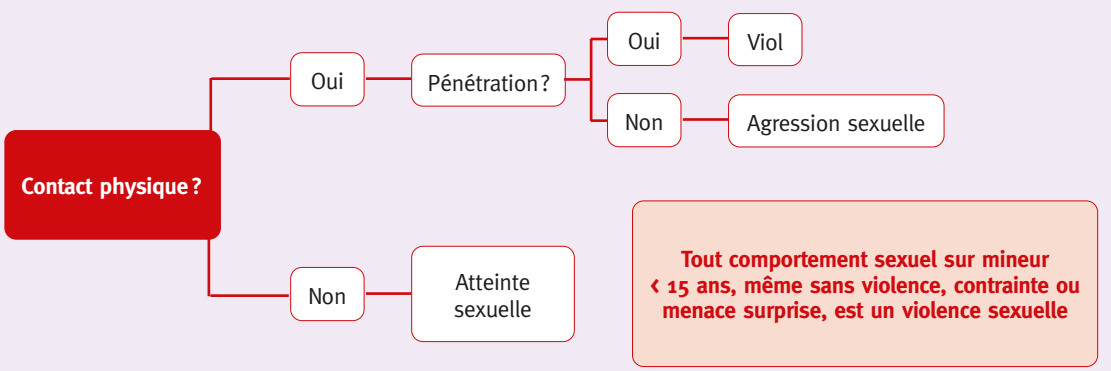
A

1. Les violences sexuelles (hors mutilations sexuelles)

1.1. Définitions

- Il existe légalement trois types de **violences sexuelles**, définies par le code pénal (article 22222 et suivants) qui peuvent être condamnées : les atteintes sexuelles, les agressions sexuelles, les viols. Pour être poursuivis, ces actes doivent avoir été perpétrés par **violence, contrainte, menace ou surprise**. Sauf sur les mineurs de moins de 15 ans, pour lesquels tout acte à caractère sexuel commis par un majeur (âgé 5 ans de plus au moins que la victime) est considéré comme une atteinte sexuelle et pourra (devrait) être pénalisé.
- Elles sont définies en fonction de la présence ou pas de contact physique entre l'auteur et la victime, ainsi que par le type d'acte. La **figure 1** permet de se repérer en fonction de deux questions : Y a-t-il eu contact de quelque ordre que ce soit ? Y a-t-il eu pénétration de quelque nature que ce soit ? Concernant le contact, il peut s'agir de n'importe quelle zone même non sexuelle de l'auteur, sur n'importe quelle zone de la victime. Concernant la pénétration, elle peut être buccale, anale ou vaginale et faite par le sexe, les doigts ou un objet. La pénétration peut être faite sur la victime ou par la victime.
- Les atteintes sexuelles sont principalement représentées par le **harcèlement** sexuel ou sexiste et l'exhibitionnisme. Bien que moins connues, les conséquences de ces actes peuvent être lourdes, au plan psychique et parfois physique.
- Les agressions sexuelles sont parfois des tentatives de viol non abouties, avec contact physique, et intention sexuelle.
- La qualification de viol inclut la notion de pénétration.

Figure 1. Les 3 différents types d'actes sexuels entrant dans le cadre des violences sexuelles, commis avec violence, contrainte, menace ou surprise et le cas des mineurs de moins de 15 ans



B

1.2. Circonstances aggravantes

- Les circonstances aggravantes de ces 3 différents types d'abus, qui vont entraîner une majoration des peines encourues, sont :
  - acte ayant entraîné une mutilation ou une infirmité permanente ;
  - acte commis sur un mineur de quinze ans ;
  - acte commis sur une personne dont la particulière vulnérabilité, due à son âge, à une maladie, à une infirmité, à une déficience physique ou psychique ou à un état de grossesse, **est apparente ou connue de l'auteur** ;
  - acte commis sur une personne dont la particulière vulnérabilité ou dépendance résultant de la précarité de sa situation économique ou sociale est apparente ou connue de l'auteur ;
  - acte commis par un ascendant ou par toute autre personne ayant sur la victime une autorité de droit ou de fait ;
  - acte commis par une personne qui abuse de l'autorité que lui confèrent ses fonctions ;
  - acte commis par plusieurs personnes agissant en qualité d'auteur ou de complice ;
  - acte commis avec usage ou menace d'une arme ;
  - acte commis alors que la victime a été mise en contact avec l'auteur des faits grâce à l'utilisation, pour la diffusion de messages à destination d'un public non déterminé, d'un réseau de communication électronique ;
  - acte commis en concours avec un ou plusieurs autres viols commis sur d'autres victimes ;
  - **acte commis par le conjoint ou le concubin de la victime ou le partenaire lié à la victime par un pacte civil de solidarité ;**
  - **acte commis par une personne agissant en état d'ivresse manifeste ou sous l'emprise manifeste de produits stupéfiants ;**
  - **acte commis, dans l'exercice de cette activité, sur une personne qui se livre à la prostitution, y compris de façon occasionnelle ;**
  - acte commis alors qu'un mineur était présent au moment des faits et y a assisté ;
  - lorsqu'une substance a été administrée à la victime, à son insu, afin d'altérer son discernement ou le contrôle de ses actes.

Toutes ces circonstances sont graves, mais il n'est pas intuitif au premier abord de classer dans les circonstances aggravantes les notions indiquées en gras dans le texte ci-dessus.

A

1.3. Violences sexuelles au sein du couple

- La notion de devoir conjugal n'existe pas en droit français. Le fait de subir une agression par un conjoint, ou ex-conjoint, est une circonstance aggravante de la violence sexuelle. L'emprise au sein d'un couple est mieux connue maintenant, et être sous emprise d'un conjoint (exemple du conjoint pervers narcissique) constitue en cas de plainte pour viol une circonstance constituant un acte commis sous violence et/ou contrainte.

B

2. Épidémiologie

2.1. Les violences sexuelles

- L'enquête Violences et rapports de genre : contextes et conséquences des **violences subies par les femmes** et les hommes (dite Virage) est une enquête de grande envergure réalisée auprès de 27 268 femmes et hommes, dont l'objectif est de mesurer l'ampleur des violences subies tant par les femmes que par les hommes. Les premiers résultats concernant les violences sexuelles sont parus en 2017. Si l'on considère tous les contextes de vie (études, travail, famille, espaces public et transports, ex-conjoint), **2,90 % des femmes déclarent avoir vécu au moins une**

forme de violence sexuelle au cours des douze mois précédant l'enquête (à l'exclusion du harcèlement et de l'exhibitionnisme), soit près de 580 000 femmes. **1,03 % des hommes**, soit 197 000, le déclarent aussi.

- Pour les femmes, ceci se répartit comme suit : **viol 0,26 % (52 500 femmes), tentative de viol 0,18 % (37 000 femmes), autre agression sexuelle 2,76 % (552 500), autre acte ou pratique sexuel·le forcé·e 0,05 % (10 000).**

2.2. Les violences au sein du couple

- En 2019 :
  - 146 femmes ont été tuées par leur partenaire ou ex-partenaire ;
  - 27 hommes ont été tués par leur partenaire ou ex-partenaire ;
  - 25 enfants mineurs sont décédés, tués par un de leurs parents dans un contexte de violences au sein du couple.
- **84 % des morts au sein du couple sont des femmes**. Parmi les femmes tuées par leur conjoint, 41 % étaient victimes de violences antérieures de la part de leur compagnon (1).
- En moyenne, le nombre de **femmes âgées de 18 à 75 ans** qui, au cours d'une année, sont **victimes de violences physiques et/ou sexuelles commises par leur conjoint ou ex-conjoint** est estimé à **213 000 femmes**. Parmi ces femmes victimes, seulement **18 %** déclarent avoir **déposé une plainte** en gendarmerie ou en commissariat de police suite à ces violences.
- Ce chiffre ne couvre pas l'ensemble des violences au sein du couple puisqu'il ne rend pas compte des **violences verbales, psychologiques**, économiques ou administratives. Il ne correspond qu'aux données de la France métropolitaine (2).

B

3. Aspect législatif des violences sexuelles

3.1. Le consentement

- Le consentement est, pour le *Petit Larousse*, l'action de donner son accord à une action ou à un projet.
- La loi donne la définition des agressions sexuelles et des viols, lorsque ces actes sont commis par **violence, contrainte, menace ou surprise**. Elle ne parle pas de consentement. La victime ne devrait donc jamais avoir à prouver son absence de consentement. Et dans les procès ce sont les circonstances, l'environnement et l'état de la victime qui seront étudiés, et qui prouveront l'une de ces 4 conditions qui prévaudra, et non pas l'absence de consentement.

3.2. Qualification des violences et délais de prescription

- La loi définit un délai de prescription au-delà duquel la victime ne peut plus porter plainte.
- La loi qualifie les agressions sexuelles de délit. Le délai de prescription est donc de 6 ans. Pour une victime mineure au moment des faits, les délais sont augmentés et courent à partir de sa majorité : portés à 10 ans pour atteinte sexuelle, à 10 ans pour une agression sexuelle commise entre 15 et 18 ans, et à 20 ans pour un mineur de moins de 15 ans (circonstance aggravante).
- La loi qualifie les viols de crime. Le délai de prescription est donc de 20 ans dans le cas général. Il est augmenté à 30 ans en cas de viol sur mineur, et ce délai court à partir de la majorité de la victime.

Tableau 1. DÉLAIS DE PRESCRIPTION SELON LES VIOLENCES SEXUELLES ET L'ÂGE DE LA VICTIME AU MOMENT DES FAITS			
Type de violence sexuelle	Mineur < 15 ans	Mineur entre 15 et 18 ans	Majeur
Atteinte sexuelle	10 ans après la majorité	6 ans après la majorité	6 ans
Agression sexuelle	20 ans après la majorité	10 ans après la majorité	10 ans
Viol	30 ans après la majorité	20 ans après la majorité	20 ans

3.3. Les peines

- **Les atteintes sexuelles et les agressions sexuelles sont des délits**, dont la peine dépend du moment où ils ont été commis. Si elle a été commise après l'entrée en vigueur de la loi du 3 août 2018, l'atteinte sexuelle est passible de 7 ans d'emprisonnement et 100 000 € d'amende si elle est perpétrée sur un mineur de moins de 15 ans. Si les faits sont antérieurs, la peine prévue par l'ancien texte se limite à 5 ans d'emprisonnement et 75 000 € d'amende. En cas de circonstance aggravante, pour les agressions sexuelles, la peine peut passer à 10 ans d'emprisonnement et 100 000 euros d'amende.
- **Un viol est un crime**. La peine encourue est de 15 ans d'emprisonnement, et 100 000 euros d'amende. En cas de circonstance aggravante, la peine peut être de 20 ans d'emprisonnement. Le viol ayant entraîné la mort de la victime est puni de 30 ans de réclusion criminelle et le viol précédé, accompagné ou suivi d'actes de torture et/ou de barbarie est puni de la réclusion criminelle à perpétuité.

3.4. Information préoccupante et signalement judiciaire : définitions et circonstances de mise en œuvre

- **L'information préoccupante** est définie comme étant « *une information transmise à la cellule départementale mentionnée au deuxième alinéa de l'article L. 226-3 du code pénal pour alerter le président du conseil départemental sur la situation d'un mineur, bénéficiant ou non d'un accompagnement :*
  - *pouvant laisser craindre que sa santé, sa sécurité ou sa moralité sont en danger ou en risque de l'être* ;
  - *ou que les conditions de son éducation ou de son développement physique, affectif, intellectuel et social sont gravement compromises ou en risque de l'être* ». Elle est transmise à la Cellule de Recueil des Informations Préoccupantes (CRIP). Elle concerne les mineurs, et peut être réalisée par tout citoyen. Les instances départementales jugeront de la suite à y donner, et pourront vérifier que des mesures de prise en charge ou d'autres informations préoccupantes n'ont pas déjà été faites pour ce mineur ou un autre de sa famille (voir (3) fiche mémo HAS).
- **Le signalement judiciaire** permet d'alerter le procureur au sujet d'une situation préoccupante et/ou urgente. Il peut concerner un enfant en danger, une personne en situation de vulnérabilité. Dans ces deux cas, le signalement ne nécessite pas l'accord de la victime ou de ses parents (qui doivent être simplement prévenus – sauf si ceci risque d'être contraire aux intérêts de la victime, comme en cas de risque de mariage forcé ou de mutilation). Dans le cas du signalement d'une situation de violence conjugale – sexuelle, physique, psychologique ou financière –, le médecin peut être libéré du secret médical quand il estime – en bonne foi – qu'il y a un danger imminent.
- Le signalement peut être fait 24 h/24. Il doit contenir les éléments essentiels à la compréhension de la situation et au jugement de son degré d'urgence.
- L'information préoccupante est une action qui induira (ou pas) enquête et mesures de protections pour un mineur. Le signalement au procureur permettra au procureur de mettre en œuvre toute mesure de protection qu'il jugera utile (mise en sécurité, éloignement…).

4. Les mutilations sexuelles

4.1. Épidémiologie

- En France, environ 125 000 femmes ont été victimes de mutilations sexuelles. Jusqu'à 20 % de leurs filles nées en France sont à risque de subir aussi des mutilations.

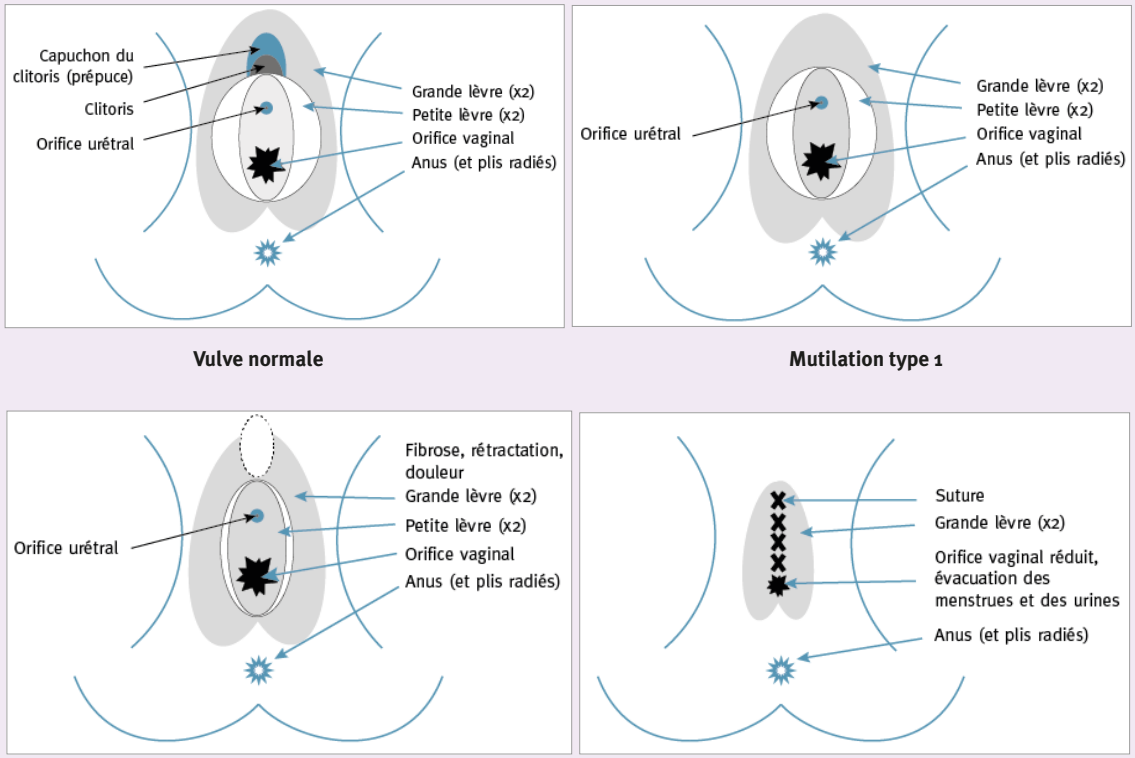
4.2. Législation française

- Les mutilations sexuelles sont interdites et sont considérées comme un crime. À ce titre, elles doivent être l'objet d'un signalement si elles sont constatées sur une mineure. Concernant une adulte, elles ne sont signalées que si la patiente donne son accord. Les professionnels de santé sont dégagés du secret médical seulement si la patiente court un danger imminent. Dans ce cas, un signalement doit être fait. Une mise à l'abri peut être faite. Face à un risque imminent de mutilation sexuelle féminine, le professionnel doit en premier lieu faire un signalement en urgence. C'est-à-dire que le professionnel doit informer le Procureur de la République du Tribunal de Grande Instance du ressort du domicile de la patiente ou de la mineure et adresser une copie de ce document écrit à l'attention du médecin ou du responsable de la Cellule de Recueil des Informations Préoccupantes du Conseil départemental (CRIP).
- Face à un risque non imminent de mutilation sexuelle féminine, le professionnel doit rédiger une information préoccupante à la Cellule de Recueil des Informations Préoccupantes du Conseil départemental (CRIP).
- La levée du secret professionnel « à celui qui informe les autorités judiciaires, médicales ou administratives » du fait de mutilation sexuelle féminine est prévue par le code pénal.
- Enfin, une patiente qui veut protéger sa fille peut demander dans une unité médico-judiciaire (UMJ) **un certificat de non excision**, qui la protègera en cas de voyage dans un pays pratiquant encore les mutilations sexuelles.
- La HAS a émis des recommandations de bonne pratique clinique à l'usage des professionnels de santé de premier recours, le 06/02/2020, afin de mieux dépister, prendre en charge et prévenir les mutilations sexuelles.

4.3. Les différents types de mutilation, leur diagnostic

- **L'Organisation Mondiale de la santé classe les mutilations sexuelles qui concernent les organes génitaux externes féminins en 4 types :**
  - **Type 1** : Ablation partielle ou totale du clitoris et/ou du prépuce (clitoridectomie) ;
  - **Type 2** : Ablation partielle ou totale du clitoris et des petites lèvres, avec ou sans excision des grandes lèvres (excision) ;
  - **Type 3** : Rétrécissement de l'orifice vaginal avec recouvrement par l'ablation et l'accolement des petites lèvres et/ou des grandes lèvres, avec ou sans excision du clitoris (infibulation) ;
  - **Type 4** : Toutes les autres interventions nocives pratiquées sur les organes génitaux féminins (exception faite des interventions thérapeutiques) telles que la ponction, le percement, l'incision, la scarification et la cautérisation.
- **La Figure 2** ci-dessous permet de mieux comprendre les différents types de mutilation.

Figure 2. Différents types de mutilation



- Il faut savoir penser à une mutilation récente chez une **jeune femme qui change de comportement, fait des fugues, démarre un absentéisme, a des difficultés à uriner et refuse l'examen clinique**.
- Le diagnostic est clinique, confirmé par une discussion avec la patiente qui souvent se souvient d'avoir été opérée.

4.4. Prise en charge

- La prise en charge est multi-professionnelle. Elle passe souvent par de la chirurgie réparatrice, mais aussi par un travail psychologique sur le traumatisme, une éducation à la santé sexuelle, des groupes de paroles. Parfois, la patiente doit quitter son domicile si elle veut être prise en charge.

A

5. Accueil d'une patiente victime de violence sexuelle

5.1. Quel est le cadre ? Consultation spontanée ou réquisition ?

- Une patiente peut consulter spontanément, sans avoir porté plainte préalablement, pour une prise en charge des risques urgents et obtenir un **certificat**. Elle peut aussi être accompagnée en consultation sur réquisition, dans le cadre d'une plainte qu'elle porte ou d'une enquête de police ou diligentée par le procureur de la République. La réquisition libère le médecin du secret médical.

5.2. Quels sont les risques ?

- Plusieurs enjeux sont présents lors de cet accueil.

- Dans un cadre médico-légal (réquisition), il faut collecter des preuves de l'acte sexuel (spermatozoïdes ?), des conditions de violence éventuelles (lésions cutanées ou muqueuses récentes), et des preuves ADN pour identifier l'agresseur. Des prélèvements de même type peuvent être faits en dehors d'une réquisition : prélèvements conservatoires. Ils doivent être conservés pendant 6 ans dans le cadre des agressions sexuelles sur adulte, et 10 ans dans le cadre des viols. Toute atteinte sexuelle chez un mineur de moins de 15 ans donne toujours lieu à une réquisition (si une plainte n'est pas encore portée, un signalement au procureur doit être fait, qui donnera lieu à une réquisition). Pour être valables, les prélèvements doivent être réalisés dans les 72 heures suivant l'évènement.
- Ensuite, il faut, par l'interrogatoire de la victime, déterminer les risques de transmission d'**infections sexuellement transmissibles**.
- Enfin, il faut connaître une éventuelle **grossesse** en cours, la **contraception** éventuelle, sinon évaluer la probabilité d'une grossesse issue de l'agression et la date du dernier frottis cervico-vaginal.

5.3. Prise en charge de l'urgence immédiate

5.3.1. Poser un diagnostic positif

5.3.1.1. À l'interrogatoire

- L'interrogatoire précise les circonstances (lieu, toxiques, témoins, horaires). Il permet de se rendre compte de l'état émotionnel. Parfois, la victime est dissociée, c'est-à-dire qu'elle raconte avec grand détachement son agression. Cet état est très évocateur d'un traumatisme important. L'interrogatoire permet de préparer l'examen physique.

5.3.1.2. À l'examen

- L'examen sera complet. On notera l'état des vêtements (éventuellement mis sous scellés en cas de réquisition), l'état des téguments et des muqueuses buccale et vaginale (érosions, plaies, hématomes – couleur pour la datation), l'aspect de l'anus et des plis radiés.

5.3.1.3. Évaluer le stress aigu

- On notera la présentation, le ton, le contact. Une inadéquation entre le discours et son contenu, un état de dissociation, un état d'abattement extrême, le risque suicidaire seront évalués. On peut proposer un traitement par **benzodiazépines ou hypnotiques** si le sommeil semble compromis. Parfois, la victime a besoin d'un cadre sécurisant, ou capable d'une surveillance renforcée, et une hospitalisation dans un service psychiatrique peut être nécessaire.

5.3.1.4. Rédiger un certificat

- Même si la patiente le refuse, et si elle n'envisage pas de porter plainte, un **certificat** doit être rédigé. Il peut rester dans le dossier médical. Il doit comporter la date, le nom du soignant et de la personne accompagnante, le nom de la victime, les conditions d'examen, la description de l'examen clinique détaillé, l'état de stress de la victime, les signes de dissociation éventuelle, les prélèvements effectués, les déclarations de la victime.

5.3.2. Examens para-cliniques

5.3.2.1. Aux fins d'identification de l'agresseur et médico-légaux

- Pour recherche de spermatozoïdes : prélèvement des sécrétions (salive, replis jugaux, sécrétions vaginales, écouvillons rectaux) mis dans du sérum physiologique.
- Pour recherche d'ADN : prélèvement des mêmes sécrétions conservées dans un autre milieu, prélèvements d'éventuels échantillons de peau (sous les ongles) ou de cheveux et de poils.
- Pour recherche de conditions particulières : alcoolémie, GHB, benzodiazépines, drogues et psychotropes.

5.3.2.2. Aux fins de mise en évidence des risques infectieux

- Pour recherche de germes : PCR chlamydiae et gonocoque, tous germes vaginaux, sérologies hépatite B, hépatite C, syphilis, HIV. Une sérologie chlamydiae signera une salpingite ancienne.

5.3.2.3. Aux fins de mise en route de traitement

- Pour réaliser un bilan préthérapeutique : recherche d'une grossesse déjà en cours, numération, formule sanguine, fonction rénale, bilan hépatique.

5.4. Traitements des patientes victimes de violences sexuelles

5.4.1. Traitement dans l'urgence

5.4.1.1. Risque infectieux

- Seul existe un traitement post-exposition pour le risque de contamination HIV. Il est actuellement réalisé par administration de **Eviprela®, 1 cp/jour pendant 28 jours**, sous réserve de bilan pré-thérapeutique compatible.
- Concernant le risque **d'infections sexuellement transmissibles**, deux stratégies sont possibles :
  - traitement **préventif** : administration de **Doxycycline®, 200 mg/jour pendant 7 jours** contre la chlamydiose (car le traitement minute par azythromycine n'est pas aussi efficace) et 1 injection **d'Extencilline® 2.4 MUI IM** (prévention de la syphilis) ;
  - traitement curatif selon résultats des prélèvements et contrôle après 2 semaines.

5.4.1.2. Risque de grossesse

- **La prescription d'une contraception hormonale d'urgence est facilement faite, efficace jusqu'à 120 heures après le rapport en cause (Ulipristal acétate 30 mg cp)**, rapports protégés jusqu'à la visite de contrôle. Un test de grossesse peut être refait 13 jours après l'agression pour s'assurer de l'absence de grossesse.

5.5. Situations imposant une information préoccupante ou un signalement judiciaire

- Toute situation de violence sexuelle impliquant un mineur de moins de 15 ans doit faire l'objet d'un signalement judiciaire au procureur, qu'il s'agisse légalement d'atteinte sexuelle, d'agression sexuelle ou de viol. De même, toute situation où la victime est une personne vulnérable.
- De même, toute situation sexuelle impliquant un mineur victime d'un ascendant, frère ou sœur, oncle ou tante, neveu ou nièce, conjoint ou concubin ou partenaire lié par un pacte civil de solidarité d'un ascendant ou membre de la famille, s'il a sur le mineur une autorité de droit ou de fait, est un inceste et doit aussi faire l'objet d'un signalement judiciaire.
- Enfin, en cas de violences conjugales, les enfants doivent bénéficier au moins d'une information préoccupante auprès de la CRIP, et en cas de danger imminent pour la femme d'un signalement judiciaire.

5.6. Examen à distance

- La patiente doit être revue quelques semaines plus tard. Ceci permet de faire le point au plan psychologique et physique. Si la patiente n'a pas porté plainte initialement, ça peut être le moment de lui réaffirmer ses droits.
- Des examens seront refaits à 1 mois : bilan sérologique VIH, chlamydiae, syphilis, hépatites B et C, et à 3 mois : sérologie HIV.

A

6. Conséquences au long cours des violences sexuelles

6.1. Le syndrome de stress post-traumatique : diagnostic

- Le diagnostic de syndrome de stress post-traumatique (SSPT) est porté si les signes de stress aigu persistent. Dans le cas des violences sexuelles, il est fréquemment retrouvé.
- **Les signes sont des symptômes persistants traduisant une activité neurovégétative ne préexistant pas au traumatisme** avec au moins deux des manifestations suivantes :
  - réviviscences, intrusion dans la pensée ;
  - difficulté d'endormissement ou sommeil interrompu ;
  - instabilité ou accès de colère ;
  - difficulté de concentration ;
  - hyper vigilance ;
  - réaction de sursaut exagérée.

6.2. Prise en charge du stress post-traumatique

- Le SSPT peut être pris en charge par les nouvelles approches psychologiques, en thérapies brèves. L'EMDR a fait preuve initialement de son efficacité dans les SSPT des soldats rentrant du Vietnam. L'EMDR est conseillée quand un SSPT est retrouvé après un traumatisme sexuel.
- De quoi s'agit-il ? *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*, c'est-à-dire désensibilisation et retraitement par les mouvements oculaires. L'EMDR est un type d'intervention à visée psychothérapeutique.

6.3. Conséquences possibles à long terme des violences sexuelles

- De très nombreuses manifestations peuvent être retrouvées, **qui touchent la sphère génito-urinaire, mais également le développement psychique, et des répercussions physiques**.
- Il faut savoir y penser devant des modifications du parcours de vie, des modifications du comportement, un changement des résultats scolaires, ou tout signe nouveau.
- Parmi les différentes situations de départ listées, nombreuses sont celles qui peuvent se rattacher à des violences sexuelles. Elles sont ci-dessous regroupées selon la chronologie d'apparition.
- Les situations de la phase initiale sont facilement compréhensibles. Les situations observées en phase tardive sont moins connues. Interroger les personnes sur des antécédents de violences sexuelles (et autres types de violences – physique, psychologique, négligence, financière – et antécédents dans l'enfance) permet parfois d'orienter vers une prise en charge globale. Ceci est particulièrement valable devant des **douleurs chroniques sans cause évidente, et dans le domaine des addictions.**

▶ Bibliographie

- (1) Source : « Étude nationale sur les morts violentes au sein du couple. Année 2019 », ministère de l'Intérieur, Délégation aux victimes.
- (2) Source : Enquête « Cadre de vie et sécurité » 2012-2019 - INSEE-ONDRP-SSMSI.
- (3) Voir la fiche mémo pour « repérer la maltraitance chez un enfant », publiée par la HAS en 2014, mise à jour 2017.

Principales situations de départ en lien avec l'item 12 : « Violences sexuelles »

Phase initiale	Phase tardive
5. Douleur anale 23. Anomalie de la miction 49. Ivresse aiguë 60. Hémorragie aiguë 97. Rétention aiguë d'urine 101. Écoulement urétral 104. Leucorrhée 112. Saignement génital anormal 229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'imagerie médicale 256. Prescrire un hypnotique/anxiolytique 257. Prescrire une contraception et contraception d'urgence 309. Patient à risque suicidaire 332. Demande d'IVG 333. Demande d'un certificat médical initial 341. Réaction à une situation potentiellement traumatique	1. Constipation 3. Distension abdominale 4. Douleur abdominale 17. Amaigrissement 21. Asthénie 35. Douleur chronique 50. Malaise/PC 51. Obésité/surpoids 57. Prise de poids 63. Troubles sexuels et troubles de l'érection 99. Douleur pelvienne 115. Anomalie du développement psychomoteur 116. Anxiété 117. Apathie 123. Humeur triste/douleur morale 125. Idées ou conduites suicidaires/lésions auto-infligées 129. Troubles de l'attention 132. Troubles des conduites alimentaires 135. Troubles du sommeil, insomnie, hypersomnie 256. Prescrire un hypnotique/anxiolytique 269. Consultation de suivi et traitement de fond d'un patient souffrant d'une trouble psychiatrique chronique (hors dépression) 292. Première consultation d'addictologie

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Il existe trois types de violences sexuelles, définies par le code pénal (article 22222 et suivants) qui peuvent être condamnées : les atteintes sexuelles, les agressions sexuelles, les viols. Pour être poursuivis, ces actes doivent avoir été perpétrés par violence, contrainte, menace ou surprise, sauf sur les mineurs de moins de 15 ans, pour lesquels tout acte à caractère sexuel commis par un majeur (âgé 5 ans de plus au moins que la victime) est considéré comme une atteinte sexuelle et pourra (devrait) être pénalisé.
2. Selon une enquête française, 2,90 % des femmes déclarent avoir vécu au moins une forme de violence sexuelle au cours des douze mois précédant l'enquête (à l'exclusion du harcèlement et de l'exhibitionnisme), soit près de 580 000 femmes. Ceci se répartit comme suit : viol 0,26 % (52 500 femmes), tentative de viol 0,18 % (37 000 femmes), autre agression sexuelle 2,76 % (552 500), autre acte ou pratique sexuelle forcée 0,05 % (10 000).
3. La loi qualifie les atteintes et agressions sexuelles de délit. Les délais de prescription sont respectivement de 6 ans et 10 ans, sont rallongés pour les mineurs et ce délai court à partir de leur majorité. Ainsi, une atteinte sexuelle chez un mineur de moins de 15 ans pourra être pénalisée jusqu'à 10 ans après la majorité, une agression sexuelle jusqu'à 20 ans après la majorité. La loi qualifie les viols de crime. Le délai de prescription est de 20 ans dans le cas général. Il est augmenté à 30 ans en cas de viol sur mineur.
4. En France, environ 125 000 femmes ont été victimes de mutilations sexuelles. Jusqu'à 20 % de leurs filles nées en France sont à risque de subir aussi des mutilations. Les mutilations sexuelles sont interdites et sont considérées comme un crime. À ce titre, elles doivent être l'objet d'un signalement si elles sont constatées sur une mineure. Concernant une adulte, elles ne sont signalées que si la patiente donne son accord. La levée du secret professionnel « à celui qui informe les autorités judiciaires, médicales ou administratives » du fait de mutilation sexuelle féminine est prévue par le code pénal. Une prise en charge chirurgicale est possible si nécessaire.
5. Les circonstances de consultation après violence sexuelle peuvent être une consultation spontanée ou sur réquisition. Dans ce dernier cas mais aussi parfois en dehors, il faut collecter des preuves de l'acte sexuel (spermatozoïdes ?), des conditions de violence éventuelles (lésions cutanées ou muqueuses récentes), et des preuves ADN pour identifier l'agresseur.
6. Il faut évaluer la possibilité d'une grossesse, d'une IST, la prévenir ou la traiter.
7. Un certificat doit être rédigé.
8. La prescription d'une contraception hormonale d'urgence est facilement faite, efficace jusqu'à 120 heures après le rapport en cause (Ulipristal acétate 30 mg cp), rapports protégés jusqu'à la visite de contrôle. Un test de grossesse peut être refait 13 jours après l'agression pour s'assurer de l'absence de grossesse.
9. La patiente doit être revue quelques semaines plus tard. Ceci permet de faire le point au plan psychologique et physique. Si la patiente n'a pas porté plainte initialement, ça peut être le moment de lui réaffirmer ses droits.
10. Des examens seront refaits à 1 mois : bilan sérologique VIH, chlamydiae, syphilis, hépatites B et C, et à 3 mois : sérologie HIV.
11. Le syndrome de stress post-traumatique (SSPT) est fréquemment retrouvé dans le cas des violences sexuelles, et doit être pris en charge.

CHAPITRE 2

Principales complications de la grossesse (au 1er trimestre) – Fausses couches et grossesse extra-utérine

Dr Mikaël Agopiantz
Service de Médecine de la Reproduction, AMP clinique, CHRU de Nancy

OBJECTIFS : N°24. PRINCIPALES COMPLICATIONS DE LA GROSSESSE

- Diagnostiquer et connaître les principes de prévention des principales complications de la grossesse

OBJECTIFS : N°25. GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE

- Diagnostiquer une grossesse extra-utérine (GEU).
- Identifier les situations d'urgences.

Seuls les 3 premiers objectifs de l'item 24 seront traités dans ce Référentiel. Pour les autres objectifs, voir le Référentiel de Gynécologie-Obstétrique. L'item 25 est traité dans la partie 3 de ce chapitre.

Item 24 : Principales complications de la grossesse

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic positif	Connaître la prise en charge d'une hémorragie du 1er trimestre	Connaître les éléments cliniques, biologiques et échographiques orientant vers le diagnostic
A	Prise en charge	Connaître la prise en charge d'une fausse couche du premier trimestre	Traitement en cas de Fausse couche
A	Identifier une urgence	Connaître la prise en charge d'une grossesse extra-utérine	Traitement de la GEU et surveillance
A	Diagnostic	Connaître la prise en charge d'une hémorragie du 2e ou du 3e trimestre	Bilan en cas d'hémorragie du 2e ou du 3e trimestre
A	Diagnostic positif	Connaître la définition de l'hémorragie du post partum	
B	Prise en charge	Connaître les principes de prise en charge d'une HPP	Grands principes du traitement de l'HPP
B	Prise en charge	Connaître les modalités de prévention de l'HPP	Connaître les facteurs de risque et la délivrance dirigée
A	Définition	Connaître la définition de l'HTA gravidique	Savoir les seuils de Pression artérielle et de protéinurie
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître la fréquence de l'HTAg	

B	Examens complémentaires	Savoir prescrire et interpréter les examens complémentaires en cas d'HTA gravidique	Savoir interpréter un ratio albumine/ créatinine urinaire pour éliminer une prééclampsie, une élévation de la créatinine chez une femme enceinte, savoir demander des examens obstétricaux visant à évaluer le développement fœtal
A	Suivi et/ou pronostic	Connaître les complications de l'HTAg	Complications associées à l'HTAg
A	Suivi et/ou pronostic	Connaître les éléments de sévérité	Critères de sévérité
B	Prise en charge	Savoir prescrire les mesures de repos et le traitement antihypertenseur chez une femme enceinte	Connaître les règles de prescription d'un traitement antihypertenseur en cas d'HTAg / connaître les cibles du traitement antihypertenseur chez une femme enceinte
B	Suivi et/ou pronostic	Savoir surveiller une HTAg	
A	Prise en charge	Conduite à tenir après l'accouchement en cas d'HTAg	
A	Prise en charge	Prévention lors des grossesses ultérieures	
B	Diagnostic positif	Connaître les complications à long terme de l'HTAg	
A	Prévalence, épidémiologie	Définition et diagnostic de la menace d'accouchement prématuré	
A	Prévalence, épidémiologie	Facteurs de risque de la menace d'accouchement prématuré	
A	Diagnostic positif	Bilan d'une menace d'accouchement prématuré	Examens à réaliser
B	Prise en charge	Connaître les principes de la prise en charge d'une menace d'accouchement prématuré	Grandes lignes du traitement
A	Prise en charge	Connaître les mesures de prévention de la menace d'accouchement prématuré	Prévention primaire et secondaire
A	Diagnostic positif	Connaître les signes d'orientation diagnostique et de gravité en cas de fièvre au cours de la grossesse	Examen clinique et recherche étiologique
A	Diagnostic positif	Bilan en cas de fièvre au cours de la grossesse	Biologies et examens complémentaires selon l'examen clinique
A	Prise en charge	Prise en charge d'une fièvre au cours de la grossesse	Traitement initial en cas de fièvre puis selon l'étiologie

Item 25 : Grossesse extra-utérine

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition de la Grossesse Extra-utérine (GEU)	
B	Physiopathologie	Évolution naturelle de la GEU	
B	Prévalence, épidémiologie	Incidence de la GEU et facteurs de risque	
A	Diagnostic positif	Diagnostic clinique de la GEU et diagnostic différentiel en cas de douleurs pelviennes et/ou de métrorragies	
A	Identifier une urgence	Connaître les signes cliniques nécessitant une prise en charge en urgence	
A	Examens complémentaires	Connaître les examens complémentaires à demander devant une suspicion de GEU	
A	Examens complémentaires	Évolution du dosage sanguin de Beta HCG et diagnostic de GEU	
B	Examens complémentaires	Bilan biologique pré opératoire en cas de diagnostic de GEU	
B	Prise en charge	Principe du traitement chirurgical en cas de diagnostic positif de GEU	
A	Prise en charge	Informations à délivrer à la patiente avant la prise en charge chirurgicale	Risques d'infertilité, salpingectomie, et conversion en laparotomie
A	Prise en charge	Notion de traitement médical possible en cas de GEU asymptomatique	
A	Prise en charge	Mesures associées à la prise en charge : prévention de l'allo-immunisation anti-D, prévention secondaire	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A 1. Les hémorragies du 1er trimestre

1.1. Épidémiologie

- Les **saignements génitaux durant la grossesse** compliquent environ 20-25 % des grossesses au 1er trimestre et sont le plus souvent en rapport avec la grossesse :
  - intra-utérine évolutive avec éventuellement un hématome décidual (10-12 %) ;
  - intra-utérine non évolutive (grossesse arrêtée ou fausse couche) (10-12 %) ;
  - extra-utérine (1 %) ;
  - môlaire (0,1%).
- La prévalence des métrorragies du 1er trimestre augmente avec l'âge.

1.2. Orientations diagnostiques

- L'orientation diagnostique est déterminée par :
  - un examen clinique, avec interrogatoire, examen physique général et gynécologique soigneux ;
  - un dosage quantitatif des βHCG ;
  - la réalisation systématique d'une échographie pelvienne.

Terminologie des pertes de grossesse

- **Grossesse de localisation indéterminée** : hCG positif mais échographie ne visualisant aucune grossesse
- **Grossesse intra-utérine (GIU) d'évolution incertaine** : sac gestationnel < 25 mm sans embryon ou présence d'un embryon avec une LCC (longueur cranio-caudale) < 7 mm sans activité cardiaque
- **Grossesse intra-utérine évolutive certaine** : GIU avec embryon et activité cardiaque
- **Grossesse arrêtée précoce** : arrêt de développement < 14 SA (stagnation de la taille du sac gestationnel et/ou de la LCC et/ou disparition de l'activité cardiaque)
- **Fausse couche précoce (FCP)** : expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine < 14 SA
- **Fausse couche précoce complète** : FCP avec vacuité utérine échographique et absence de symptôme clinique (saignements ou douleurs)
- **Fausse couche précoce incomplète** : FCP avec persistance de matériel intra-utérin à l'échographie.

1.3. Clinique

- L'interrogatoire recherche :
  - les antécédents notamment la gestité et la parité, un tabagisme, la connaissance du groupe sanguin et du rhésus ;
  - la date des dernières règles, et d'éventuels examens préexistants (dosage sanguin des βHCG, échographie de datation) afin de dater la grossesse et d'en préciser la localisation si celle-ci est déjà connue ;
  - la date d'apparition des métrorragies ;
  - la nature des métrorragies, notamment l'abondance et la couleur ;
  - des **douleurs pelviennes**, centrales et/ou latéralisées, avec précision sur l'intensité (EVA) et le caractère fluctuant ou constant.

- L'examen clinique comprend :
  - la vérification de l'état général et de l'état de conscience ;
  - la prise des constantes (tension artérielle, pouls, fréquence respiratoire et température), afin de dépister au plus vite un choc hémorragique ;
  - la palpation abdomino-pelvienne recherchant une sensibilité latéralisée, une défense ou encore une contracture plus ou moins généralisée ;
  - un examen au spéculum, pour confirmer l'origine endo-utérine du **saignement génital** ; il permet d'éliminer une cause cervico-vaginale de saignements sans lien avec la grossesse ; il peut permettre de visualiser une éventuelle expulsion en cours de la grossesse (œuf en position cervicale) ;
  - un toucher vaginal qui permet de retrouver éventuellement une **douleur pelvienne / masse pelvienne** à la mobilisation utérine (plutôt aspécifique), latéro-utérine (tubaire ?) ou encore au niveau du cul-de-sac vaginal postérieur de Douglas (hémopéritoine ?).

1.4. Apport de la biologie

- **Dosage plasmatique quantitatif des βHCG +++**
  - Il est demandé en urgence DANS TOUS LES CAS. Il est à corréler au terme théorique en semaines d'aménorrhée (SA), à la clinique et aux données de l'échographie.
  - Le taux de βhCG permet en outre un suivi tous les 48 h en cas de grossesse de localisation indéterminée ou de doute diagnostique et en l'absence d'urgence. Le taux d'hCG double en 48 heures si la grossesse est évolutive. Le taux stagne ou monte modérément en cas de GEU. Il diminue significativement en cas de grossesse arrêtée. Ce suivi de l'évolution du taux est primordial lorsque l'échographie est peu ou pas contributive.
- **Examens biologiques complémentaires :**
  - un HémoCue®, en cas de signes de choc, afin de ne pas méconnaître une **baisse de l'hémoglobine** ;
  - un bilan préopératoire avec un bilan biologique, si orientation vers une prise en charge chirurgicale : NFS, TP, TCA, Groupe sanguin Rhésus, RAI ;
  - un bilan « pré-méthotrexate » si ce traitement est envisagé : NFS, TP, TCA, créatininémie et transaminases ;
  - une recherche d'agglutinines irrégulières systématique si la patiente présente un Rhésus négatif.

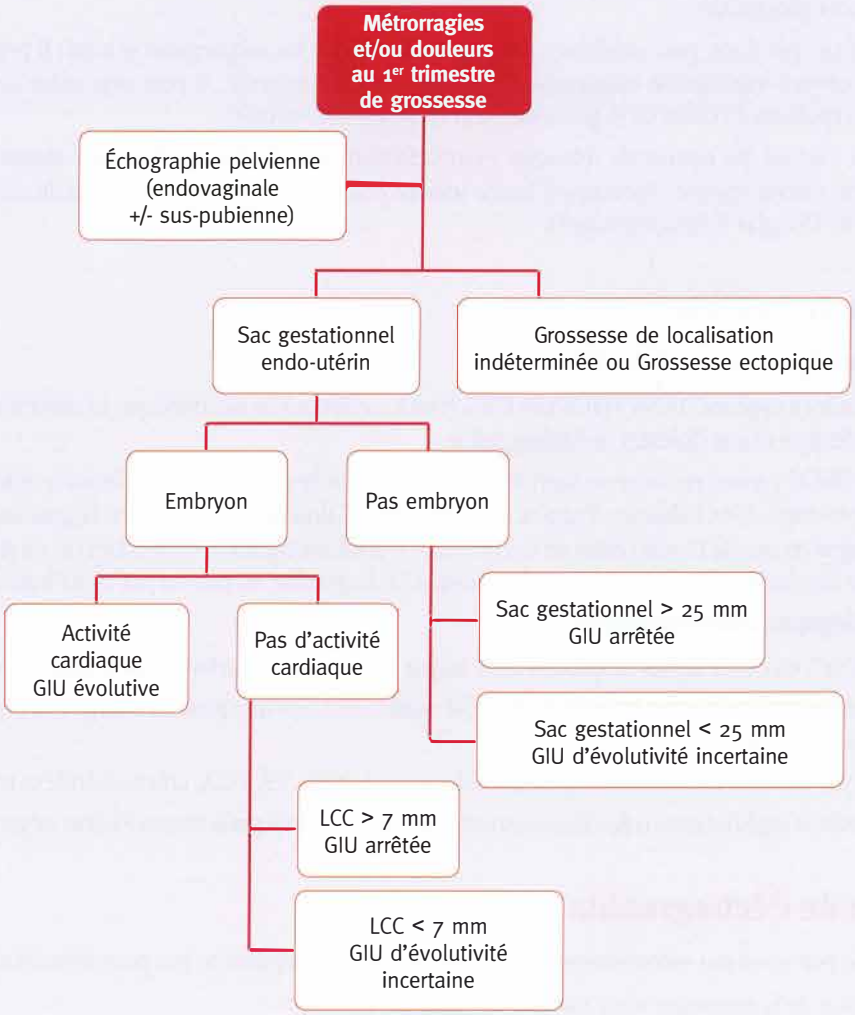
1.5. Apport de l'échographie

- L'échographie pelvienne par voie endovaginale est réalisée systématiquement et a pour objectif de déterminer :
  - la localisation de la grossesse : intra-utérine, cornuale ou tubaire ;
  - la présence, le nombre et la taille de(s) embryon(s) (ou à défaut la présence d'une vésicule vitelline), et une éventuelle activité cardiaque ;
  - la présence d'un éventuel épanchement péritonéal notamment dans le cul-de-sac de Douglas ;
  - une douleur au passage de la sonde.
- Dans une grossesse d'évolution normale, le sac gestationnel, formation anéchogène dans lequel se trouve la vésicule vitelline, entourée d'une couronne trophoblastique finement hyperéchogène (ce qui le différencie des pseudo-sacs qui correspondent à des caillots le plus souvent) est vu en échographie en position intra-utérine à partir de 5 SA. On peut le voir dès 2000 UI/L (et de manière certaine si > 3500 UI/L) d'hCG, dans sa structure rudimentaire. L'embryon avec une activité cardiaque sera visible environ 1 semaine plus tard.

1.6. Grandes lignes de la prise en charge initiale

- Il s'agit de s'orienter dans le diagnostic étiologique. Celui-ci va déterminer la conduite à tenir selon la **Figure 1**.

Figure 1. Arbre diagnostique devant des métrorragies / douleurs du 1er trimestre



- **En cas de GIU évolutive :**
  - réassurance avec attitude empathique ;
  - discuter la prescription de progestérone vaginale 200 mg matin et soir pour 1 mois, si progestérone basse ;
  - retour à domicile avec consignes adaptées (consultation si saignements abondants ou douleurs notamment) ;
  - pas de suivi particulier.
- **En cas de GIU arrêtée :**
  - informations claires sur la situation avec attitude empathique ;
  - explications des étiologies classiquement retrouvées (notamment aléa chromosomique) ;
  - discuter modalités de prise en charge (*cf.* Partie 2).

- **En cas de GIU d'évolutivité incertaine :**
  - informations claires sur la situation avec attitude empathique ;
  - explications des possibilités d'évolution (grossesse évolutive normale ou fausse-couche) et des risques relatifs ;
  - programmation d'une échographie pelvienne 1 semaine plus tard afin de s'assurer de l'évolution de manière formelle ;
  - retour à domicile avec consignes adaptées (consultation si saignements abondants ou douleurs notamment) dans l'intervalle ;
  - le suivi sera discuté en fonction de l'évolution.
- **En cas de GEU certaine :**
  - informations claires sur la situation avec attitude empathique ;
  - explications des facteurs de risques classiquement retrouvées ;
  - discuter modalités de prise en charge (*cf.* Partie 3).
- **En cas de grossesse de localisation indéterminée :**
  - informations claires sur la situation avec attitude empathique ;
  - explications des différentes possibilités d'évolution (grossesse évolutive normale ou fausse-couche) et des risques relatifs ;
  - programmation d'une visite à 48 h avec réalisation d'une nouvelle évaluation clinique, de la cinétique du taux de βhCG et de l'échographie pelvienne 1 semaine plus tard afin de s'assurer de l'évolution de manière formelle ;
  - retour à domicile avec consignes adaptées (consultation en URGENCE si saignements plus importants ou douleurs notamment) dans l'intervalle, hors situation de prise en charge en urgence.
  - le suivi sera discuté en fonction de l'évolution à 48 h :
    - orientation vers une GIU évolutive : Métrorragies faibles et non douloureuses, Doublement du taux de βhCG, Apparition d'un sac gestationnel intra-utérin (si βhCG > 1500 UI/L) ;
    - orientation vers une GIU non évolutive : Métrorragies abondantes avec caillots et débris et douleurs médianes, diminution significative du taux de βhCG, hématométrie à l'**échographie pelvienne** ;
    - orientation vers une GEU : Métrorragies d'abondance variable avec douleurs latéralisées, stagnation ou faible augmentation du taux de βhCG, vacuité utérine inchangée et/ou apparition d'une image latéro-utérine ou d'un épanchement pelvien ;
    - si la localisation est toujours indéterminée, possibilité de renouveler la même conduite à tenir 48 h plus tard.

À noter 2 situations très rares à garder en mémoire :

- **la grossesse môlaire** où l'on retrouve des signes sympathiques de grossesse (nausées notamment) intenses, un taux de βhCG élevé pour le terme théorique, une masse intra-utérine hétérogène « en flocon de neige » sans structure embryonnaire visible. Une prise en charge chirurgicale rapide avec aspiration sous contrôle échographique est organisée. La récupération de l'analyse anatomopathologique tout comme la surveillance de la négativation du taux de βhCG sont essentielles. Le risque majeur, outre la récidive, est l'évolution vers une môle invasive ou un choriocarcinome qui nécessitent une prise en charge spécialisée en urgence.
- **la grossesse hétérotopique** où l'on retrouve une grossesse intra-utérine et une grossesse ectopique concomitamment, sans préjuger de leur caractère évolutif (< 1/10000 en population générale ; < 1 % en AMP).

- Dans tous les cas, il convient de ne pas oublier de réaliser la prévention de l'allo-immunisation Rhésus par Immunoglobulines anti-D (Rhophylac®, 1 seule injection IV, quel que soit le terme, dans les 72 heures suivant le 1er épisode de métrorragies) si la patiente présente un Rhésus négatif.

A

2. La prise en charge des fausses-couches du 1er trimestre

2.1. Étiologies des fausses-couches

- La très grande majorité (70-80 %) des fausses-couches constituées et des grossesses arrêtées est due à une anomalie chromosomique (aneuploïdies +++), le plus souvent *de novo* (non présente sur les caryotypes parentaux), ne permettant pas à la grossesse d'aboutir à une naissance vivante. Le taux de FCS augmente très fortement avec l'âge des ovocytes (correspondant à l'âge maternel hors procédure de don d'ovocytes), pour atteindre environ 50 % après 42 ans.
- D'autres étiologies, à rechercher spécifiquement, en cas de répétition des fausses-couches (après 2 ou 3 épisodes), peuvent être en cause :
  - anomalies chromosomiques parentaux (notamment translocation équilibrée) ; discuter le DPI (diagnostic préimplantatoire) ou le DPN (diagnostic prénatal) si parent(s) le souhaite(nt) ;
  - pathologie de l'hémostase (plutôt après 10 SA) : syndrome des antiphospholipides, lupus avec anticoagulant circulant… ; cause accessible à un traitement antiagrégant / anticoagulant en fonction des cas ;
  - cause métabolique ou auto-immune (diabète non équilibré, thyroïdite avec TSH haute ou Ac TPO positif, contexte auto-immun) ; traitement spécialisé à discuter ;
  - **malformation utérine** (hypoplasie, cloison…) ou anomalie utérine endométriale (polypes, fibrome de type I-II).
- Dans la plupart des cas, le bilan étiologique sera considéré comme négatif ou peu contributif.

2.2. Grandes lignes de la prise en charge

- Dans tous les cas :
  - une attention particulière pour le vécu de l'événement sera tenue, tant dans le comportement empathique que dans la qualité des explications et des réponses apportées aux questions posées par la ou les parent(s) ;
  - l'évolution naturelle probable en cas d'expectative sera expliquée en fonction de chaque situation : grossesse arrêtée avec pas ou peu de métrorragies, sac gestationnel en cours d'expulsion (risques d'hémorragie majeurs durant cette phase), ou sac déjà expulsé ;
  - les différentes options de prise en charge médicale ou chirurgicale, les objectifs et les risques sont expliqués et la conduite à tenir est actée conjointement.

2.3. Expectative

- L'expectative correspondant à une abstention thérapeutique peut être proposée en cas de fausse-couche complète ou complétée lors de la consultation et non hémorragique.
- Une antalgie OMS 1 (paracétamol et phloroglucinol) est remise.
- Une consultation spécialisée de suivi est programmée.

2.4. Traitement médical

- Le traitement médical est indiqué en dehors de la FCP complète (grossesse arrêtée précoce, fausse couche incomplète), et des indications chirurgicales d'emblée.
- Il comporte un traitement :
  - analogue de la prostaglandine E1 (PGE1) : Misoprostol 400 mg par voie sublinguale ; en cas de non expulsion, renouveler la prise toutes les 3 heures, sans dépasser 3 prises sur 24 heures ;

- **antalgique +/- anti-inflammatoire**: Paracétamol 1 g x 3/24 h +/- Kétoprofène 50 mg x 3/24 h; des antalgiques de type OMS 2 peuvent être administrés si besoin;
- anti-émétique: Métoclopramide.

- La prise en charge se fait préférentiellement en hospitalisation en cas de:
  - LCC > 20 mm;
  - patiente mineure;
  - patiente isolée et/ou vivant à plus de 30 minutes d'un service d'urgence gynécologique;
  - patiente préférant rester en hospitalisation.
- Dans les autres cas, la prise en charge peut se faire à domicile.
- Dans tous les cas, une réévaluation avec une échographie pelvienne à 48 heures est organisée:
  - si expulsion complète, prévoir une consultation spécialisée à 6 semaines;
  - si expulsion incomplète, expectative avec contrôle échographique à 15 jours;
  - si échec, prise en charge chirurgicale ou de 2e prise de prostaglandines à discuter avec la patiente.

2.5. Traitement chirurgical

- Le traitement chirurgical consiste en une aspiration-curetage doux sous anesthésie générale ou loco-régionale (AG ou ALR). Bilan préopératoire: NFS, Groupe sanguin Rhésus, RAI. Mise en place d'une voie veineuse périphérique.
- Le traitement chirurgical d'emblée est réalisé en cas de:
  - fausse couche hémorragique et/ou patiente hyperalgique (EVA > 6);
  - grossesse multiple;
  - môle;
  - troubles de l'hémostase;
  - contre-indication au misoprostol: allergie, asthme sévère cortico-dépendant mal-équilibré.
- Dans les autres cas, le traitement chirurgical est organisé en situation d'échec du traitement médical.

A 3. La prise en charge d'une grossesse extra-utérine (GEU)

3.1. Épidémiologie des GEU

- La GEU correspond à la nidation de l'œuf en dehors de l'utérus. La localisation principale est tubaire (> 95 % des cas), notamment dans sa partie ampullaire. D'autres localisations plus rares comme le col, la corne ou l'abdomen existent.
- B Elle représente 1-2 % des grossesses, et 2 % de la mortalité maternelle. L'évolution naturelle de la GEU est le plus souvent la rupture tubaire par distension mécanique avec hémopéritoine et choc hémorragique, réalisant une urgence chirurgicale.
- Les facteurs de risque de GEU sont donc tous les facteurs altérant la motilité tubaire:
  - les antécédents d'**infections génitales hautes** (IGH): les salpingites notamment à *Chlamydiae trachomatis*;
  - toute autre cause d'altération tubaire et d'adhérences: antécédent de chirurgie pelvienne, endométriose, malformation tubaire;
  - le tabagisme actif;
  - la consommation élevée d'alcool;

- le transfert d'embryon (2-5 % des grossesses);
- l'âge maternel élevé:
- la contraception microprogestative et les dispositifs intra-utérins;
- une contraception définitive (ligature de trompe/anneau de Yoon ou ESSURE).

A

3.2. Grandes lignes de la prise en charge

La GEU est une urgence vitale. Il convient de toujours l'évoquer et de l'éliminer en présence de douleurs pelviennes et/ou de métrorragies du 1er trimestre, de douleurs pelviennes aiguës et/ou de collapsus chez une femme en période d'activité génitale. Les diagnostics différentiels, hors des autres causes de métrorragies du 1er trimestre détaillées dans ce chapitre, sont discutés dans le chapitre dédié à l'Item 40 (Algies pelviennes chez la femme).

- La démarche diagnostique ainsi que la prévention de l'allo-immunisation Rhésus sont détaillées dans la Partie 1.
- Dans tous les cas, il conviendra de:
  - fournir les informations et le soutien nécessaires à la patiente et à son ou sa conjoint.e;
  - discuter du type de contraception et de l'arrêt d'un éventuel tabagisme;
  - réaliser un prélèvement vaginal à la recherche d'une IST bactérienne;
  - prendre en charge une éventuelle anémie;
  - prévoir un suivi du taux de βhCG jusqu'à négativation.

B

3.3. Traitement chirurgical

- Le traitement chirurgical reste le traitement de référence de la GEU. Il consiste en une coelioscopie sous anesthésie générale (AG). Bilan préopératoire: NFS, Groupe sanguin Rhésus, RAI. Mise en place d'une voie veineuse périphérique et perfusion de soluté adapté.
- La chirurgie peut être:
  - conservatrice, avec salpingotomie, qui permet d'extraire le sac gestationnel et de réparer la trompe;
  - radicale, avec salpingectomie, correspondant à un retrait de la trompe en question.

A

- Le choix se fait en fonction de l'état tubaire, d'une éventuelle prise en charge en AMP et du choix de la patiente recueilli en amont de la chirurgie, après information des bénéfices et des risques notamment de salpingectomie, d'hypofertilité induite, de laparoconversion et de transfusion.
- Dans tous les cas, l'ensemble du matériel est retiré par aspiration, l'hémostase est effectuée, les adhérences sont levées. Un examen anatomopathologique est effectué sur le matériel.
- Le traitement chirurgical est à prévoir d'emblée et en urgence en cas de:
  - signe de choc (anomalies des constantes ou de la conscience);
  - défense à la palpation abdomino-pelvienne;
  - présence d'un hémopéritoine significatif à l'échographie;
  - patiente algique et/ou βhCG supérieur à 5 000 UI/L;
  - contre-indication (insuffisance respiratoire, trouble de la coagulation, perturbation du bilan hépatique et insuffisance rénale) ou refus du méthotrexate.

A

3.4. Traitement médical

- Dans les autres cas, un traitement médical peut être effectué. Il consiste en une injection de Méthotrexate (anti-néoplasique de type antifolinique) à la dose de 1 mg/kg, réalisée en ambulatoire.
- Il nécessite :
  - l'adhésion totale de la patiente : information complète et compréhension de la balance bénéfices-risques (efficacité de 80-90 % ; nécessité de réaliser une 2nd injection ou une coelioscopie en cas d'échec ; effets indésirables de type digestif) ;
  - la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique : NFP, TP, TCA, Transaminases, Clairance de la créatinine ;
  - la nécessité de consulter en urgence en cas de malaises, de douleurs pelviennes *de novo* (informer d'une sensibilité à J3) ;
  - une surveillance rapprochée du taux de βhCG.

Principales situations de départ en lien avec les items 24 (1ère partie) et 25 : « Principales complications de la grossesse ; Grossesse extra-utérine »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec les symptômes et signes cliniques	
111. Saignement génital pendant la grossesse	Une GEU et une FCS sont des diagnostics à évoquer en cas de saignement génital au 1er trimestre de grossesse. Une hémorragie aigüe peut être associée à ces situations, la profondeur de l'anémie étant un facteur de gravité et d'urgence.
60. Hémorragie aiguë	
217. Baisse de l'hémoglobine	
99. Douleur pelvienne	Une douleur pelvienne peut être associée aux métrorragies du 1er trimestre de grossesse, dans le cadre d'une GEU ou d'une FCS notamment.
En lien avec la démarche étiologique	
178. Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique	Un interrogatoire et un examen clinique rigoureux en particulier gynécologique permettent d'orienter la démarche diagnostique en cas de métrorragies / douleurs pelviennes du 1er trimestre, qui sera complétée grâce à quelques examens paracliniques orientés et bien choisis.
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale	L'échographie pelvienne par voie endovaginale est l'examen de référence en cas de métrorragies / douleurs pelviennes du 1er trimestre.
106. Masse pelvienne	Une masse pelvienne douloureuse (en échographie) peut correspondre à une GEU.
105. Découverte d'une malformation de l'appareil génital	Une situation de FCS à répétition peut aboutir au diagnostic d'une malformation utérine.
En lien avec la prise en charge	
249. Prescrire des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) 250. Prescrire des antalgiques	Un traitement antalgique, accompagné éventuellement d'une prescription d'AINS entre dans le cadre de la prise en charge thérapeutique en cas de métrorragies / douleurs pelviennes du 1er trimestre (GEU et FCS notamment).

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Les **saignements génitaux durant la grossesse** compliquent environ 20-25 % des grossesses au 1er trimestre et correspondent à une GIU évolutive (10-12 %), à une GIU non évolutive (grossesse arrêtée ou fausse couche) (10-12 %) ou à une GEU (1 %).
2. La **prévalence** des métrorragies du 1er trimestre **augmente avec l'âge**.
3. L'**orientation diagnostique** est déterminée par un examen clinique, avec interrogatoire, notamment gynécologique, un dosage quantitatif des βHCG et la réalisation systématique d'une échographie pelvienne.
4. Le **taux d'hCG** double en 48 h si la grossesse est évolutive.
5. L'**échographie pelvienne** permet de déterminer la localisation de la grossesse, la présence, le nombre et la taille de(s) embryon(s), et une éventuelle activité cardiaque, la présence d'un éventuel épanchement péritonéal, et une douleur au passage de la sonde.
6. Dans tous les cas, des **informations claires** sur la situation clinique (diagnostique et thérapeutique) doivent être fournies à la patiente, et ce avec une attitude empathique.
7. En cas de **grossesse de localisation indéterminée, une nouvelle évaluation est à prévoir à 48 h.**
8. La **prévention de l'allo-immunisation Rhésus** par Immunoglobulines anti-D doit être réalisée si la patiente présente un Rhésus négatif.
9. La très grande majorité (70-80 %) des fausses-couches constituées et des grossesses arrêtées est due à une **anomalie chromosomique (aneuploïdies +++)**, le plus souvent *de novo*.
10. En cas de **FCS à répétition**, un bilan étiologique est à proposer.
11. Les différentes options de prise en charge médicale ou chirurgicale d'une FCS ou d'une GEU, les objectifs et les risques sont expliqués et **la conduite à tenir est actée conjointement**.
12. Un **traitement antalgique** adapté est à prescrire en cas de douleur pelvienne.
13. Le traitement médical d'une FCS fait appel au **misoprostol**.
14. Le traitement médical d'une GEU fait appel au **méthotrexate**.
15. Le traitement chirurgical (sous AG ou ALR) consiste en une **aspiration en cas de FCS**, et en une **coelioscopie en cas de GEU**.

Chapitre 3

Anomalies du cycle menstruel. Métrorragies

Pr Sophie Catteau-Jonard, Dr Geoffroy Robin
Service de Gynécologie Médicale, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille

OBJECTIFS : N°35. Anomalies du cycle menstruel. Métrorragies

- Diagnostiquer une aménorrhée, une ménorragie, une métrorragie.
- Reconnaître et traiter un syndrome prémenstruel.
- Reconnaitre les situations d'urgence en cas de saignements utérins.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition du syndrome prémenstruel	
B	Éléments physiopathologiques	Physiopathologie du syndrome prémenstruel	
B	Étiologies	Connaître les situations physiologiques ou pathologiques pouvant favoriser la survenue ou l'aggravation d'un syndrome prémenstruel	
A	Définition	Définition du cycle menstruel normal *	
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les conséquences cliniques des troubles du cycle *	
A	Étiologies	Connaître les principales causes de métrorragies **	
A	Étiologies	Connaître les principales causes de ménorragies **	
B	Étiologies	Connaître les principales étiologies d'aménorrhée primaire *	
B	Étiologies	Connaître les principales étiologies d'aménorrhée secondaire *	
B	Étiologies	Connaître les principales étiologies de spanioménorrhée *	
B	Examens complémentaires	Connaître le bilan à réaliser pour le diagnostic des aménorrhées et des troubles du cycle *	
A	Examens complémentaires	Connaître le bilan à réaliser devant des saignements utérins (méno-métrorragies) **	
A	Identifier une urgence	Reconnaître les situations d'urgence en cas de saignements utérins **	Savoir évaluer les pertes sanguines

*Ne sera pas traité dans ce chapitre car traité dans le chapitre de l'item 42 (aménorrhée).
**Ne sera pas traité dans ce chapitre car traité dans le chapitre de l'item 43 (hémorragie génitale chez la femme).

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

1. Le syndrome prémenstruel

A 1.1. Définition du syndrome prémenstruel

- Le syndrome prémenstruel (SPM) représente la gêne fonctionnelle la plus fréquemment signalée par les femmes (30 à 40 %). Il s'agit d'un ensemble de manifestations bénignes pouvant intéresser de nombreux appareils, et dont le seul point commun est leur caractère cyclique, apparaissant dans les jours qui précèdent les règles pour disparaître au début ou au cours des menstruations.
- **Il existe classiquement trois principaux signes :**
  - **anomalie de l'examen clinique mammaire** : mastodynies isolées avec à l'examen clinique des seins pouvant être parfois réellement douloureux et tendus ;
  - signes abdomino-pelviens : ballonnement abdominal plus ou moins prononcé, correspondant à un phénomène de congestion pelvienne, toujours gênant, souvent associé à un trouble du transit avec parfois même une **prise de poids** transitoire de 3 à 4 kg maximum ;
  - signes neuro-psychiques : irritabilité, anxiété et syndrome dépressif dont l'intensité est le plus souvent modérée ; parfois même céphalées. À noter qu'il existe une forme psychiatrique de syndrome prémenstruel appelée syndrome dysphorique prémenstruel inclus dans la classification des troubles mentaux (DSM-IV). Il correspond à la survenue de signes, voire de syndromes psychiatriques cycliques invalidants, qui retentissent sur la qualité de vie et le bien-être des femmes.

B 1.2. Physiopathologie du syndrome prémenstruel

- Elle reste assez mal connue. L'hyper-œstrogénie relative (et parfois même absolue) serait l'élément fondateur du syndrome prémenstruel. Elle induit une hyperperméabilité capillaire qui favoriserait la constitution d'un œdème tissulaire interstitiel dans un certain nombre d'organes : au niveau des seins (mastodynies), au niveau du cerveau (céphalées, manifestations neuropsychologiques) et au niveau des viscères abdomino-pelviens (congestion pelvienne, troubles du transit…). D'autres mécanismes comme des perturbations de la transmission sérotoninergique peuvent survenir suite à cet état d'hyper-œstrogénie et participer également à la survenue des troubles neuropsychologiques.

1.3. Situations favorisant un syndrome prémenstruel

- **Les syndromes prémenstruels sont volontiers plus fréquents à certaines étapes de la vie génitale des femmes :**
  - au cours de l'adolescence et notamment lors des premiers cycles qui sont volontiers dysovulatoires ce qui peut favoriser un climat d'hyper-œstrogénie relative ;
  - et surtout au cours de la 1ère phase de la périménopause au cours de laquelle il existe un tableau d' « hyperstimulation endogène » des ovaires associant un raccourcissement des cycles, des règles plus abondantes voire hémorragiques chez certaines patientes et un climat d'hyperœstrogénie relative et même parfois absolue ;
  - une consommation excessive de caféine, nicotine, alcool, sucres rapides.

1.4. Traitement du syndrome prémenstruel

- On propose :
  - des mesures hygiénodiététiques avec réduction des excitants (caféine, nicotine, alcool) et remplacement des sucres rapides par des sucres lents ;
  - l'administration cyclique de progestérone micronisée ou des macroprogestatifs pour atténuer le climat d'hyper-œstrogénie relative administrés habituellement 10 jours/mois, soit typiquement du 16e au 25e jours du cycle ;

- s'il s'agit de mastodynies isolées cycliques, l'application locale quotidienne (directement sur les seins) de progestérone sous forme de gel (Progestogel®) peut se discuter ;
- des œstroprogestatifs pour limiter les fluctuations hormonales endogènes à l'origine du climat d'hyperœstrogénie relative sont également efficaces dans ce contexte. Il est possible d'administrer les comprimés actifs des pilules œstroprogestatives en continu (c'est-à-dire, sans arrêt entre les plaquettes et sans prise des comprimés placebo) ;
- des psychotropes en cas de trouble prémenstruel dysphorique.

Principales situations de départ en lien avec l'item 35 : « Anomalies du cycle menstruel. Métrorragies »

Seules les situations de départ correspondant au syndrome prémenstruel sont prises en compte dans ce tableau. Voir les chapitres des items 42 et 43 pour le reste.

Situation de départ	Descriptif
En lien avec le diagnostic clinique	
164. Anomalie de l'examen clinique mammaire	La présence d'un de ces éléments de façon cyclique, apparaissant dans les jours qui précèdent les règles pour disparaître au début ou au cours des menstruations, doit faire évoquer un syndrome prémenstruel.
57. Prise de poids	

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Le syndrome prémenstruel est fréquent : 30 à 40 % des femmes en période d'activité génitale.
2. Les trois principales composantes cliniques sont : des mastodynies, un ballonnement abdominal et des troubles de l'humeur.
3. Il existe une forme psychiatrique du syndrome prémenstruel : le trouble dysphorique prémenstruel.
4. Le diagnostic est clinique : apparition des symptômes de manière cyclique en période prémenstruelle.
5. Le traitement repose essentiellement sur des mesures hygiéno-diététiques, les progestatifs et les œstroprogestatifs (éventuellement administrés en continu).

CHAPITRE 4

Contr æption

Pr Geneviève Plu-Bureau
Unité de gynécologie médicale, Hôpital Port-Royal, AP-HP, Paris

OBJECTIFS : N°36. CONTRACEPTION

- Prescrire et expliquer une contraception (voir item 330).
- Discuter les diverses possibilités de prise en charge d'une grossesse non désirée.
- Connaître l'existence d'une législation sur la stérilisation.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître les différentes modalités de contraceptions existantes	
A	Définition	Connaître les différents types de contraception hormonales estro-progestatives, leur voie d'administration et leur classification	
A	Définition	Connaître les différents types de contraceptions hormonales progestatives, leurs voies d'administration	
A	Définition	Connaître les différents types de contraception d'urgence	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les mécanismes d'action de la contraception estro-progestative, progestative, d'urgence et intra-utérine	
A	Définition	Connaître les contraceptions barrières (et notamment le préservatif masculin) et naturelles	
A	Prise en charge	Connaître les contre-indications de la contraception estroprogestative, progestative, intra-utérine	
B	Prise en charge	Connaître les critères de choix en 1ère intention de la contraception estroprogestative	
B	Prise en charge	Connaître les éléments à explorer lors de l'entretien et de l'examen clinique avant la prescription d'une contraception hormonale et intra-utérine	
A	Suivi et/ou pronostic	Connaître la tolérance et les effets indésirables des différents contraceptifs hormonaux	
B	Prise en charge	Prescrire les examens complémentaires recommandés à l'initiation d'une contraception estroprogestative	
B	Prise en charge	Savoir prescrire les différentes contraceptions disponibles y compris la contraception d'urgence	
A	Suivi et/ou pronostic	Connaître les niveaux d'efficacité des différentes stratégies contraceptives et des contraceptions d'urgence (indice de Pearl)	
B	Prise en charge	Connaître et savoir expliciter à la patiente la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule	
B	Prise en charge	Être capable d'expliciter à la patiente les avantages et inconvénients des différentes contraceptions	

A	Suivi et/ou pronostic	Connaître les interactions potentielles médicamenteuses	
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les éléments de suivi (cliniques et biologiques) d'une contraception hormonale ou intra-utérine	
B	Prise en charge	Savoir prescrire une contraception chez les femmes à risque vasculaire	
B	Prise en charge	Connaître les modalités de prescription chez la jeune femme mineure	
A	Définition	Connaître les différents modes de stérilisation féminine et masculine et leur législation	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

- L'utilisation d'une contraception a pour but d'empêcher la survenue d'une grossesse non désirée pendant une période donnée et ce, de façon, efficace, acceptable, non nuisible à la santé et réversible, contrairement à la stérilisation qui est une méthode définitive.

A

1. Les différentes modalités de contraception existantes

- Il existe, à ce jour, différents types de contraceptions non définitives :
  - **hormonales :**
    - combinées associant un estrogène et un progestatif ;
    - progestative seule.
  - **non hormonales :**
    - par dispositif intra-utérin (DIU) ;
    - par différentes méthodes barrières (préservatif masculin ou féminin, diaphragme, cape cervicale) ;
    - toutes les autres méthodes dites « naturelles » (Ogino, températures, billings, symptothermie…) ne sont pas assez efficaces chez les femmes normalement fertiles.
  - **définitives :**
    - féminine (ligature tubaire) ;
    - masculine (vasectomie).

B

1.1. Les contraceptions estro-progestatives (COP)

1.1.1. Mécanismes d'action

- L'effet contraceptif de la COP agit par plusieurs mécanismes :
  - action antigonadotrope du composé progestatif principalement (amplifié par l'estrogène supprimant le pic ovulatoire de LH et inhibant la croissance folliculaire) ;
  - modification de la glaire cervicale, épaisse et moins abondante (composé progestatif) ;
  - atrophie de l'endomètre le rendant plus ou moins inapte à la nidation (composé progestatif).

A

1.1.2. Composition

- La COP comprend deux types de molécules :
  - un estrogène : ethinyl-estradiol [EE] ou l'estradiol ;
  - un progestatif classiquement séparé en **génération** :
    - 1ère : noréthistérone (n'est plus disponible depuis 2016) ;
    - 2e : lévonorgestrel ;
    - Entre 2e et 3e : norgestimate ;
    - 3e : gestodène, désogestrel ;
    - autres générations : drospirénone, acétate de cyprotérone, diénogest, acétate de nomégestrol, acétate de chlormadinone.
- L'équilibre estro-progestatif dépend de la dose et de la composition des deux hormones et induit des climats hormonaux très différents **(Tableau 1)**. Les différentes indications et effets secondaires découlent directement de cet équilibre. Plusieurs types de COP sont disponibles en fonction de la séquence d'administration des stéroïdes selon le jour du cycle. L'estrogène et le progestatif sont administrés conjointement à différentes doses. On parle alors de pilule combinée :
  - monophasique : la dose des deux composés est fixe tout au long du cycle ;
  - biphasique : deux séquences de dosages existent (plus forte posologie en 2e partie de plaquette) ;
  - triphasique : trois phases de dosages sont utilisées.
- Il existe plusieurs voies d'administration de la COP :
  - orale (pilule) ;
  - transdermique (patch) ;
  - vaginale (anneau).
- Ces deux dernières voies d'administration permettraient une meilleure observance, mais elles comportent les mêmes contre-indications métaboliques et vasculaires que la voie orale.
- La COP reste la contraception la plus utilisée de première intention chez la femme jeune sans aucun facteur de risque. Il est recommandé de prescrire en première intention une COP de 2e génération ou contenant du norgestimate par voie orale en raison du risque thromboembolique moins élevé qu'avec toutes les autres générations de COP et toutes les autres voies d'administration.

Tableau 1. CONTRACEPTIONS OESTRO-PROGESTATIVES DISPONIBLES EN FRANCE EN 2021

PILULES CONTENANT DE L'ETHINYL-ESTRADIOL		
Pilules contenant un progestatif de 1ère génération : Ces contraceptions ne sont plus commercialisées depuis 2016		
PILULES CONTENANT UN PROGESTATIF DE 2E GÉNÉRATION		
MinidrilR **Ludeal**R **Milevoni30/150**R **Optidril**R **Seasonique**R	Monophasique	EE 30 µg + Lévonorgestrel 150 µg Idem avec 7 jours placebo Prise en continu 84 cps actif + 7 cps de 10 µg d'EE
LeelooR **Lovaulo**R **Milevoni30/150** R **Lolistrel**R **Optilova**R	Monophasique	EE 20 µg + Lévonorgestrel 100 µg Idem avec 7 jours placebo
AdepalR **Pacilia**R	Biphasique	EE 30-40 µg + Lévonorgestrel 150-200 µg
TrinordiolR **Daily**R **Evanecia**R	Triphasique	EE 30-40 µg + Lévonorgestrel 50-75-125 µg

PILULES CONTENANT DU NORGESTIMATE		
Femi[NR] **Optikinzy**[NR] **Naravela**[NR]	Monophasique	EE 35 µg + Norgestimate 250 µg
Triafemi[NR]	Triphasique	EE 35 µg + Norgestimate 180-215-250 µg
PILULES CONTENANT UN PROGESTATIF DE 3E GÉNÉRATION		
Varnoline[NR] **Desobel Gé 30**[NR]	Monophasique	EE 30 µg + Désogestrel 150 µg
Varnoline continu [NR]	Monophasique	EE 30 µg + Désogestrel 150 µg (21 cps actifs + 7 cps placebo)
Carlin 30[NR] **Minulet**[NR]	Monophasique	EE 30 µg + Gestodène 75 µg
Carlin 20[NR] **Harmonet**[NR] **Meliane**[NR]	Monophasique	EE 20 µg + Gestodène 75 µg
Mercilon[NR] **Desobel Gé 20**[NR]	Monophasique	EE 20 µg + Désogestrel 150 µg
Melodia[NR] **Minesse**[NR]	Monophasique	EE 15 µg + Gestodène 60 µg prise continue : 24 cps actifs + 4 cps placebo
Perleane[NR]	Triphasique	EE 30-40 µg + Gestodène 50-70-100 µg
PILULES CONTENANT UN PROGESTATIF D'AUTRES GÉNÉRATIONS		
Belara[NR] **Belara continu**[NR]	Monophasique	EE 30 µg + Chlormadinone 2 mg Idem avec 7 cps placebo
Diane[NR] **Evepar**[NR] **Minerva**[NR]	Monophasique*	EE 35 µg + Acétate de cyprotérone 2 mg
Jasmine[NR] **Convuline**[NR] **Drospibel 30**[NR]	Monophasique	EE 30 µg + Drospirénone 3 mg Idem avec 7 jours placebo
Jasminelle[NR] **Belanette**[NR] **Izeane**[NR] **Espizene**[NR] **Drospibel 20**[NR]	Monophasique	EE 20 µg + Drospirénone 3 mg
Jasminelle Continu[NR]	Monophasique	EE 20 µg + Drospirénone 3 mg prise continue : 21 cps actifs + 7 cps placebo
Yaz[NR]	Monophasique	EE 20 µg + Drospirénone 3 mg prise continue : 24 cps actifs + 4 cps placebo
Misolfa[NR] **Oedien**[NR]	Monophasique	EE 30 µg + Dienogest 2 mg
* AMM en contraception dans plusieurs pays européens mais pas en France		
Pilules contenant de l'estradiol		
Qlaira [NR]	Quadraphasique	prise continue : 26 cps actifs + 2 placebo 2 cps : 3 mg de valérate d'estradiol (VE) 5 cps : 2 mg de VE + 2 mg de diénogest 17 cps 2 mg de VE et 3 mg de diénogest 2 cps 1 mg de VE
Zoely [NR]	Monophasique	prise continue : 24 cps actifs + 4 placebo 1,5 mg estradiol + 2,5 mg acétate de nomégestrol

CONTRACEPTIFS OP PAR VOIE NON ORALE		
Evra[NR]	Patch	1 patch à changer tous les 7 jours 3 semaines/4 EE 600 µg (33 µg/24 h) + Norelgestromine 6 mg (200 µg/24 h)
Nuvaring[NR] **Et génériques**	Anneau vaginal	1 anneau 3 semaines /4 EE 2,7 mg (15 µg/24 h) + Etonogestrel 11,7 mg (120 µg/24 h)
NR : Non remboursées		

1.1.3. Les contre-indications

- Elles sont :
  - d'ordre **carcinologique** (tumeurs malignes du sein ou de l'utérus (endomètre)) ;
  - **métaboliques** (dyslipidémie, diabète mal équilibré ou compliqué) ;
  - **vasculaires** (**thrombophilie biologique**, antécédents personnels ou familiaux d'évènement thromboemboliques veineux, d'affections cardio-vasculaires artérielles [IDM, AVC ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs], **hypertension artérielle**, migraine avec aura, tabagisme important, âge > 35-40 ans associé à d'autres facteurs de risque vasculaire) ;
  - **hépatiques et biliaires** (antécédent de lithiase) ;
  - **hormonales** (pathologies hormonodépendantes systémiques, lupus par exemple).

1.1.4. Les effets indésirables (majeurs ou mineurs)

- **Ils sont essentiellement d'ordre vasculaire et métabolique, car la COP est à l'origine :**
  - **d'une augmentation du risque thromboembolique veineux** en raison des modifications de l'hémostase induites pharmacologiquement par les stéroïdes contenus dans les COP et dépendant du climat hormonal de chaque pilule. Ce risque existe avec **TOUTES LES COP**. Ce sont les pilules combinées de 2e génération contenant du lévonorgestrel et celles contenant du norgestimate qui sont le moins à risque comparativement aux COP contenant des progestatifs de 3e génération, de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone. Le risque thromboembolique existe même avec les pilules de 2e génération. Il est de l'ordre de 4 comparativement aux femmes non utilisatrices. Le patch ou l'anneau contraceptif est à même niveau de risque que les COP contenant un progestatif de 3e génération ou d'autres générations.
  - **d'une augmentation du risque artériel** (risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral) principalement chez les femmes à risque artériel car la COP modifie certains métabolismes et a une action synergique dans certaines situations cliniques comme suit :
    - **métabolisme glucidique** par diminution de la tolérance au glucose entraînant un certain degré d'insulinorésistance ;
    - **métabolisme lipidique** : dépendant du climat hormonal de la COP avec augmentation des triglycérides, du cholestérol total et du HDL cholestérol ;
    - apparition d'une **hypertension artérielle** chez environ 5 % des femmes probablement en relation avec des modifications de l'angiotensinogène ;
    - **tabac** : ce risque artériel est majoré chez les femmes qui fument sans que la quantité de tabac ne soit clairement déterminée. Le risque est proportionnel à la quantité de tabac ;
    - **migraine** : avec un effet synergique de la COP très significatif chez les femmes souffrant de **migraines avec aura ;**
    - **antécédents familiaux au 1er degré chez des apparentés jeunes (moins de 50 ans et/ou père moins de 55 ans, mère moins de 65 ans) :** action synergique de la COP ;
  - **Obésité ou surpoids :** action synergique de la COP ;
  - **âge > 35 ans :** action synergique de la COP si existence d'autres facteurs de risque vasculaire.

- Le **Tableau 2** résume les situations cliniques à risque vasculaire autorisant ou contre-indiquant l'utilisation d'une COP.
- D'autres effets indésirables mineurs peuvent survenir telles que les **troubles du cycle** (plus fréquents en début de prise), les troubles digestifs **(nausées, vomissements)**, les mastodynies, les **céphalées**, les troubles de l'humeur, de **la libido**, les troubles cutanés. Ces effets secondaires dépendent du climat hormonal de la COP et de chaque femme (grande variabilité inter-individu).
- Les COP sont associées très probablement à une très discrète augmentation du risque de cancer du sein ainsi que du col de l'utérus (chez les femmes HPV+). Ces effets indésirables sont largement contrebalancés par d'autres effets bénéfiques carcinologiques (ovarien, endomètre...). Notons aussi une augmentation du risque de lithiase biliaire.

Tableau 2. UTILISATION D'UNE CONTRACEPTION ESTROPROGESTATIVE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE D'UN OU PLUSIEURS FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE

Facteur de risque artériel	Utilisation d'une contraception estroprogestative
Âge > 35 ans	Oui en l'absence d'autre FdRV
Surpoids – obésité	Oui en l'absence d'autre FdRV
Tabac > 15 cig/jour	Oui en l'absence d'autre FdRV
Migraine simple	Oui en l'absence d'autre FdRV
Diabète de type II	Oui en l'absence d'autre FdRV mais en seconde intention (1er choix Contraception microprogestative ou DIU cuivre)
Dyslipidémie contrôlée	Oui en l'absence d'autre FdRV
Dyslipidémie contrôlée mais survenant lors de l'utilisation d'une contraception combinée	Contre-indication relative si dyslipidémie survenue avec CHC
Diabète insulino-dépendant	Contre-indication si délai diabète > 20 ans ou si complications vasculaires
Antécédents familiaux 1er degré IDM ou AVC avant 55 ans (Homme) ou 65 ans (Femme)	Contre-indication
Hypertension artérielle	Contre-indication
Dyslipidémie non contrôlée	Contre-indication
Migraine avec aura	Contre-indication
Facteurs de risque veineux	
Âge > 35 ans	Possible si pas d'autres FDRV
Surpoids – obésité	Possible si pas d'autres FDRV
Thrombophilie biologique connue	Contre-indication
Antécédents familiaux au 1er degré de MVTE avant 50 ans	Contre-indication

FDRV = Facteurs de risque vasculaire

B

1.1.5. Les effets bénéfiques

- Les effets bénéfiques suivants doivent être pris en compte :
  - diminution du risque de cancer de l'ovaire (environ 50 %, durée dépendante, d'où la non contre-indication de la COP chez les femmes BRCA1 ou BRCA2) ;
  - diminution du risque de cancer de l'endomètre ;
  - diminution du risque de cancer du côlon ;
  - amélioration des dysménorrhées, des ménorragies fonctionnelles et de l'**acné** (quel que soit le type de COP).

1.2. Les contraceptions progestatives (CP)

- La molécule progestative est utilisée à faible dose. Cette contraception est aussi appelée contraception microprogestative.

1.2.1. *Mécanismes d'action*

- L'effet contraceptif des progestatifs à faibles doses agit par plusieurs mécanismes :
  - principalement par modification de la glaire cervicale (épaisse et donc impropre au passage des spermatozoïdes) d'où l'importance d'une utilisation en continu ;
  - par possible atrophie de l'endomètre, inapte à la nidation ;
  - par diminution de la mobilité tubaire ;
  - et pour le désogestrel et la drospirénone par une action antigonadotrope, variable selon les femmes.
- A Ces petites doses de progestatif délivrées **en continu,** ou avec une pause de 4 jours pour la seule drospirénone, peuvent être utilisées selon plusieurs voies d'administration :
  - **voie orale :** leur action contraceptive est essentiellement périphérique. Trois pilules sont actuellement commercialisées en France **(Tableau 3)**. Dénué d'effets secondaires métaboliques et vasculaires, il s'agit de l'une des méthodes contraceptives de premier choix pour les femmes ayant des contre-indications métaboliques et vasculaires, en post-partum immédiat ou lors de l'allaitement.
  - **voie sous-cutanée :** l'implant contraceptif délivre quotidiennement de faibles doses d'étonogestrel à des taux plasmatiques proches de ceux des microprogestatifs. Il est posé sous la peau à la face interne du bras non dominant après une anesthésie locale. Sa durée d'action est de 3 ans. Son avantage majeur est une observance parfaite.
  - **voie intra-utérine :** le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel entraîne une atrophie de l'endomètre et un épaississement de la glaire cervicale. Sa durée d'utilisation est de 5 ans pour la forme classique et de 3 ans pour la taille plus petite. Il est spécialement indiqué en cas de dysménorrhées, ménorragies fonctionnelles et d'adénomyose.
- Il existe une contraception progestative utilisant de plus fortes doses, délivrée par voie intra-musculaire, peu utilisée en France car elle augmente le risque thromboembolique veineux.

Tableau 3. CONTRACEPTIONS PROGESTATIVES DISPONIBLES EN FRANCE EN 2021 EN FONCTION DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

Voie d'administration	DCI	Marque	Dose
Orale	Lévonorgestrel	Microval	cp 0,030 mg
	Désogestrel	Cérazette Antigone Desopop Clareal Gé Elfasette Optimizette	cp 0,075 mg
	Drospirénone	Slinda	cp à 4 mg
Implant sous-cutané	Etonogestrel	Nexplanon	Taux de libération : 25 à 70 µg/24 h (variable selon le délai depuis la pose)
Dispositif intra-utérin	Lévonorgestrel	Mirena Kyleena Jaydess	Taux de libération : 20 µg/24 h Taux de libération : 10 µg/24 h Taux de libération : 6 µg/24 h
Intra-musculaire	Acétate de médroxyprogestérone	Depo-Provera	150 mg/3 mois

1.2.2. Les contre-indications

- **Les contre-indications absolues sont :**
  - les pathologies hépatiques évolutives ;
  - le cancer du sein ;
  - les accidents thromboemboliques veineux évolutifs ;
  - les saignements inexpliqués ;
  - les pathologies hormonodépendantes vis-à-vis de la progestérone (méningiome…).
- **La prescription doit être prudente en cas de :**
  - kystes fonctionnels à répétition ;
  - antécédent de grossesse extra-utérine.

1.2.3. Les effets indésirables

- Les effets indésirables principaux sont les **troubles du cycle** menstruel, spottings ou aménorrhée. Ils favorisent les dystrophies ovariennes responsables d'un climat d'hyperestrogénie relative favorisant ainsi l'apparition de mastodynies, de kystes fonctionnels ovariens, ou de signes d'hyper-androgénie tels que l'**acné** ou **l'hirsutisme**. Enfin, leur impact sur la mobilité tubaire induirait une augmentation du risque de grossesse extra-utérine.

1.3. Les contraceptions mécaniques

1.3.1. Le DIU au cuivre

1.3.1.1. Mécanismes d'action

- Le mode d'action est multiple :
  - réaction inflammatoire endométriale du fait de la présence de cuivre ;
  - et probable toxicité directe des spermatozoïdes.
- Il existe différents modèles de DIU au cuivre adaptés aux différentes conditions anatomiques (taille de l'utérus). Indiqué en première intention chez la femme multipare dont la vie sexuelle est stable, il est possible de le prescrire chez la femme nullipare sous certaines conditions (vérification et information des risques infectieux, utilisation d'un DIU de petite taille (short ou mini), après explication des risques potentiels et de la possibilité de mauvaise tolérance (**douleurs** et saignements principalement)). La pose du DIU est recommandée en période de règles ou juste après. Le retrait peut se faire à n'importe quel moment du cycle. La durée habituelle d'action des DIU au cuivre est de 5 ans.

1.3.1.2. Les contre-indications

- **Les contre-indications à la pose d'un DIU** sont :
  - grossesse en cours et désirée ;
  - cervicite purulente ou infection génitale haute en cours ;
  - infection puerpérale en cours ;
  - immédiatement après un avortement septique ;
  - tuberculose pelvienne avérée ;
  - saignements vaginaux inexpliqués ;
  - maladie trophoblastique gestationnelle maligne ;
  - toute anomalies de la cavité utérine congénitale (malformations) ou acquise (myomes utérins inclus) entraînant une déformation de la cavité endométriale incompatible avec l'insertion d'un DIU ;
  - les traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes au long cours (DIU au cuivre) contre-indication relative, discutée par certains auteurs ;

- les pathologies à risque d'endocardite ;
- la maladie de Wilson (DIU cuivre).

1.3.1.3. Les complications graves

- Les complications graves sont l'expulsion spontanée, la perforation (la pose a été souvent douloureuse), la survenue d'une infection génitale.

1.3.1.4. Les effets indésirables sont les métrorragies, les douleurs pelviennes

- **Concernant le DIU au Lévonorgestrel,** les complications ou effets indésirables associent celles des microprogestatifs par voie orale et celles du DIU au cuivre.

1.3.2. Les méthodes barrières et les méthodes naturelles

- Il s'agit du préservatif masculin ou féminin, des spermicides, du diaphragme et de la cape cervicale dont l'efficacité est nettement moindre que les méthodes précédemment décrites. Les préservatifs (féminins ou masculins) sont la seule méthode pour prévenir les IST et sont souvent associés à une autre méthode contraceptive.
- Les différentes méthodes naturelles consistent à repérer l'ovulation. Il s'agit de la méthode Ogino, des températures, billings, symptothermie…

1.4. Les contraceptions d'urgence

- Il s'agit d'une méthode de contraception d'exception. Il existe plusieurs possibilités selon le délai depuis le rapport sexuel à risque :
  - administration de fortes doses de Lévonorgestrel (1,5 mg) en prise unique le plus rapidement possible dans les 72 heures après le rapport potentiellement fécondant. Cette méthode est en vente libre et gratuite pour les mineures. Il n'existe aucune contre-indication pour cette méthode ;
  - administration d'acétate d'Ulipristal (30 mg) en une prise unique. Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale. Son efficacité semble supérieure plus de 72 heures après le rapport fécondant et s'étend jusqu'à 120 heures.
  - pose d'un DIU jusqu'à 5 jours après un rapport non protégé. Cette contraception d'urgence nécessite une prescription médicale.

B

1.4.1. Mécanismes d'action

- **Le mécanisme d'action est variable selon la méthode :**
  - méthode utilisant du lévonorgestrel :
    - interférence avec le pic de LH et inhibition de l'ovulation uniquement si prescrit en phase préovulatoire ;
    - diffère ou inhibe la croissance folliculaire.
  - méthode utilisant de l'acétate d'ulipristal :
    - inhibition de la croissance folliculaire en première partie de cycle ;
    - retard ou inhibition du pic de LH ;
    - retard de la rupture folliculaire 3 à 5 jours après la prise même après le pic de LH.
  - méthode utilisant un DIU au cuivre :
    - effet toxique direct du cuivre sur les gamètes ;
    - action inflammatoire sur l'endomètre rendu impropre à la nidation.

A

1.5. Les contraceptions définitives « stérilisation »

- La stérilisation, qu'elle concerne l'homme ou la femme, est encadrée par des textes juridiques (**Tableau 4**).
  - **chez la femme**, une seule technique est disponible en France. Il s'agit de la méthode cœlioscopique par pose de clip ou d'anneau tubaire, section ligature des trompes ;

– **chez l'homme**, une vasectomie bilatérale peut être proposée. Il s'agit de la ligature section des canaux déférents. L'efficacité n'est pas immédiate (90 jours après le geste).

Tableau 4. LÉGISLATION CONTRACEPTION DÉFINITIVE (STÉRILISATION)
Législation : Loi N° 2001-588 du 4 Juillet 2001- art 26 JORF 7 juillet 2001 Article L1111-4code de la Santé Publique, Modifié par Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005- art3 JORF 23 avril 2005 rectificatif JORF 20 mai 2005
• Femmes majeures • 1ère consultation : demande motivée et délivrance par le médecin des informations des différentes techniques : dossier d'information écrit et attestation de consultation médicale • Délai de réflexion de 4 mois obligatoire • 2e consultation préalable à l'intervention : confirmation par écrit de son consentement éclairé • Patiente sous tutelle ou curatelle → décision soumise au juge des tutelles après avoir entendu le représentant légal • Lieu de l'intervention : établissement de santé (hôpital ou clinique)

A

2. Efficacité des différentes contraceptions

- L'efficacité d'une méthode contraceptive se mesure par **l'indice de Pearl** qui correspond au rapport du nombre de grossesses non désirées pour 100 femmes après 12 mois d'utilisation. Elle est estimée soit en utilisation parfaite (résultats des essais) ou en utilisation courante (« vraie vie » avec ses **risques d'oublis** ou de malabsorption : troubles digestifs …).
- **Le Tableau 5** résume l'efficacité des différentes contraceptions (données OMS 2009). Les contraceptions de longue durée dites « LARC » (Implant ou DIU) sont les plus efficaces. Toutes les autres contraceptions hormonales semblent avoir une efficacité comparable.

Tableau 5. EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTES CONTRACEPTIONS (ADAPTÉ DE L'OMS 2009)

Méthodes	Pourcentage de femmes concernées par une grossesse non intentionnelle dans la première année d'utilisation de la contraception	
	Emploi typique	Utilisation parfaite
Pilule combinée par voie orale, patch ou anneau Pilule microprogestative	8	0,3
Implant progestatif	0,05	0,05
Progestatif injectable	3	0,3
DIU cuivre	0,8	0,6
DIU-LNG	0,1	0,1
Préservatif masculin Préservatif féminin	15 21	2 5
Diaphragme - Cape	16	6
Spermicides	29	18
Éponge contraceptive • Nullipares • Uni ou multipares	 16 32	 9 20
Retrait	27	4
Stérilisation féminine Stérilisation masculine	0,5 0,15	0,5 0,10

Source : Trussell J et al Contraceptive technology : nineteenth revised edition New-York 2007, HAS.

B

3. Mise en place de la contraception

- Avant toute prescription, il convient d'identifier l'existence de contre-indications, d'expliquer les avantages et effets indésirables potentiels de la contraception, d'informer la patiente sur les infections sexuellement transmissibles, la sexualité, la grossesse et l'importance du dépistage gynécologique et **mammaire**. L'efficacité des différentes méthodes disponibles devra être rappelée (**Tableau 5**). Les contraceptions dites de longue durée d'action (LARC) regroupant les DIU et l'implant font l'objet de nombreuses publications et doivent être proposées particulièrement chez les femmes à risque de grossesses non désirées.

3.1. Interrogatoire

- Il précise :
  - les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein, d'épisodes thromboemboliques veineux ou artériels, **hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, obésité, migraine avec ou sans aura, âge** ;
  - les antécédents gynéco-obstétricaux : âge des premières règles, **troubles du cycle**, mastodynies, dysménorrhées, épisodes infectieux, grossesse extra-utérine ;
  - la prise de médicaments notamment inducteurs enzymatiques :

A

    - soit fortement inducteur tels que :
      - antiépileptiques (phénobarbital, primidone, phenytoines, carbamazepine, felbamate, topiramate (dose > 200 mg/jour), rufinadine, oxcarbazepine, primidone) ;
      - antirétroviraux (efavirenz, etravirine, lopinavir, nelfinavir, neviparine, ritonavir) ;
      - certains antibiotiques (rifampicine) ;
      - antidépresseur (millepertuis) ;
      - vasodilatateur (bosentan).
    - soit faiblement inducteur tels que :
      - antifongique (griseofulvine) ;
      - psychostimulant (modafinil) ;
      - sédatif (méprobamate) ;
      - antiémétique (aprépitant).

Attention au cas particulier de la lamotrigine. Les COP accélèrent le métabolisme de cet antiépileptique et peut aboutir à une diminution de sa concentration plasmatique entraînant une recrudescence des crises d'épilepsie.

3.2. L'examen clinique

- Il doit être général, **pelvien** (non obligatoire notamment chez les jeunes filles lors des premières consultations) et **mammaire** (palpation, recherche d'un **écoulement**).
- Prise de pression artérielle et calcul de l'IMC (**poids** et taille).

B

3.3. Les examens complémentaires

- Ils comprennent :
  - **un bilan métabolique (cholestérol total, triglycérides, glycémie à jeun)** en cas de prescription d'une COP. S'il existe des antécédents familiaux de dyslipidémie ou d'accidents artériels, ce bilan doit être réalisé avant la première utilisation, puis après trois mois d'utilisation d'une COP. Sans antécédent familial, le deuxième bilan suffit ;

- **un bilan de thrombophilie** si contexte familial de pathologie thrombo-embolique veineuse chez un apparenté de 1er degré avant 50 ans ;
- **un frottis cervico-vaginal** (à effectuer tous les 3 ans) après l'âge de 25 ans (selon les recommandations).

3.4. Initiation

- Idéalement débutée le 1er jour des règles, un délai jusqu'au 5e jour est acceptable, au-delà (méthode *quick start*) l'efficacité contraceptive n'étant pas immédiate, les rapports doivent être protégés pendant au moins 7 jours.

3.5. Choix contraceptif

- La prescription de la première contraception dépend des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique détaillés ci-dessus. La femme aura un large choix contraceptif s'il n'existe aucune pathologie personnelle, aucun antécédent familial métabolique, vasculaire, carcinologique, aucune prise médicamenteuse pouvant interférer avec certaines stratégies contraceptives, aucun facteur de risque vasculaire, aucune conduite à risque d'IST.
- Le rôle du prescripteur est alors de détailler les différentes stratégies contraceptives disponibles. La contraception sera d'autant plus efficace qu'elle est choisie par la femme. La notion de remboursement est un élément à prendre en compte. Elle peut donc décider en accord avec le prescripteur la stratégie contraceptive la plus adaptée à son mode de vie.

Si la patiente choisit une contraception estroprogestative, les recommandations sont de prescrire une contraception dite de 2e génération (contenant EE et Lévonorgestrel) ou du norgestimate (EE + norgestimate) compte tenu du moindre risque vasculaire comparativement aux contraceptions combinées.

- Un premier choix contraceptif doit s'évaluer quelques mois après son initiation. En fonction de la **tolérance gynécologique (pelvienne et mammaire)**, de la **compliance** et des éventuels effets secondaires, une adaptation sera proposée. L'évaluation régulière de l'option initialement choisie permet d'en optimiser la balance bénéfice/risque.

B

4. Évaluation - surveillance - suivi de la contraception

- Une consultation après 3 mois puis tous les ans est indiquée. Elle permet la vérification de l'observance et de la bonne tolérance clinique de la contraception et de l'absence d'un nouvel évènement personnel ou familial pouvant laisser apparaître une contre-indication. Elle permet en outre la réalisation d'un **examen clinique mammaire** indispensable dans ce contexte, la **prise de la pression artérielle** et la vérification de la **stabilité du poids**.
- **La surveillance biologique doit être la suivante** :

a. chez une femme de moins de 35 ans et en l'absence de facteurs de risque personnels ou familiaux, le premier bilan doit être réalisé 3 mois après la mise en route de la COP. Il comprend nécessairement la mesure à jeûn de **la glycémie, du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques.** Il doit être renouvelé tous les 5 ans en l'absence de faits nouveaux.

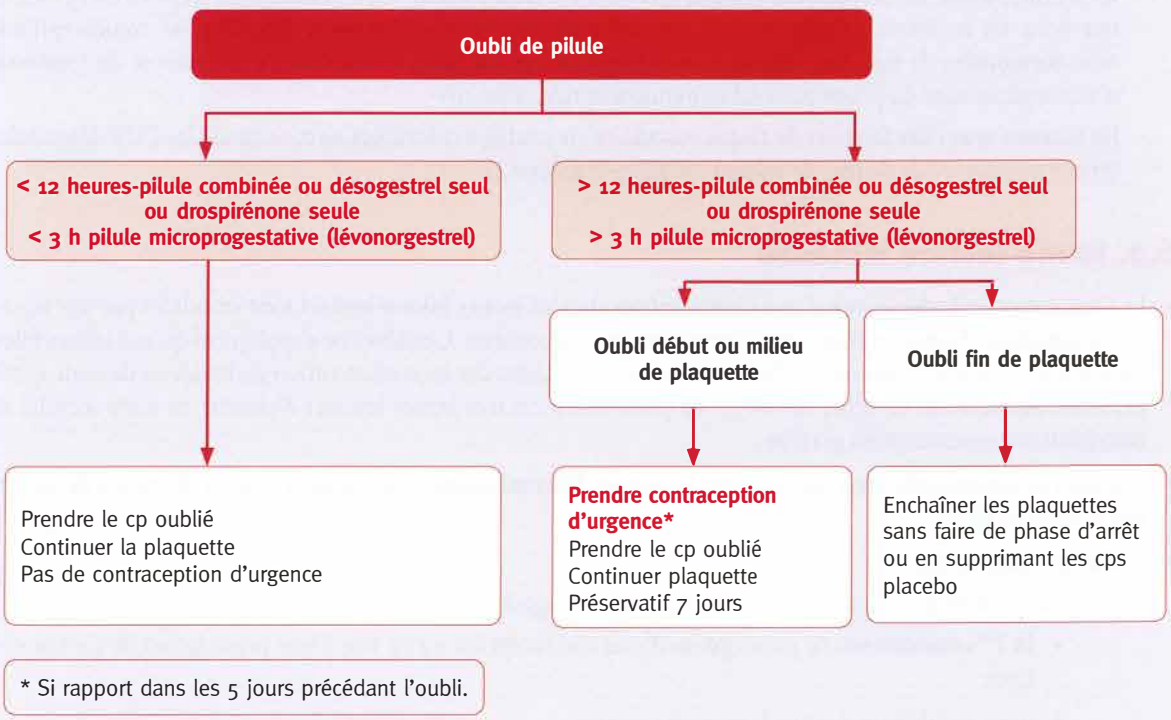
b. chez une femme de plus de 35 ans et/ ou ayant des facteurs de risque personnels ou familiaux, le bilan ci-dessus doit être réalisé avant l'utilisation de la COP.

B

5. Conduite à tenir en cas d'oubli ou de décalage de la prise de pilule

- Le risque dépend du type de contraception utilisé (COP ou microprogestative), de l'existence ou non de rapports sexuels dans les jours précédant ou suivant l'oubli mais aussi du moment de la plaquette auquel est survenu l'oubli. L'utilisation d'une méthode de rattrapage, c'est-à-dire le recours à la contraception d'urgence, est indiquée par précaution en cas de rapport sexuel dans les 5 jours précédant l'oubli ou en en cas d'oubli de deux comprimés. Le lévonorgestrel est à préférer dans ce contexte (l'antiprogestatif ulipristal pouvant antagoniser l'efficacité du progestatif de la pilule) (**Figure 1**).

Figure 1. Conduite à tenir en cas d'oubli(s) de pilule



Conduite à tenir en cas de changement de contraception

- En cas de changement d'une pilule combinée pour une contraception progestative, cette dernière doit être initiée dès le jour suivant la dernière prise de pilule active.
- En cas de changement d'une contraception progestative (voie orale ou implant) pour une pilule combinée, la COP doit être débutée le premier jour des règles. En cas d'absence de règles lors du changement, utiliser une contraception mécanique par préservatif pendant 7 jours.
- En cas de changement d'une méthode non hormonale (DIU au cuivre) pour une contraception hormonale, la procédure suit la règle générale de début de la contraception hormonale : la patiente devra débuter sa contraception dans les 5 jours suivant le début des règles. Sinon, elle devra utiliser des précautions contraceptives supplémentaires durant les 7 jours suivants.

6. Les situations particulières

6.1. Femmes à risque vasculaire

- Il faut distinguer différentes situations cliniques :
  - **les femmes ayant eu un accident vasculaire veineux et/ou les femmes porteuses d'une thrombophilie biologique :** les contraceptions estroprogestatives sont toutes contre-indiquées quelle que soit la voie d'administration. Deux stratégies contraceptives sont possibles : les contraceptions progestatives seules (en dehors de la contraception par voie intra-musculaire) sont autorisées car elles ne modifient pas la coagulation ; et les DIU au cuivre ou délivrant de petites doses de lévonorgestrel. Les contraceptions barrières sont bien sûr possibles mais leur efficacité contraceptive est moindre ;
  - **les femmes ayant eu un accident artériel (IDM, AVC ischémique) :** La stratégie contraceptive est la même que pour les accidents veineux mais il est préférable d'utiliser en première intention les contraceptions non hormonales. Il faut par ailleurs savoir proposer en fonction de l'âge de la patiente et du contexte d'accomplissement du projet parental une contraception définitive ;
  - **les femmes ayant des facteurs de risque vasculaire :** la stratégie contraceptive concernant les COP dépend du type et du nombre de facteur de risque vasculaire **(Tableau 2)**.

6.2. Jeune femme mineure

- La prescription et la délivrance d'une contraception chez les jeunes filles mineures sont encadrées par une législation spécifique. Certaines étapes sont à respecter dans ce contexte. Certaines ne s'appliquent qu'aux jeunes filles mineures d'au moins 15 ans qui souhaitent effectuer cette démarche sans intervention parentale ou de toute autre personne adulte ayant autorité. Le but est de permettre à ces très jeunes femmes d'obtenir en toute sécurité et discrétion une contraception gratuite.
- **L'accès à la contraception est facilité pour les jeunes filles mineures d'au moins 15 ans et de moins de 18 ans par la mise en place :**
  - **du tiers payant pour :**
    - **les consultations** réalisées par un médecin ou une sage-femme :
      - **la 1ère consultation** de prescription d'une contraception ou en vue d'une prescription de contraception ;
      - une consultation de suivi la première année ;
      - une consultation par an ainsi que,
    - **les actes** donnant lieu à la pose, au changement ou au retrait d'un contraceptif ;
    - **certains examens biologiques** nécessaires à la prescription ou au bon suivi de la contraception **(glycémie à jeun, cholestérol total et triglycérides)** au maximum une fois par an si le praticien le juge nécessaire (selon les recommandations, voir fiche « sans pathologie ») ;
    - **la délivrance des contraceptifs** remboursables (spécialités pharmaceutiques et dispositifs médicaux) sur prescription médicale.
  - **du secret sur l'ensemble du parcours contraceptif** (ni obligatoire ni automatique). La notion de secret ne dispense pas la jeune fille mineure de communiquer son identité et son âge, et de vous présenter sa carte Vitale ou son attestation de droits lors de la délivrance d'un contraceptif :
    - si la jeune fille est dans l'impossibilité de présenter sa Carte Vitale ou son attestation de droits, la procédure exceptionnelle d'anonymat peut également être mise en place.

- **de la délivrance gratuite des contraceptifs remboursables pour :**
  - toutes les jeunes filles mineures âgées d'au moins 15 ans ;
  - en possession d'une prescription médicale pour le contraceptif avec mention « contraception mineure » ;
  - le contraceptif est délivré en tiers payant et en toute confidentialité, avec le dispositif de facturation spécifique à la contraception des mineures ;
  - si la jeune fille souhaite bénéficier du secret : utilisation d'un NIR anonyme lors de la facturation assurant l'absence de visibilité sur le relevé de remboursement de l'Assurance Maladie (décompte papier ou compte Ameli) ;
  - afin d'assurer la gratuité du contraceptif, le pharmacien doit utiliser systématiquement le code exonération **EXO 3**, impliquant aucun frais pour la jeune fille.

Après avoir évalué le terrain et les contre-indications éventuelles, le choix de la contraception doit être celui de la patiente afin d'obtenir la meilleure observance possible.
Une évaluation régulière de la tolérance et de la bonne observance de la contraception est indispensable afin de réajuster ou de modifier la prescription si besoin.

Principales situations de départ en lien avec l'item 36 : « Contraception »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec les symptômes et signes cliniques	
12. Nausées	Savoir rechercher une intolérance aux contraceptions hormonales.
13 Vomissements	Rechercher une diminution de l'efficacité des contraceptions hormonales.
40 Écoulement mammelonaire	Rechercher une hyperprolactinémie.
42. Hypertension artérielle	À mesurer systématiquement avant toute prescription de contraception hormonale et lors des consultations de surveillance.
51. Obésité et surpoids	À rechercher systématiquement avant toute prescription de contraception hormonale et lors des consultations de surveillance.
57. Prise de poids	À rechercher systématiquement lors des consultations de surveillance.
63. Troubles sexuels et troubles de l'érection	À rechercher lors des consultations de suivi.
78. Acné	À rechercher lors des consultations de suivi.
79. Hirsutisme	À rechercher lors des consultations de suivi.
94. Troubles du cycle menstruel	Information à délivrer lors des prescriptions de contraceptions.
99. Douleur pelvienne	À rechercher lors des consultations de suivi.
118. Céphalées	À rechercher lors des consultations de suivi.
164. Anomalie de l'examen clinique mammaire	À rechercher lors des consultations de suivi.
En lien avec les données paracliniques	
195. Analyse du bilan lipidique	Bilan initial ou suivi d'une contraception estroprogestative.
208. Hyperglycémie	Bilan initial ou suivi d'une contraception estroprogestative.
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale	Effectuer la prise en charge adéquate.
En lien avec la prise en charge aiguë et chronique	
257. Prescrire une contraception et contraception d'urgence	Objet du chapitre.
275. Prise en charge d'une suspicion de thrombophilie	Connaître les indications du bilan avant une prescription de contraception.
294. Consultation de suivi en gynécologie	Rythme de surveillance des contraceptions.

En lien avec la prévention	
303. Prévention/dépistage des cancers de l'adulte	Cancer du col, endomètre, sein.
320 Prévention des maladies cardiovasculaires	Savoir adapter la contraception en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires.
352. Expliquer un traitement au patien	Expliquer la bonne utilisation d'une contraception et d'une contraception d'urgence.
354. Évaluation de l'observance thérapeutique	Savoir dépister les oublis de pilule et la bonne observance.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. L'interrogatoire est l'étape indispensable avant toute prescription d'une contraception.
2. L'utilisation d'une COP est associée à un risque significativement augmenté de pathologie thromboembolique veineuse, ce risque étant moins important avec les COP de 2e génération ou du norgestimate comparativement aux COP de 3e génération, aux COP contenant de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone.
3. Les COP administrées par voie extra-digestive (patch ou anneau) sont associées à un risque thromboembolique équivalent aux COP de 3e génération.
4. Concernant le risque vasculaire artériel lors de l'utilisation d'une COP, il existe un effet synergique des facteurs de risque (âge de la patiente, tabac, HTA, migraines, diabète, dyslipidémie...).
5. Les contraceptions progestatives seules ou les DIU représentent une alternative de choix en cas de risque métabolique, vasculaire ou mammaire.
6. Si l'indication est justifiée, le DIU au cuivre ou au lévonorgestrel peut être posé chez une patiente nullipare.
7. Une information sur la possibilité du recours à la contraception d'urgence doit être systématique, afin de limiter le nombre d'IVG.
8. Ne pas oublier que malgré l'utilisation d'une contraception efficace, le préservatif reste le seul moyen de prévenir les MST, y compris après la vaccination anti HPV.
9. Après avoir évalué le terrain et les contre-indications éventuelles, le choix de la contraception doit être celui de la patiente afin d'obtenir la meilleure observance possible.
10. Malgré un large choix, la contraception idéale n'existe pas, chaque méthode présentant ses avantages mais aussi ses inconvénients.
11. Il convient, dans la mesure du possible, de laisser le choix à la femme, après l'avoir informée des différentes options possibles et après avoir éliminé les éventuelles contre-indications de chaque méthode. Une évaluation régulière de la tolérance et de la bonne observance de la contraception est indispensable.
12. Le choix d'une méthode déterminée dépend en partie de son efficacité contraceptive, laquelle est elle-même fonction non seulement de la protection conférée par la méthode, mais aussi de la régularité et de la rigueur avec lesquelles elle est employée.

CHAPITRE 5

Interruption volontaire de grossesse

Dr Aurore Billebeau
Unité Fonctionnelle d'Orthogénie, Centre Hospitalier Inter-Communal de Villeneuve-St-Georges Lucie et Raymond Aubrac

OBJECTIFS : N°37. INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE

- Connaître l'histoire politique et sociale qui a mené à la loi sur l'IVG de 1975.
- Préciser les modalités réglementaires.
- Décrire les étapes de la prise en charge.
- Argumenter les principes des techniques proposées.
- Préciser les complications possibles et les répercussions de l'interruption volontaire de grossesse.
- Identifier les facteurs de risque de récidive d'interruption volontaire de grossesse.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître l'histoire politique et sociale qui a mené à la loi sur l'IVG de 1975	
A	Étiologies	Connaître les causes de grossesses non désirées	Absence de contraception, changement de méthode, méthode non adaptée. Savoir que deux tiers des femmes qui ont eu une IVG utilisaient une méthode contraceptive. La grossesse non désirée ne mène pas toujours à l'IVG.
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître le nombre d'IVG réalisé en France	Le nombre d'IVG varie entre 215 000 et 230 000/an. Savoir qu'il est stable depuis 2006.
A	Prévalence, épidémiologie	Connaitre l'âge de la population réalisant le plus d'IVG	Les femmes de 20-24 ans sont les plus concernées.
A	Définition	Connaître les conditions de pratique des IVG en France	Connaitre les délais légaux de l'IVG en France; le droit à l'anonymat, les étapes à suivre; les modalités de couverture sociale des IVG.
A	Prise en charge	Connaître les structures de prise en charge des IVG	Etablissements de santé, médecine de ville centres de santé par les Gynécologues, Médecin généraliste, Sage femme.
A	Prise en charge	Décrire les étapes de la prise en charge	Consultations initiale et de confirmation, réalisation, contrôle; Algorithme du parcours des patientes en demande d'IVG.
B	Prise en charge	Connaitre les techniques d'IVG médicamenteuse et chirurgicale	Modalités et techniques de réalisation des IVG.
B	Prise en charge	Connaitre les contre-indications des différentes méthodes	
B	Suivi et pronostic	Connaître les principales complications des IVG chirurgicales et médicamenteuses	Complications immédiates, secondaires et à long terme.
B	Prise en charge	Connaitre les déterminants du choix contraceptif après IVG	
B	Suivi et pronostic	Identifier les facteurs de risques de récidive	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A • L'interruption volontaire de grossesse (IVG) est un **avortement provoqué**, décidé pour des raisons non médicales par la femme elle-même, **autorisé jusqu'à 14 semaines d'aménorrhée (SA)**, par **voie médicamenteuse ou instrumentale**.

1. Historique

- Dans les années 1960-1970, différents épisodes de la vie politique et sociale française, comme la loi autorisant la contraception (loi Neuwirth en 1967), le Manifeste des 343 (1971) et le procès de Bobigny (1972), ont eu un retentissement considérable dans l'opinion publique et ont contribué à l'évolution vers la dépénalisation de l'IVG, avec **la loi Veil, promulguée en 1975**.
- Plusieurs lois ont ensuite permis de faciliter l'accès à l'IVG : autorisation de l'IVG médicamenteuse en 1988, IVG médicamenteuse en ville en 2004, allongement délai à 14 SA en 2001, gratuité de l'IVG en 2013 et des actes liés (consultations médicales, analyses) en 2016, etc.

B

2. Épidémiologie

- Depuis 2006, le nombre d'IVG est **stable, entre 215 000 et 232 000 par an.** En moyenne, deux femmes sur cinq seront concernées par une IVG au cours de leur vie.

A

- **Le changement de contraception** (notamment lors des périodes de transition avec changement de partenaire, de situation) **ou l'utilisation d'une méthode non adaptée** sont les causes les plus fréquentes de grossesse non prévue (GNP). Seul **un tiers des femmes n'utilisent pas de contraception** au moment de la survenue d'une GNP. On estime que plus de 60 % des femmes ayant une GNP ont recours à une IVG.
- Si le risque de recours à une IVG existe pour toutes les femmes, il n'est cependant pas égal pour chacune et varie selon plusieurs facteurs, notamment l'âge de la femme : ce sont **les jeunes femmes de 20 à 29 ans qui sont les plus concernées par l'IVG**. Depuis les années 2010, l'augmentation du taux de recours est aussi notable chez les femmes trentenaires. À l'inverse, sur la même période, **le taux de recours diminue chez les femmes de moins de 20 ans** (DRESS 2019).

B

- D'autres facteurs influencent le recours à l'IVG, comme l'origine de la femme, sa situation conjugale et **les violences passées ou présentes, sa situation familiale et professionnelle**. Cela est particulièrement vrai pour les femmes ayant un recours répété à l'IVG. **Les femmes se présentant pour une IVG répétée** présentent plus souvent **des violences conjugales**, **sont plus jeunes et plus souvent étudiantes, dans une situation sociale difficile ou dans un couple déclaré comme instable**.

A

3. Cadre légal

- L'IVG est actuellement **autorisée jusqu'à 14 semaines d'aménorrhée (SA)** et **prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie**. La réalisation d'une IVG chez une femme étrangère n'est soumise à aucune condition de durée et de régularité de séjour en France.
- Le code de la santé publique prévoit qu'une IVG ne peut intervenir qu'à l'issue d'une procédure comprenant **deux consultations** :
  - **lors de la première consultation**, la femme qui sollicite un.e professionnel.le de santé en vue de l'IVG est **informée des méthodes médicales et chirurgicales d'IVG et des risques et effets secondaires potentiels**. Le ou la professionnel.le de santé lui remet également un dossier-guide spécifique ;
  - le consentement de la femme est recueilli lors d'une **deuxième consultation** au cours de laquelle le ou la professionnel.le de santé doit lui demander une **confirmation écrite**.
- En 2016, le délai de réflexion obligatoire de sept jours entre la première et la deuxième consultation a été supprimé. Le ou la législateur.rice a entendu permettre ainsi aux femmes qui prennent la décision de recourir à une IVG de fixer, avec le ou la professionnel.le de santé, leur propre délai de réflexion.

- Un **entretien psycho-social**, réalisé par un.e conseillèr.e conjugal.e et familial.e ou un.e assistant.e social.e, **doit être systématiquement proposé, avant et après l'IVG**. Il est **obligatoire** pour **les femmes mineures** non émancipées ou dans le cas où la femme en fait la demande, avec **délivrance d'une attestation de consultation.** Dans ces cas, il persiste alors un **délai minimum de réflexion de 48 h** après ledit entretien ; cela signifie que le traitement pour une IVG médicamenteuse ou pour la préparation du col ne pourra se faire qu'après 48 h, sauf en cas d'urgence où ce délai peut être réduit.
- L'IVG est possible pour les **femmes mineures** non émancipées sans l'accord des parents, avec une **garantie d'anonymat**. Elles **doivent cependant être accompagnées d'une personne majeure de leur choix**. Cette personne a un rôle d'accompagnement et de soutien psychologique.

A 4. Structures d'accueil

- Depuis 2005, des IVG médicamenteuses, et plus récemment instrumentales, peuvent être pratiquées en dehors des structures hospitalières.
- En 2019, plus d'un quart des IVG ont été réalisées **en cabinet libéral, dans les centres de santé ou les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF).** Une **convention doit être établie** entre le ou la praticien.ne libéral.e ou le centre de santé/CPEF et un établissement de santé autorisé à pratiquer des IVG (établissement disposant d'un service de gynécologie-obstétrique ou de chirurgie).
- La majorité des IVG sont réalisées par des **gynécologues médicaux ou obstétricien.ne.s, et des médecins généralistes.** Depuis 2016, **les sages-femmes** sont autorisées à réaliser des IVG médicamenteuses, mais elles sont encore peu nombreuses à être formées.

A 5. Bilan préalable à une IVG (médicamenteuse ou instrumentale)

5.1. Groupe-Rh, RAI

- Toutes les femmes en demande d'IVG doivent disposer d'**un groupe sanguin Rhésus avec Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI)**. En cas de Rhésus négatif, les RAI doivent être datées de < 72 h. **Une prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rh (D)** par l'injection de 200 µg d'immunoglobulines anti-D (Rophylac 200) **est systématique pour toute IVG** quel que soit le terme de la grossesse et la méthode utilisée pour les femmes de rhésus négatif.

5.2. Dépistage d'une infection à Chlamydia trachomatis par PCR

- **Un dépistage systématique d'une infection à Chlamydia Trachomatis** et **Neisseria Gonorrheae** par les méthodes d'amplification en chaîne par polymérase **(PCR)** sur prélèvement vaginal est **recommandé avant toute IVG**.
- Il est conseillé que le **résultat bactériologique du prélèvement vaginal soit disponible avant de réaliser une IVG instrumentale** afin de proposer un traitement antibiotique préalable adapté au germe identifié en cas de dépistage positif. L'absence de résultat du prélèvement le jour de l'IVG ne doit pas retarder sa réalisation. **L'antibioprophylaxie n'est pas conseillée lors des IVG instrumentales.** Dans le cas où le résultat d'un dépistage positif pour un agent d'IST ne serait disponible qu'après la réalisation de l'IVG, il est conseillé d'instaurer le traitement antibiotique dans les meilleurs délais.
- Le traitement antibiotique conseillé en première intention est **ceftriaxone 500 mg en dose unique** par voie intramusculaire pour **N. Gonorrheae, doxycycline 200 mg par jour** par voie orale pendant **7 jours pour C. Trachomatis.** En cas de dépistage positif, il est conseillé **un traitement antibiotique du (des) partenaire(s) de la femme, adapté à (aux) agent(s) d'IST.**

5.3. Échographie pelvienne de datation de grossesse

- S'il n'est pas indispensable à la réalisation d'une IVG, **un contrôle échographique** est néanmoins nécessaire en **cas de doute sur l'âge réel de la grossesse ou sa localisation.**

B 6. Les différentes méthodes d'IVG

6.1. IVG médicamenteuse

- Plus de deux tiers des IVG sont réalisées de façon médicamenteuse. Cette méthode est réalisable **à domicile ou dans un établisement de santé jusqu'à 9 SA**. Lorsqu'elle est réalisée à domicile, certaines ou l'ensemble des consultations peuvent être réalisées entièrement par téléconsultation.
- Elle se déroule en deux temps **(Figure 1)** :
  - une prise de **mifépristone** dans un premier temps. Il s'agit d'un stéroïde de synthèse à action anti progestative qui agit par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs, entraînant un arrêt du développement de la grossesse. Il permet également une dilatation du col utérin ;
  - **24 à 48 heures plus tard,** la prise de **misoprostol** analogue synthétique de prostaglandine, permet le relâchement du col utérin et les contractions des fibres musculaires libres du myomètre qui provoquent l'expulsion de la grossesse. A cette étape, **les douleurs des contractions utérines** doivent être **systématiquement** soulagées par **la prescription d'antalgiques**. L'expulsion se produit dans 60 % des cas dans les 4 heures après la prise des analogues de prostaglandines et dans 40 % des cas dans les 24 à 72 heures.

Figure 1. Protocoles pour la réalisation IVG médicamenteuse d'après la HAS 2021

Les seuls protocoles validés par l'AMM sont les suivants :

- **Le taux d'échec de la méthode médicamenteuse est d'environ 5 %**, entraînant la nécessité d'une aspiration instrumentale en cas de grossesse évolutive. En cas de rétention ovulaire seulement, une hystéroscopie opératoire est en général préférée à l'aspiration endo-utérine.
- **L'IVG médicamenteuse est contre-indiquée dans les cas suivants :**
  - terme supérieur à 84 jours d'aménorrhée* ;

- **contre-indications à la Mifépristone :** asthme sévère non équilibré, insuffisance surrénalienne chronique, porphyrie héréditaire ;
- **contre-indications au Misoprostol :** insuffisance hépatique, insuffisance rénale, précautions d'emploi chez les femmes ayant des antécédents cardiovasculaires ;
- **aux patientes à risque hémorragique :** troubles hémorragiques ou traitements anticoagulants ;
- **anémie profonde** (Hb < 9 g/dl) ;
- environnement médical à plus d'une heure de trajet de leur domicile ;
- **ne comprenant pas les explications fournies ou avec barrière de la langue ;**
- **patientes porteuses d'un DIU avec retrait impossible ;**
- **grossesse ectopique confirmée ou suspectée ;**
- **contre-indications psychologiques :** fragilité psychologique, ambivalence ;
- **contre-indications organisationnelles :** patiente isolée et non accompagnée ; sans hébergement ; charge familiale importante (enfants) ; impossibilité d'une visite de suivi (voyage) ; mineure isolée sans autorisation parentale (au cas par cas) ; besoin de confidentialité ; situation de violence conjugale (au cas par cas).

*IVG médicamenteuse possible en théorie jusqu'à 14 SA (CNGOF 2016), mais hors recommandations HAS.

6.2. IVG instrumentale

- L'IVG instrumentale peut **se pratiquer dès la visualisation d'un sac gestationnel** à l'échographie et **jusqu'à 14 SA en établissement de santé (public, privé) sous anesthésie locale ou générale.** Depuis 2018, elle peut aussi être réalisée **sous anesthésie locale en centre de santé,** même si peu de centres le proposent encore.
- L'IVG instrumentale consiste en l'aspiration du contenu utérin avec une canule après dilatation du col à l'aide de bougies. L'ouverture du col utérin peut être **facilitée par l'administration de misoprostol ou de mifépristone avant l'intervention.** Elle dure une dizaine de minutes et est effectuée, le plus souvent, en ambulatoire. Un contrôle échographique de la vacuité utérine peut-être effectué en fin d'intervention si nécessaire.

B 7. Complications

- Les deux méthodes, médicamenteuses et instrumentales, ont **un faible risque de complications**, principalement **l'hémorragie** et **l'infection génitale haute**. L'IVG n'est pas associée à une augmentation du risque d'infertilité ultérieure, ni à une augmentation du risque de troubles psychiatriques.

7.1. Hémorragie

- **La survenue d'une hémorragie lors d'une IVG est un évènement rare (1 % des cas)** avec nécessité de transfusion dans 0,1 % des cas. **L'hémorragie** survenant dans le cadre d'une **IVG médicamenteuse doit conduire à une aspiration instrumentale en urgence.**
- **On distingue 3 types d'hémorragies :**
  - **les hémorragies extériorisées : les lésions cervicales**, liées à la traction du col lors de l'IVG instrumentale et **l'atonie utérine**, surtout si le temps opératoire est prolongé et que la grossesse est évoluée et si rétention ovulaire ;
  - **l'hémopéritoine**, compliquant une perforation utérine lors de l'aspiration par **plaie myométriale** ou **vasculaire ;**
  - **les hémorragies secondaires,** survenant dans le mois qui suit l'IVG et **compliquant une hématométrie résiduelle, une rétention ovulaire ou une infection génitale haute.**

7.2. Infection génitale haute (IGH)

- **Le taux d'IGH en post-abortum est faible** ; il varie de 0,5 % pour les IVG médicamenteuses à 4 % pour les IVG instrumentales. Le risque d'infection génitale haute (IGH) est majoritairement dû à un portage asymptomatique antérieur de Neisseria Gonorrhoeae (GN), Chlamydia Trachomatis (CT) ou d'une vaginose. Une IGH est à suspecter devant **des leucorrhées suspectes, une douleur pelvienne et une hyperthermie dans les suites d'une IVG**.

7.3. Perforation utérine

- La **perforation utérine** lors de l'aspiration **est une complication rare.** Elle est à suspecter devant une **douleur aiguë post-opératoire**, des signes d'irritation péritonéale, ou de **signes de déperdition sanguine**. Elle est parfois méconnue, et dans de très rares cas, elle peut se compliquer d'une plaie digestive ou vasculaire nécessitant une cœlioscopie en urgence.

A 8. Consultation de contrôle

- Après une IVG, qu'elle soit médicamenteuse ou instrumentale, **une consultation de contrôle est obligatoire entre J 14 et J 21.** Elle permet notamment de **s'assurer de la réussite de la méthode en cas d'IVG médicamenteuse,** par contrôle du taux de bêta-hCG (plasmatique ou urinaire) ou par vérification de la vacuité utérine par échographie.

B
- Le ou la professionnel.le de santé vérifie également que **la femme dispose d'une contraception qui lui convient.** En post-abortum, la reprise de l'ovulation est rapide puisqu'elle survient dans le mois suivant l'IVG chez plus de 90 % des femmes. La reprise des rapports sexuels survient en général dans les deux semaines qui suivent un avortement. **En l'absence de contraception efficace, le risque de répétition de grossesse non prévue est donc élevé.**
- En post-abortum, **l'utilisation d'une contraception réversible de longue durée d'action (dispositif intra-utérin (DIU) et implant) diminue le risque de récidive d'IVG par rapport aux autres méthodes de contraception.** Le DIU doit être proposé et inséré de manière préférentielle immédiatement au décours d'une IVG instrumentale, de même que l'implant. En cas d'IVG médicamenteuse, l'implant peut être inséré à partir du jour de la prise de mifépristone et le DIU lors de la visite de contrôle si la vacuité utérine à l'échographie est constatée ou si le dosage de bêta-hCG plasmatique est négatif.
- **Malgré tous ces arguments en faveur des DIU et de l'implant, la moitié des femmes reçoivent une prescription de contraception orale (50 %) en post-abortum, suivie du DIU (16,5 %), puis de l'implant (7,2 %).** La parité, la réalisation d'une IVG instrumentale plutôt que médicale, l'âge jeune (< 25 ans), et l'absence d'antécédent d'IVG semblent être des facteurs prédictifs associés à l'adhésion à un DIU ou un implant en post-abortum.
- Certaines ou **l'ensemble des consultations** peuvent être prescrites et suivies entièrement **par téléconsultation**. Ces mesures sont valables jusqu'à la fin de l'état d'urgence sanitaire.

Principales situations de départ en lien avec l'item 37 :

« Interruption volontaire de grossesse »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec la définition	
332. Demande d'interruption volontaire de grossesse	L'interruption volontaire de grossesse (IVG) est un **avortement provoqué**, décidé pour des raisons non médicales par la femme elle-même, **autorisé jusqu'à 14 SA, par voie médicamenteuse ou instrumentale.**
En lien avec les étiologies	
317. Dépistage et prévention des violences faites aux femmes	Le recours à l'IVG peut être notamment influencé par **les violences passées ou présentes subies par la femme, sa situation familiale et professionnelle.** Les femmes se présentant pour une IVG répétée présentent plus souvent **des violences conjugales**, et sont dans une **situation sociale difficile.**
350. Violences sexuelles	
351. Violences psychologiques et/ou physiques	
347. Situation sociale précaire et isolement	
354. Evaluation de l'observance thérapeutique	**Le changement de contraception ou l'utilisation d'une méthode non adaptée** sont les causes les plus fréquentes de grossesse non prévue. En post-abortum, **l'utilisation d'une contraception réversible de longue durée d'action** (dispositif intra-utérin (DIU) et implant) **diminue le risque de récidive d'IVG** par rapport aux autres méthodes de contraception
En lien avec la prise en charge	
99. Douleur pelvienne	Lors de la réalisation d'une IVG médicamenteuse, **les douleurs des contractions utérines** doivent être systématiquement soulagées par la **prescription d'antalgiques.**
250. Prescrire des antalgiques	
259. Evaluation et prise en charge de la douleur aiguë	
255. Prescrire un anti-infectieux	Une **recherche de Chlamydiae Trachomatis (CT)** et **Neisseria gonorrheae (NG)** par PCR est **systématique chez toutes les femmes en demande d'IVG.** Le traitement antibiotique conseillé en première intention est **ceftriaxone 500 mg en dose unique par voie intramusculaire pour (NG), doxycycline 200 mg par jour par voie orale pendant 7 jours pour CT.** En cas de dépistage positif, il est conseillé **un traitement antibiotique du (des) partenaire(s) de la femme,** adapté à (aux) agent(s) d'IST.
305. Dépistage et conseils devant une infection sexuellement transmissible	
346. Situation sanitaire exceptionnelle	**À titre dérogatoire, pendant la période d'état d'urgence sanitaire liée à la COVID-19,** les femmes peuvent donc avoir accès à **l'IVG par méthode médicamenteuse en ville jusqu'à 9 SA** (au lieu de 7 SA habituellement), et certaines ou l'ensemble des consultations peuvent être prescrites et suivies entièrement **par téléconsultation.**

En lien avec le suivi et pronostic	
34. Douleur aiguë post-opératoire 60. Hémorragie aiguë	**L'hémorragie** survenant dans le cadre d'**une IVG médicamenteuse doit conduire à une aspiration instrumentale en urgence. On distingue 3 types d'hémorragies :** • **les hémorragies extériorisées :** les lésions cervicales, liées à la traction du col lors de l'IVG instrumentale, l'atonie utérine, surtout si le temps opératoire est prolongé et que la grossesse est évoluée et la rétention ovulaire ; • **l'hémopéritoine**, compliquant **une perforation utérine** lors de l'aspiration **par plaie myométriale ou vasculaire**, à suspecter devant une douleur **aiguë post-opératoire**, des signes d'irritation péritonéale, ou des **signes de déperdition sanguine** ; • **les hémorragies secondaires**, survenant dans le mois qui suit l'IVG et compliquant une hématométrie résiduelle, une rétention ovulaire ou une infection génitale haute.
44. Hyperthermie/fièvre 99. Douleur pelvienne 104. Leucorrhées	Le risque d'infection génitale haute (IGH) est à suspecter devant **des leucorrhées suspectes, une douleur pelvienne et une hyperthermie dans les suites d'une IVG.**

FICHE DE SYNTHÈSE

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Entre 215 000 et 230 000 IVG/an, stable depuis > 15 ans.
- Deux tiers des femmes utilisaient une contraception au moment de la survenue d'une GNP :
  - GNP survient au moment d'un changement de contraception ou utilisation d'une contraception non adaptée.
- Facteurs influençant le recours à l'IVG :
  - âge (entre 20 à 29 ans) ;
  - situation conjugale, familiale et professionnelle ;
  - existence violences passées ou présentes (à dépister ++).

CADRE LÉGAL

- IVG médicamenteuse : hors ou dans un établissement de santé jusqu'à 9 SA (contre-indiqué si risque hémorragique, patiente isolée, établissement de santé > 1 h, etc.) ;
- IVG instrumentale jusqu'à 14 SA : en centre de santé (uniquement sous AL) ou en établissement de santé.

PRISE EN CHARGE

- Prise en charge à 100 % (y compris pour patiente étrangère en situation irrégulière ++).
- Patientes mineures : prise en charge anonyme, entretien psycho-social obligatoire ; possible sans accord parentale ; accompagnant majeur de son choix.
- Deux consultations systématiques avant l'IVG.
- Entretien psycho-social à proposer systématiquement avant et après l'IVG, obligatoire pour les mineures (délai de 48 h avant début de l'IVG si entretien psycho-social).
- Mesures associées :
  - groupe-Rh, RAI ; Prévention allo-immunisation par Ig anti-D si Rh- ;
  - dépistage systématique de Chlamydiae Trachomatis et Neisseria Gonorrhoe ;
  - échographie de datation si doute sur âge gestationnel ou localisation de la grossesse ;
  - prise en charge antalgique +++
  - proposer une contraception ;
  - consultation de contrôle entre J 14 et J 21.

CHAPITRE 6

Infertilité du couple : conduite de la première consultation

Dr Charlotte Sonigo[1], Dr Geoffroy Robin[2], Pr Fabrice Guerif[3], Pr Patricia Fauque[4]

[1]Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la Fertilité, Hôpital Antoine Béclère, Clamart
[2]Service d'Assistance Médicale à la Procréation et Préservation de la Fertilité, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille
[3]Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Hôpital Bretonneau, Tours
[4]Service de Biologie de la Reproduction-CECOS, CHU de Dijon

OBJECTIFS : N°38. INFERTILITÉ DU COUPLE : CONDUITE DE LA PREMIÈRE CONSULTATION

- Connaître la définition d'un couple infertile.
- Connaître la démarche médicale et les examens complémentaires de première intention nécessaires au diagnostic et à la recherche étiologique.

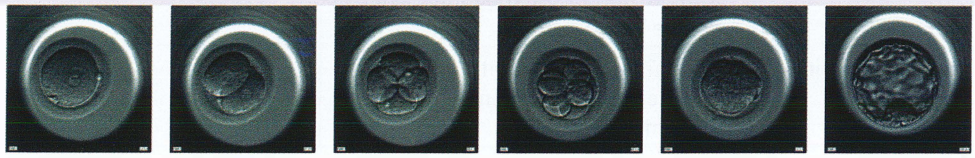
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition de la fertilité, fécondité, fécondabilité d'un couple	
A	Définition	Connaître la définition d'un couple infertile	
B	Épidémiologie, prévalence	Connaître la fertilité et fécondité dans la population générale	Intégrer l'effet de l'âge sur la fertilité
B	Diagnostic positif	Connaître les éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique chez la femme	
B	Diagnostic positif	Connaître les éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique chez l'homme	
B	Étiologies	Connaître l'orientation diagnostique en fonction du contexte et des manifestations associées	Connaître les présentations cliniques orientant vers une origine particulière d'infertilité
B	Examens complémentaires	Connaître le bilan de première intention d'une infertilité féminine et/ou masculine	
B	Examens complémentaires	Principes d'interprétation d'un spermogramme	Conditions de recueil, respect des conditions pré-analytiques, principales anomalies...
B	Étiologies	Connaître les principales causes d'infertilité chez la femme	
B	Étiologies	Connaître les principales causes d'infertilité chez l'homme	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

1. Rappels physiologiques : conditions nécessaires à l'obtention d'une grossesse

- Physiologiquement, plusieurs conditions sont nécessaires à l'obtention d'une grossesse et d'une naissance vivante. Ces conditions concernent à la fois la **femme, l'homme et le couple.**
- Lors d'un cycle naturel, plusieurs follicules antraux contenant chacun un ovocyte en prophase de la méiose I (prophase I) sont présents sur les deux ovaires. Sous l'influence des hormones hypophysaires (FSH puis LH) un follicule est sélectionné, devient le follicule dominant et poursuit sa croissance jusqu'à l'ovulation. L'ovulation a généralement lieu en milieu de cycle et est déclenchée par le pic de gonadotrophines (LH et FSH) qui induit une maturation finale du follicule et de l'ovocyte. L'ovocyte mature (qui est désormais bloqué en métaphase de la méiose II = métaphase II), fécondable, est expulsé de l'ovaire et capté par la trompe. Il peut rester dans la trompe pendant 24 heures en attendant d'être fécondé par un spermatozoïde.
- Lors d'un rapport sexuel, des millions de spermatozoïdes sont émis lors de l'éjaculation. Parmi ceux-ci, quelques milliers vont traverser le col utérin et la glaire cervicale puis migrer vers les trompes. Seuls quelques centaines de spermatozoïdes vont avoir la mobilité nécessaire pour atteindre les trompes. Un seul d'entre eux va pouvoir féconder l'ovocyte mature. La fusion du spermatozoïde avec l'ovocyte induit une nouvelle cellule appelée « zygote » (présence du pronucléus féminin et du pronucléus masculin associés à 2 globules polaires) qui se divise ensuite pour donner un embryon.
- Une fois l'embryon formé, il se déplace dans la trompe pour rejoindre la cavité utérine vers le 4e jour après la fécondation (stade embryonnaire morula). L'embryon continue de se développer en blastocyste **(Figure 1)** avant de s'implanter dans l'endomètre vers le 7e jour de développement (après l'éclosion du blastocyste).

Figure 1. Développement embryonnaire préimplantatoire (Figure du Pr Patricia Fauque)



Zygote	2 cellules	4 cellules	8 cellules	16 cellules ou Morula	Blastocyste
16-20h après la fécondation	1er jour	2ième jour	3ième jour	4ième jour	5ième jour

- Une anomalie à n'importe quelle étape de ce processus naturel peut être à l'origine d'une infertilité voire d'une stérilité.

A

2. Définitions - Épidémiologie

2.1. Fécondité

- La **fécondité** est la capacité à se reproduire, c'est-à-dire l'habilité à concevoir et à donner naissance à un enfant vivant. La fécondité représente donc la réalité et un couple est dit fécond s'il a eu un enfant.

- **Le taux de fécondité** est un paramètre démographique qui est défini par le rapport du nombre de naissances vivantes de l'année à l'ensemble de la population féminine en âge de procréer (nombre moyen des femmes de 15 à 50 ans sur l'année). Ce taux est influencé par les facteurs sociaux et comportementaux comme les politiques natalistes, l'âge à la première grossesse, le choix des couples, l'utilisation de la contraception… Le taux de fécondité est donc variable en fonction des classes d'âge mais aussi des époques et des pays.

B
- Selon les données de l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques), en 2019, 753 000 bébés sont nés en France. L'indicateur conjoncturel de fécondité (indicateur synthétique des taux de fécondité par âge) s'établit à **1,87 enfant par femme**. Il se stabilise en 2019, après avoir reculé entre 2015 et 2018. La France reste en 2017 le pays le plus fécond de l'Union européenne.
- En 1950, ce taux était de 2,94, témoignant d'une baisse de la fécondité au cours du XXe siècle.

A 2.2. Fertilité et infertilité

- La **fertilité** est la capacité d'un couple à concevoir. C'est une notion qualitative qui peut être approchée par des indicateurs quantifiables comme le délai nécessaire pour concevoir ou la fécondabilité. Le **délai nécessaire pour concevoir** est le nombre de mois ou cycles menstruels avec rapports sexuels sans contraception avant une grossesse éventuelle, il est de 6 mois en moyenne. La **fécondabilité** est la probabilité de survenue d'une grossesse au cours d'un mois ou d'un cycle menstruel chez un couple n'utilisant pas de contraception, elle est de **20-25 % par cycle en moyenne** (chez un couple âgé de 25 ans environ). De nombreux facteurs influent sur la fertilité des couples **mais l'âge est le principal facteur qui va impacter la fertilité.**
- **L'infertilité** est l'inaptitude biologique à concevoir. C'est une **difficulté à procréer** qui est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « l'incapacité à obtenir une grossesse clinique après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés ».
- On parle **d'infertilité primaire du couple** lorsque le couple n'a jamais obtenu de grossesse et **d'infertilité secondaire du couple** lorsque l'infertilité survient alors que le couple a déjà eu une grossesse.
- La stérilité correspond à une impossibilité totale de concevoir spontanément une grossesse (obstruction tubaire bilatérale, insuffisance ovarienne prématurée, anéjaculation, azoospermie…). Le diagnostic de stérilité ne peut se faire qu'à l'issue d'un bilan étiologique d'infertilité.

B
- Selon l'INSEE 2018, **un couple sur quatre à six consulte pour infertilité après un an,** soit près d'un quart de la population en désir d'enfant, traduisant un vrai problème de santé publique.

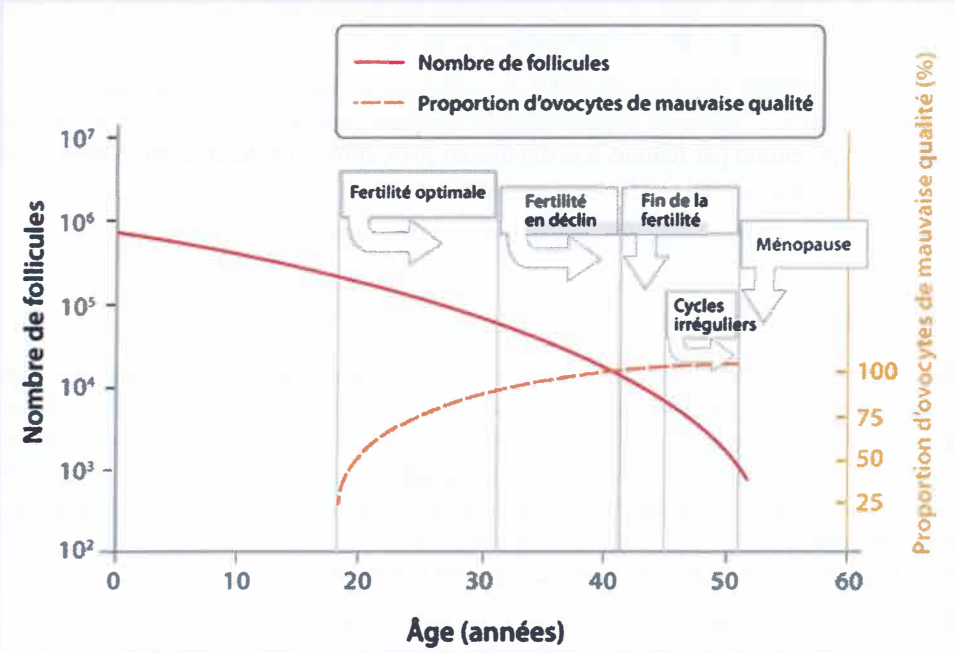
2.3. Facteurs influençant la fertilité

- Plusieurs facteurs peuvent influer sur la fertilité naturelle. Ces facteurs concernent la femme, l'homme ou le couple.

2.3.1. Facteurs influençant la fertilité féminine

- **L'âge** de la femme est le principal facteur prédictif de fertilité chez la femme. En effet, les chances de grossesse et de naissances vivantes diminuent avec l'âge. Selon l'Agence de la Biomédecine, les chances de conception naturelle à 6 mois pour une femme de 25 ans sont d'environ 60 % alors qu'elles sont de 30 % à 35 ans. Ces chances ne cessent de diminuer par la suite, devenant quasiment nulles après 45 ans. Cette diminution de la fertilité liée à l'âge féminin est secondaire à une **altération de la quantité des follicules** présents dans les ovaires en association avec une **altération de la qualité des ovocytes :** plus les femmes avancent en âge, moins il y a de follicules présents dans les ovaires et plus la qualité des ovocytes contenus dans ces follicules (capacité à donner un embryon viable) est altérée. Plus l'âge féminin augmente plus le risque d'aneuploïdie ovocytaire augmente **(Figure 2)**.

Figure 2. Effet de l'âge féminin sur la réserve ovarienne, la qualité ovocytaire et la fertilité féminine.
Adaptée de Broekmans et al. Endocrine Reviews 2009



- Ainsi, l'augmentation de l'âge moyen au 1er enfant est à l'origine d'une diminution des taux de fécondité apparue au cours du XXe siècle.
- **Le surpoids et surtout l'obésité** influencent également la fertilité féminine. **Un surpoids et une obésité** peuvent induire des troubles de l'ovulation, une altération de la qualité ovocytaire, une diminution des chances d'implantation et une augmentation du risque de fausses couches. Un indice de masse corporelle bas, surtout quand il est associé à une sélection alimentaire, peut également être à l'origine de troubles de l'ovulation et d'une infertilité.
- **La consommation de tabac** diminue les chances de naissances vivantes et augmente le délai nécessaire pour concevoir, le risque de fausses couches et de grossesses extra-utérines.

2.3.2. Facteurs influençant la fertilité masculine

- Bien que moins drastique, **l'âge** de l'homme influe également sur la fertilité. Si les chances de conception à 6 mois chez un homme de 25 ans sont de 78 %, elles ne sont plus que de 58 % à 35 ans. Par ailleurs, un âge paternel supérieur à 50 ans est associé à une augmentation du risque de FCS précoce, mais aussi à la survenue *de novo* de pathologies autosomiques dominantes (phénomène de néomutation qui augmente avec l'âge de l'homme). Même si ces évènements restent rares en termes de fréquence, une information devrait être délivrée au couple sur ce sujet.
- De nombreux facteurs relatifs au mode de vie et à l'environnement (tels que la consommation de **tabac, l'exposition à la pollution ou à la chaleur,** la pratique d'activités physiques, le stress…) sont susceptibles d'agir sur la fertilité de l'homme. Le **poids, comme chez la femme,** est un facteur important car il a été mis en évidence une relation dose-effet entre l'Indice de Masse Corporelle masculin et l'hypofertilité d'origine masculine.

2.3.3. Facteurs influençant la fertilité du couple

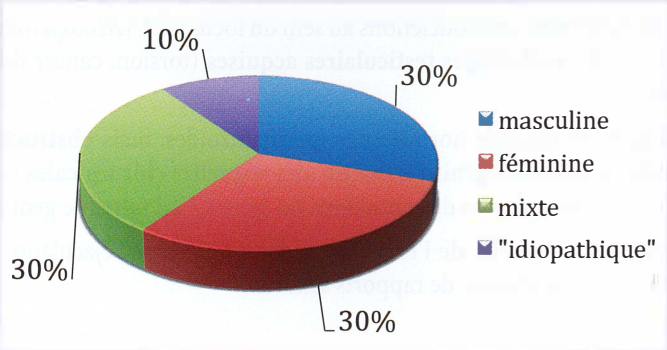
- Le taux de fécondabilité augmente avec la **fréquence des rapports.** Des rapports sexuels réguliers, essentiellement pendant les quelques jours précédant l'ovulation, optimisent les chances de grossesse.

B

3. Grandes causes d'infertilité

- Schématiquement, environ 30 % des cas d'infertilité sont d'origine féminine et 30 % sont d'origine masculine. Dans 30 % des cas, les deux membres du couple sont à l'origine de l'infertilité et dans 10 % des cas on ne retrouve pas de cause identifiée (on parle alors d'infertilité inexpliquée ou idiopathique) **(Figure 3).**

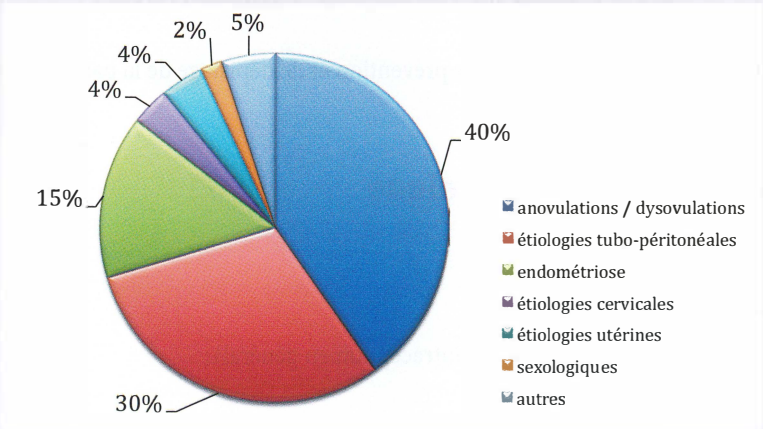
Figure 3. Répartition des étiologies d'infertilité du couple



3.1. Principales causes d'infertilité féminine (Figure 4)

- Dans environ 40 % des cas d'infertilité féminine, l'infertilité est liée à des **troubles de l'ovulation** induisant des **troubles du cycle menstruel**. Les troubles de l'ovulation peuvent être centraux (hyperprolactinémie, hypogonadisme hypogonadotrope) ou périphériques (syndrome des ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne prématurée) (voir item 42).
- **L'autre grande cause d'infertilité féminine,** retrouvée également dans environ 30 % des cas, est **une altération de la perméabilité tubaire** qui peut être secondaire à une **infection sexuellement transmissible**, une endométriose ou des séquelles de chirurgie pelvienne par exemple.
- Une **endométriose** est retrouvée chez près de 10 à 20 % des femmes consultant pour infertilité, en association ou non avec une autre cause d'infertilité. La physiopathologie de l'infertilité dans l'endométriose est complexe.
- **Des causes cervicales ou utérines** peuvent également être à l'origine d'une infertilité féminine. Ces causes peuvent être congénitales (absence congénitale d'utérus, malformation utéro-génitales) ou acquises (conisation, cervicites à répétition, synéchies, fibromes…).
- Des **troubles sexuels**, comme un vaginisme ou des dyspareunies empêchant des rapports réguliers peuvent aussi être à l'origine d'une infertilité féminine.

Figure 4. Répartition des étiologies d'infertilité féminine



3.2. Principales causes d'infertilité masculine

- Chez l'homme, une infertilité est généralement en relation avec une anomalie de production ou d'excrétion des spermatozoïdes avec au maximum une absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat (azoospermie).
- **Les causes dites sécrétoires** (anomalie de production des spermatozoïdes par les testicules) peuvent être d'origine hypothalamo-hypophysaire **(hypogonadisme hypogonadotrope)** ou testiculaire (hypogonadismes hypergonadotropes ou atteinte isolée de la spermatogenèse). Parmi les causes testiculaires d'altération de la production de spermatozoïdes, on retrouve des causes environnementales (exposition à des toxiques, à la chaleur…), **des causes génétiques** (Syndrome de Klinefelter, microdélétions au sein du locus AZF [*Azoospermia Factor]* situé sur le bras long du chromosome Y…), des **pathologies testiculaires acquises** (torsion, cancer du testicule, antécédent de cryptorchidie, varicocèle).
- **Les causes dites excrétoires** (production normale des spermatozoïdes, mais **obstruction** en aval du testicule) comprennent des **séquelles d'infection génito-urinaire**, des **séquelles chirurgicales** ou une **absence bilatérale des canaux déférents** souvent secondaire à des mutations du gène *CFTR* (atteinte génitale de la mucoviscidose).
- Enfin, des **troubles sexuels, des troubles de l'érection** et des troubles de l'éjaculation peuvent être à l'origine d'une infertilité par diminution ou absence de rapports sexuels.

B

4. Première consultation d'infertilité

4.1. Délai et objectifs de la première consultation d'infertilité

- Selon les recommandations de l'OMS et des différentes sociétés savantes, une exploration d'un couple présentant des **difficultés à procréer** **doit être réalisée en cas d'absence de grossesse clinique évolutive après une année de rapports sexuels réguliers, sans contraception.** Ce bilan peut être avancé si la femme a plus de 35 ans, en cas de **troubles du cycle menstruel** ou en cas d'antécédent de pathologie génitale connue chez la femme (endométriose, facteur de risque de pathologie tubo-péritonéale, traitements gonadotoxiques…) ou chez l'homme (cryptorchidie, traumatisme testiculaire, traitements gonadotoxiques…).
- Le bilan doit toujours contenir un **interrogatoire complet et idéalement un examen clinique complet des deux membres du couple** avant la prescription d'un bilan complémentaire d'infertilité explorant, systématiquement, en première intention, les différentes causes possibles d'infertilité.
- **La 1ère consultation d'un couple infertile vise :**
  - à rechercher une ou plusieurs causes possibles à l'infertilité du couple ;
  - à dépister et prendre en charge des situations pouvant impacter la fertilité et une grossesse future et à mettre en place, éventuellement, des mesures de **prévention des risques fœtaux** ;
  - à mettre en place des mesures pré-conceptionnelles en fonction de la situation (**prévention des risques liés au tabac,** prise en charge d'une **obésité ou d'un surpoids**, vaccination rubéole si besoin et **vaccinations de l'adulte et de l'enfant (HPV)**) ;
  - à refaire le point sur le suivi gynécologique de prévention et de dépistage de la patiente (**consultation de suivi en gynécologie**).

4.2. Interrogatoire et examen clinique

4.2.1. Couple

- L'interrogatoire du couple vise à préciser :
  - la durée de l'infertilité (date de l'arrêt de la contraception en général) ;
  - la fréquence des rapports sexuels ;
  - la fertilité antérieure du couple (en couple et de chacun des deux membres du couple séparément).

4.2.2. Femme

- **À l'interrogatoire,** il convient de préciser et rechercher :
  - l'âge ;
  - le mode de vie : consommation de tabac, d'alcool, de cannabis, profession, allergie, traitement quotidien ;
  - les antécédents familiaux pouvant être héréditaires : antécédent de cancer du sein ou autre cancer hormono-dépendant, pathologie thromboembolique, diabète, âge de la ménopause dans la famille ;
  - les antécédents personnels médicaux ou chirurgicaux pouvant retentir sur la fertilité ou une future grossesse : antécédent de cancer, de chimiothérapie, épilepsie, diabète, maladie auto-immune, **troubles des conduites alimentaires …**
  - les antécédents et symptômes gynécologiques :
    - histoire des cycles à la recherche d'un **trouble du cycle menstruel** et de **troubles de l'ovulation** : âge des premières règles, régularité des cycles en l'absence de traitement, antécédent de prise de contraception et indication, durée et abondance des saignements pendant les règles ;
    - recherche de **douleurs pelviennes** ou de **dyspareunies** pouvant orienter vers une endométriose ;
    - gestité et parité : en cas de grossesse antérieure il faudra préciser le délai nécessaire pour concevoir, le déroulement et l'issue de la grossesse…
    - antécédents d'infection sexuellement transmissible **(dépistage et conseils devant une infection sexuellement transmissible)** ;
    - antécédents de chirurgie pelvienne à risque d'adhérences ou de synéchies, de chirurgie ovarienne.
  - le suivi gynécologique actuel : date du dernier frottis cervico-vaginal.
- **L'examen clinique** comporte :
  - une évaluation du morphotype : taille, poids et calcul de l'indice de masse corporelle ;
  - la recherche de **signes cliniques d'hyperandrogénie** (**acné, hirsutisme**) essentiellement en cas de troubles du cycle. Il faudra évaluer le degré de l'acné et de l'hirsutisme (item 42) ;
  - la recherche **signes cliniques d'hypo-œstrogénie** (**bouffées de chaleur** (ou vasomotrices), sécheresse vaginale et cutanée...), essentiellement en cas de **troubles du cycle menstruel** ;
  - une palpation mammaire et recherche d'un **écoulement mamelonnaire** et en particulier d'une **galactorrhée**, en cas de troubles de cycles ;
  - un examen gynécologique : recherche de malformation génitale, signes directs et/ou indirects d'endométriose (nodules bleutés sur les parois vaginales ou sur le col, douleur au toucher vaginal…), éventuel prélèvement bactériologique pour dépistage des infections sexuelles transmissibles ;
  - réalisation d'un frottis de dépistage cervico-utérin ou d'un test HPV (+/- cytologie réflexe) selon l'âge de la patiente et en fonction de l'ancienneté du dernier examen réalisé.

4.2.3. Homme

- **À l'interrogatoire,** il convient de préciser et rechercher :
  - l'âge ;
  - le **mode de vie** : consommation de tabac, d'alcool, de cannabis, profession, allergie, traitement quotidien ;
  - une exposition fréquente à la **chaleur** (bains chauds, hammam, certains métiers comme les boulangers, sidérurgistes…) ;
  - la présence de douleurs scrotales, de **troubles sexuels et troubles de l'érection** ;
  - **les antécédents personnels génitaux :** ectopie testiculaire ou cryptorchidie, torsion ou traumatisme testiculaire, antécédent de chirurgie génitale ou d'hernie inguinale ;
  - les antécédents personnels pouvant impacter la fertilité : chimiothérapie, radiothérapie, **infections sexuellement transmissibles**, **diabète** (risque d'éjaculation rétrograde, c'est-à-dire reflux de sperme dans la vessie et/ou de dysfonction érectile).

- **L'examen clinique** comporte :
  - une évaluation du **morphotype** : taille, poids, indice de masse corporelle ;
  - une évaluation de la **pilosité**, recherche d'une **gynécomastie** ;
  - un **examen génital**, incontournable si point d'appel à l'interrogatoire et/ou anomalies des paramètres du sperme : appréciation du volume testiculaire (éventuellement avec un orchidomètre de Prader), recherche d'un nodule ou d'une déformation testiculaire, présence et éventuelle dilatation des épididymes et présence ou absence des canaux déférents, recherche de varicocèle en position debout (au repos et lors de la manœuvre de Valsalva)…

B

5. Bilan paraclinique de première intention

- Dans le cadre du bilan du couple infertile, le bilan de première intention vise à rechercher la ou les causes d'infertilité féminine et masculine.
- Chez la femme, il faut toujours évaluer la **fonction ovarienne**, et la **perméabilité tubaire**.
- Chez l'homme, un **spermogramme** est systématiquement demandé. Des examens de seconde attention peuvent être indiqués à visée étiologique ou à but thérapeutique, notamment si une technique d'assistance médicale (AMP) à la procréation va être proposée.
- Par ailleurs, il est important de penser aux **examens à visée pré-conceptionnelle** et aux tests de sécurité sanitaires recommandés avant toute **AMP**, en particulier si une telle prise en charge est envisagée.

5.1. Bilan féminin

5.1.1. Bilan hormonal

- Le bilan hormonal a pour objectif d'évaluer la **fonction de l'axe gonadotrope et la réserve ovarienne.** Il est systématique et doit être interprété en fonction du contexte clinique. Pour être interprété au mieux, il doit être réalisé en **début de cycle** (entre le 2e et le 5e jour du cycle menstruel). En cas de troubles du cycle menstruel, le bilan peut être réalisé après une hémorragie de privation déclenchée par progestérone.

- **Le bilan hormonal de base comprend :**
  - FSH, LH
  - Estradiol
  - **AMH** (le dosage de l'hormone anti-müllérienne à réaliser essentiellement si une technique d'AMP est prévue)
  - **TSHus** (TSH ultra-sensible fait partie du bilan de base de toute femme infertile pour dépister une hypothyroïdie infraclinique)
- **En cas de troubles de cycles et/ou d'hyperandrogénie, le bilan comprend en plus :**
  - Prolactine
  - Testostérone totale, Delta4 androstenedione, 17 OH progestérone

- Plusieurs éléments permettent **d'explorer l'ovulation et d'attester du caractère ovulatoire** d'un cycle menstruel, même si celui-ci est régulier et de durée normale (26-34 jours). Une **courbe de température** retrouvant une élévation de la température en milieu de cycle est un examen de débrouillage qui avait tendance à être proposé. Cependant, il s'agit d'un examen contraignant pour les patientes et peu fiable, ainsi il est de moins en moins utilisé aujourd'hui. Un **dosage de la progestérone en 2e partie de cycle** (vers le 22e jour si les cycles sont réguliers) atteste d'une ovulation si le dosage est supérieur à 3 ng/ml (sécrétion par le corps jaune). Ce dosage ne sera demandé que chez les femmes présentant des cycles de durée normale (26-34 jours).

- Le dosage de la FSH, de la LH et l'estradiol permet l'exploration de l'axe gonadotrope en cas de troubles du cycle et peut être un reflet très indirect de la réserve ovarienne. La FSH s'évalue toujours en fonction du taux d'estradiol. Pour être interprété, il doit absolument être réalisé en début de cycle.
  - LH (et éventuellement FSH) et estradiol diminués : en faveur d'un hypogonadisme hypogonadotrope normo- ou hyperprolactinémique ;
  - FSH, LH très élevées, estradiol diminué : en faveur d'un hypogonadisme hypergonadotrope (Insuffisance ovarienne prématurée).
- En cas de troubles du cycle menstruel :
  - un dosage de la **prolactine** est systématique ;
  - un dosage de la **17-OH progestérone** (dépistage d'un déficit partiel en 21 hydroxylase appelée également hyperplasie congénitale de forme non classique), de la **testostérone totale** et de la **delta-4 androstènedione** doivent être réalisés.
- Le dosage de **l'hormone anti-müllérienne (AMH)** est considéré aujourd'hui comme un des meilleurs marqueurs biologiques du **stock des follicules primordiaux** présents dans l'ovaire et donc de la réserve ovarienne. Il est surtout un très bon marqueur du pool de follicules sélectionnables lors des protocoles de stimulation ovarienne. Son dosage n'est pas recommandé à ce jour dans le diagnostic des pathologies ovariennes mais il peut être une aide diagnostique dans certaines situations. Son dosage n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Ce marqueur biologique n'est pas un facteur prédictif de fertilité spontanée. Son dosage est surtout indiqué avant de mettre en place une technique d'AMP pour adapter les traitements.

5.1.2. *Échographie pelvienne*

- Elle doit être réalisée par voie sus-pubienne et endovaginale.
- Le moment idéal pour la réalisation de l'examen dépend de l'objectif recherché.
- Elle doit idéalement être réalisée par un praticien spécialisé dans l'exploration de l'infertilité féminine.
- **Elle permet d'explorer :**
  - **les ovaires :**
    - **compte des follicules antraux :** essentiellement si elle est réalisée en début de cycle. Comme l'AMH, c'est un bon marqueur de la réserve ovarienne mais n'est pas un facteur prédictif de fertilité ;
    - recherche de pathologie ovarienne (kystes fonctionnels ou organiques, endométriomes) ;
    - recherche d'un follicule dominant (si réalisée en milieu de cycle) ou d'un corps jaune (si réalisée en phase lutéale) ce qui permet d'attester du caractère ovulatoire des cycles.
  - **l'utérus :**
    - recherche de **pathologies utérines ou endométriales** (myomes, malformation utérine, endométriose). Une acquisition 3D du volume utérin en échographie permet d'optimiser le diagnostic des malformations utérines et des pathologies endocavitaires ;
    - la réalisation d'une **hystérosonographie** (instillation de sérum physiologique stérile) permet d'améliorer la visualisation de la cavité utérine et de mettre en évidence certaines anomalies comme des polypes de l'endomètre.
  - **les trompes :**
    - des **hydrosalpinx** peuvent être visualisés lors de l'échographie pelvienne. En revanche, les obstacles tubaires proximaux, les obstacles distaux sans hydrosalpinx ne sont pas visualisés sur une échographie pelvienne « conventionnelle ». De même, les trompes normales perméables ne sont pas visibles lors de ce même examen ;
    - en revanche, une **hystérosalpingosonographie avec produit de contraste (HyCoSy)** peut permettre de vérifier la perméabilité des trompes. Cet examen nécessite une certaine expertise et à ce jour, l'hystérosalpingographie reste l'examen de référence recommandé en 1ère intention par l'ensemble des sociétés savantes pour l'évaluation de la perméabilité tubaire.

- L'échographie pelvienne peut induire la **découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale** ou **la découverte d'une malformation de l'appareil génital** pouvant être impliquée dans la difficulté à procréer du couple.
- En cas d'anomalies, des examens complémentaires de seconde intention comme une IRM pelvienne, une cœlioscopie et/ou une hystéroscopie pourront être réalisés.

5.1.3. Hystérosalpingographie

- Cet examen est le *Gold Standard* pour l'évaluation de la **perméabilité tubaire.**
- Il doit être réalisé idéalement en phase folliculaire tardive, en l'absence d'allergie à l'iode, d'infection génitale et de grossesse en cours.
- Il peut être douloureux pour les patientes. Il est donc important d'expliquer à la patiente le déroulement, les risques et les bénéfices attendus d'un examen d'imagerie.
- Il consiste en une radioscopie du pelvis couplée à une instillation de produit de contraste dans la cavité utérine. Le radiologue peut ainsi observer en temps réel le remplissage de la cavité utérine et le passage du produit de contraste dans les trompes puis le brassage de ce dernier dans la cavité pelvienne. Plusieurs clichés sont réalisés pour permettre une interprétation complète de l'examen incluant obligatoirement un contrôle tardif pour juger de la perméabilité tubaire.
- Cet examen reste encore l'examen de référence pour explorer les trompes. Il permet de confirmer une perméabilité tubaire satisfaisante. En cas de troubles de la perméabilité de l'une ou des deux trompes, il est possible de préciser le siège de l'obstacle et de mettre en évidence d'éventuelles pathologies tubaires (hydrosalpinx, aspect de salpingite isthmique noueuse en cas d'endométriose…). Par ailleurs, il est possible d'objectiver certaines pathologies utérines comme les synéchies ou certaines formes d'adénomyose interne lors de cet examen (*cf.* item 41 Endométriose).
- En cas d'anomalie tubaire, une cœlioscopie diagnostique peut être discutée.
- Une **sérologie *Chlamydia Trachomatis*** peut compléter le bilan d'évaluation tubaire.

5.1.4. Bilan à visée pré-conceptionnelle et tests de sécurité sanitaires recommandés avant toute AMP

- Dans le cadre d'un désir de grossesse, plusieurs examens peuvent être prescrits :
  - **sérologie rubéole** : en cas de sérologie négative, une vaccination doit être proposée ;
  - **sérologie toxoplasmose** : en cas de sérologie négative, prévention des risques dès le début de la grossesse ;
  - **bilan métabolique** (évaluation des anomalies lipidiques, glycémie à jeun voire HPO à 75 grammes de glucose) : surtout si surpoids et obésité ;
  - sérologies VIH, VHB, VHC et syphilis en cas d'AMP programmée.

5.2. Bilan masculin

- Pour l'homme, un **spermogramme avec spermocytogramme** doit systématiquement être réalisé en première intention dans un bilan d'infertilité, même lorsqu'une étiologie féminine de l'infertilité est suspectée ou a déjà été mise en évidence.

5.2.1. Spermogramme et spermocytogramme

- Le spermogramme reflète les étapes de production, formation et maturation des spermatozoïdes dans les 3 mois précédant l'examen et reflète globalement les sécrétions des glandes du tractus génital masculin (principalement sécrétions des vésicules séminales, prostatiques, épididymaires).

- Le spermogramme doit être effectué dans un laboratoire spécialisé. Il est nécessaire de noter s'il y a eu une perte de l'éjaculat (en particulier la première fraction qui est la plus riche en spermatozoïdes). Le recueil est réalisé **au laboratoire, par masturbation, après un délai d'abstinence de 2 à 7 jours**. Une toilette intime doit être faite avant le recueil.
- Après 30 à 60 minutes après le recueil (temps de liquéfaction entre 20°C et 37°C), plusieurs paramètres sont analysés :
  - mesure du volume de l'éjaculat ;
  - évaluation de la **viscosité de l'éjaculat** ;
  - mesure du pH de l'éjaculat ;
  - évaluation de la **mobilité des spermatozoïdes** (préparation entre lames et lamelles avec lecture immédiate au microscope avec platine chauffante à 37°C) :
    - l'OMS recommande l'évaluation de la mobilité selon 3 catégories : mobilité progressive (PR), mobilité non progressive (NP), spermatozoïdes immobiles (I). La mobilité est soit appréciée par comptage (faible nombre de spermatozoïdes ou faible mobilité) soit estimée à partir de l'observation de plusieurs champs au microscope.
  - recherche des **agglutinats** (attachements de spermatozoïdes mobiles) ;
  - calcul de la **concentration** (spermatozoïdes et cellules rondes) ;
  - évaluation de la **vitalité** à l'aide de colorants vitaux.
- Frottis en vue de spermocytogramme permettant l'évaluation de la morphologie des spermatozoïdes après coloration sur lames. Plusieurs classifications sont possibles : classification des critères stricts appelée classification internationale de Krüger, classification française de David modifiée.
- Les valeurs de référence (**Tableau 1**) ont été définies par l'OMS après analyse de plus de 4000 éjaculats d'hommes fertiles (grossesse spontanée dans les 12 mois) du monde entier.

Tableau 1. INTERPRÉTATION D'UN SPERMOGRAMME

Paramètres	Normes	Anomalies
Volume spermatique	N ≥ 1,5 mL	Absence d'éjaculat : aspermie ↓ : Hypospermie
pH du sperme	7,2 ≤ N ≤ 8	↓ : Sperme acide ↑ : Sperme alcalin
Numération	N ≥ 15 millions/mL N ≥ 39 millions/éjac	↓ : Oligozoospermie Absence de spz = Azoospermie
Mobilité à 1 heure	totale (PR+NP) ≥ 40 % progressive (PR) ≥ 32 %	↓ : Asthénozoospermie
Vitalité	N ≥ 58 %	↓ : Nécrozoospermie
Morphologie	Spz typiques ≥ 4 % (selon classification de Krüger) Spz typiques ≥ 23 % (selon classification de David modifiée)	↓ : Tératozoospermie
Leucocytes	N < 1 million/mL	↑ Leucospermie

- Il est important de préciser aux patients que les valeurs inférieures ne sont pas forcément synonymes d'infertilité ni de stérilité. Particulièrement, un pourcentage élevé de spermatozoïdes dit atypiques (ou un pourcentage faible de formes dites typiques) n'est pas prédictif de fertilité spontanée ni du taux de malformations congénitales chez les enfants. Par ailleurs, pour un même homme il existe de grandes fluctuations physiologiques importantes tout en restant dans les valeurs de référence.
- Avant la réalisation d'un spermogramme, il est important d'interroger le patient, surtout à la recherche d'un **fort épisode de fièvre dans les 3 mois précédent** ce qui peut induire des anomalies sévères du spermogramme (allant même jusqu'à l'azoospermie chez certains patients) mais qui sont tout à fait réversibles.

- En cas d'anomalies du spermogramme, il faut vérifier la **qualité du recueil** (recueil complet, délai d'abstinence) et **recontrôler à 3 mois** avec un **test de migration-survie** associé (test par lavage et centrifugation dont le but est double : séparer les spermatozoïdes du plasma séminal (capacitation) et les sélectionner). Ce test permettra de choisir la stratégie d'AMP à mettre en place si besoin.
- En cas d'antécédent infectieux génito-urinaire et/ou d'anomalies sur le spermogramme, il faut réaliser une **spermoculture** à la recherche de la présence de germes classiques dans le sperme, mais aussi de mycoplasmes (*ureaplasma urealyticum* et *mycoplasma hominis*) ainsi que *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2.2. Autres examens complémentaires chez l'homme infertile

- Les autres examens complémentaires pouvant être prescrits chez un homme infertile doivent être orientés par la clinique et par les résultats du spermogramme (anomalies du spermogramme confirmées à 2 reprises).
- Il est possible de demander :
  - **un bilan hormonal :** en cas d'anomalies du spermogramme, de signes de déficit androgénique, on pourra être amené à prescrire un bilan hormonal pour évaluer l'axe gonadotrope (FSH, testostérone totale) ;
  - **une échographie du contenu scrotal** peut être prescrite en cas d'antécédent de pathologie andrologique (cryptorchidie, chirurgie inguino-scrotale…), et/ou en cas d'anomalies de l'examen clinique et/ou en cas d'anomalies sur le spermogramme. Une **échographie du carrefour prostato-vésiculo-déférentiel** (endorectale le plus souvent) sera proposée en cas d'anomalies des caractéristiques physico-chimiques du sperme (volume, pH de l'éjaculat) et/ou en cas d'éléments cliniques ou paracliniques en faveur d'une infertilité obstructive ;
  - échographie rénale systématique en cas de suspicion de pathologie obstructive du tractus génital ;
  - **un caryotype** : surtout si altération sévère du spermogramme, à la recherche d'une translocation chromosomique ou d'un syndrome de Klinefelter (caryotype 47XXY) ;
  - **d'autres tests génétiques** (microdélétion au niveau du locus AZF sur le bras long du chromosome Y, mutations du gène CFTR…) : surtout si altération sévère du spermogramme ;
  - des examens complémentaires spermiologiques spécifiques.
- Le **test post-coïtal (ou test du Hühner)** consiste à prélever de la glaire cervicale, sécrétée en période péri-ovulatoire, 8 à 12 h après un rapport sexuel et vérifier la présence et la mobilité des spermatozoïdes dans cette glaire.
  Il permet d'évaluer la qualité de la glaire ainsi que la survie des spermatozoïdes au sein de cette glaire, en période péri-ovulatoire. Il permet également de s'assurer de la véracité des rapports sexuels.
  Outre le caractère contraignant et intrusif de cet examen, le test post-coïtal ne doit pas être prescrit de manière systématique. Il n'est d'ailleurs plus recommandé par l'immense majorité des sociétés savantes. Il souffre d'un problème de mauvaise reproductibilité inter- mais aussi intra-observateur. De plus, la réalisation de ce test n'apporte aucun bénéfice pour orienter la prise en charge thérapeutique d'un couple infertile.

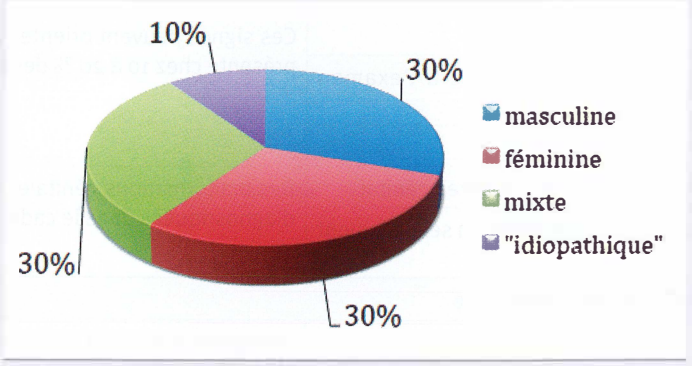
Principales situations de départ en lien avec l'item 38 : « Infertilité du couple : conduite de la première consultation »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec les causes d'infertilité féminine	
24. Bouffées de chaleur	La présence de ces éléments est à rechercher en cas de troubles du cycle. Un trouble de l'ovulation est à l'origine d'environ 40 % des cas d'infertilité féminine. Parmi les troubles de l'ovulation les plus fréquents, on retrouve le syndrome des ovaires polykystiques, l'hyperprolactinémie, l'insuffisance ovarienne prématurée.
40. Écoulement mamelonnaire	
78. Acné	
19. Hirsutisme	
80. Alopécie et chute des cheveux	
94. Troubles du cycle menstruel	
132. Troubles des conduites alimentaires	
33. Difficulté à procréer	
99. Douleur pelvienne	Ces signes peuvent orienter vers une endométriose, présente chez 10 à 20 % des femmes infertiles.
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale	
33. Difficulté à procréer	
105. Découverte d'une malformation de l'appareil génital	Des malformations génitales ou des IST peuvent être diagnostiquées dans le cadre d'un bilan d'infertilité.
305. Dépistage et conseils devant une infection sexuellement transmissible	
En lien avec les causes d'infertilité masculine	
41. Gynécomastie	Ces symptômes sont à rechercher dans le cadre d'un bilan d'infertilité masculine.
63. Troubles sexuels et troubles de l'érection	
101. Douleur testiculaire	
33. Difficulté à procréer	
En lien avec le bilan pré-conceptionnel	
294. Consultation de suivi en gynécologie	La première consultation d'infertilité vise également à dépister et prendre en charge des situations pouvant impacter la fertilité et une grossesse future et à mettre en place, éventuellement, des mesures de prévention. Et à mettre en place des mesures pré-conceptionnelles en fonction de la situation.
312. Prévention des risques fœtaux	
314. Prévention des risques liés au tabac	
322. Vaccination de l'adulte et de l'enfant	
51. Obésité et surpoids	

FICHE DE SYNTHÈSE

- La première consultation d'infertilité du couple a plusieurs objectifs :
  - rechercher une ou plusieurs causes possibles à l'infertilité du couple ;
  - dépister et prendre en charge des situations pouvant impacter la fertilité et une grossesse future et mettre en place, éventuellement, des mesures de prévention ;
  - mettre en place des mesures pré-conceptionnelles en fonction de la situation.
- Un bilan d'infertilité doit toujours rechercher des causes d'infertilité féminine et masculine.
- Les principales causes d'infertilité du couple sont regroupées dans la figure ci-dessous.

Figure 3. Répartition des étiologies d'infertilité du couple



- Les examens complémentaires à prescrire dans le cadre d'une infertilité du couple sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

	Femme	Homme	Couple
1ère intention	• Bilan hormonal J2 J6 (FSH, LH, E2, AMH) • Bilan hormonal J20 : progestérone (seulement chez femmes ayant des cycles de durée normale) • Échographie pelvienne J2 J6 • Compte des follicules antraux, exploration de la cavité et de la morphologie utérines • Hystérosalpingographie J5-J9 • Sérologie rubéole, toxoplasmose, TSH	• Spermogramme	Test post coïtal de Hühner (non systématique, non recommandé)
2e intention	• Bilan hormonal prolactine, androgènes • Hystéroscopie • Cœlioscopie	• Test de migration de survie • Échographie testiculaire et des voies génitales • Bilan hormonal : FSH, testostérone totale • Bilan génétique	

Chapitre 7

Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques

Dr Charlotte Sonigo[1], Dr Geoffroy Robin[2], Pr Fabrice Guerif[3], Pr Patricia Fauque[4]
1. Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la Fertilité, Hôpital Antoine Béclère, Clamart
2. Service d'Assistance Médicale à la Procréation et Préservation de la Fertilité, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille
3. Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Hôpital Bretonneau, Tours
4. Service de Biologie de la Reproduction-CECOS, CHU de Dijon

OBJECTIFS : N°39. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques

- Argumenter la démarche médicale et expliquer les principes de l'assistance médicale à la procréation
- Préservation de la fertilité féminine et masculine de l'enfant à l'adulte

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition de l'assistance médicale à la procréation	
A	Définition	Définition de la préservation de la fertilité féminine et masculine (enfant, adolescent, adulte)	
A	Définition	Définition des différentes techniques d'AMP	
A	Définition	Définition des différentes techniques de préservation de la fertilité féminine et masculine (enfant, adolescent, adulte)	
B	Épidémiologie	Connaître la fréquence du recours à l'AMP en France	
A	Étiologies	Connaître les principales étiologies d'infertilité féminine et masculine nécessitant un recours à l'AMP	
A	Étiologies	Connaître les principales indications des inséminations artificielles	
A	Étiologies	Connaître les principales indications de la FIV avec ou sans ICSI	
A	Étiologies	Connaître les principales indications des dons de gamètes et d'embryons	
A	Étiologies	Connaître les principales indications de préservation de la fertilité féminine et masculine (enfant, adolescent, adulte)	
B	Examens complémentaires	Connaître les explorations cliniques, biologiques et radiologiques minimales à réaliser avant le recours à l'AMP	
B	Prise en charge	Connaître les dispositions règlementaires encadrant le recours à l'AMP et la préservation de la fertilité féminine et masculine (enfant, adolescent, adulte)	
B	Prise en charge	Connaître les principales complications des techniques d'AMP et de préservation de la fertilité féminine et masculine (enfant, adolescent, adulte)	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A 1. Assistance médicale à la procréation – Généralités et encadrement

1.1. Définitions

- Selon la loi de Bioéthique de 2011, « ***L'Assistance Médicale à la Procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryon et l'insémination artificielle,*** *ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis de l'Agence de Biomédecine* ».
- La **préservation de la fertilité** regroupe toutes les techniques qui visent à recueillir et conserver des gamètes ou du tissu germinal, en vue d'une réutilisation ultérieure ayant pour objectif la reproduction.

B 1.2. Dispositions réglementaires

- Les procédés d'AMP sont encadrés par la loi de Bioéthique de juillet 1994, révisée en août 2004 puis en juillet 2011 ainsi que par des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP. Ces règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP sont publiées au journal officiel de la république française. Elles sont régulièrement mises à jour. Actuellement nous suivons les règles éditées par l'arrêté du 30 juin 2017. Au moment de l'écriture de ce référentiel (février 2021), la loi de la Bioéthique est en cours de révision et certaines dispositions réglementaires ci-dessous risquent d'être obsolètes dans les mois suivant la publication de cet ouvrage.
- Selon la loi, « *L'assistance médicale à la procréation a pour objet de* ***remédier à l'infertilité d'un couple*** *ou* ***d'éviter la transmission*** *à l'enfant ou à un membre du couple* ***d'une maladie d'une particulière gravité.*** *Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.* ***L'homme et la femme*** *formant le couple doivent être* ***vivants, en âge de procréer*** *et* ***consentir*** *préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination.*»
- « ***Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès d'un des membres du couple,*** *le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation.*»
- De plus, la loi stipule que « *toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité.*»
- L'AMP peut être dite **intra-conjugale** (utilisation des gamètes, ovocytes et spermatozoïdes des deux membres du couple) ou avec l'utilisation d'un **tiers donneur** (donneur de sperme, donneuse d'ovocytes ou couple donnant ses embryons congelés quand il n'y a plus de projet parental).

En France, en février 2021

- ***Grandes indications de recours à l'AMP***
  - Pathologies de la reproduction
  - Risque de transmission génétique d'une pathologie d'une particulière gravité (Diagnostic pré-implantatoire)
  - Préservation de la fertilité
  - Risque de transmission d'une pathologie virale (éviter la transmission d'une maladie à l'autre membre du couple)
- ***Conditions pour avoir le droit de recourir à l'AMP***
  - Couple composé d'un homme et d'une femme
  - En situation stable de couple
  - Deux membres du couple consentants librement (signature d'un consentement obligatoire)
  - Deux membres du couple vivants au moment de l'acte d'AMP
  - Deux membres du couple en âge de procréer (mais pas d'âge défini dans la loi)
- ***Techniques d'AMP (intraconjugale ou avec tiers donneur) et de préservation disponibles***
  - Inséminations intra-utérine
  - Fécondations *in vitro* classique (FIV) ou assistée (ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes) suivi d'un transfert embryonnaire
  - Congélation embryonnaire, la décongélation et le transfert embryonnaire
  - Diagnostic pré-implantatoire : diagnostic génétique sur cellule(s) embryonnaire(s)
  - Autoconservations de gamètes à visée de préservation de la fertilité
  - Techniques plus rarement utilisées : maturation ovocytaire *in vitro*, cryopréservation de cortex ovarien et de tissu testiculaire

1.3. Conditions de prise en charge par la sécurité sociale

- **En France, l'infertilité est prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie jusqu'au 43e anniversaire de la femme** (pour information, ce n'est pas le cas dans la majorité des pays du monde où le coût des bilans et des traitements de l'infertilité est à la charge des patients).
- Il n'y a pas d'âge limite de prise en charge par l'Assurance Maladie concernant l'âge de l'homme, même si l'agence de biomédecine recommande de ne pas prendre en charge en AMP les hommes âgés de plus de 60 ans.
- La prise en charge par l'Assurance Maladie comprend :
  - le bilan d'infertilité ;
  - les traitements prescrits dans le cadre de la prise en charge en AMP ;
  - la réalisation de **6 inséminations intra-utérines** (IIU) ;
  - la réalisation de **4 tentatives FIV+ /- ICSI** (une tentative comprend la stimulation, l'obtention et la culture *in vitro* des embryons, le transfert de tous les embryons obtenus immédiatement après la ponction ou après congélation et décongélation).
- En cas de grossesse survenue après une technique d'AMP, le compteur de tentatives (IIU et FIV+/-ICSI) est remis à zéro pour l'Assurance Maladie si le couple souhaite un nouvel enfant en AMP.

1.4. Bilan pré-thérapeutique

1.4.1. Bilan médical

- Les règles de bonnes pratiques imposent, pour tout couple présentant **des difficultés à procréer**, **une prise en charge clinico-biologique** des couples. Il est écrit que « *une investigation clinico-biologique est réalisée préalablement à l'AMP. Elle vise à rechercher et à évaluer les causes de l'infertilité du couple. Elle permet aussi d'évaluer la balance bénéfice-risque d'une prise en charge en AMP pour les personnes concernées.*

- *Elle comprend, au minimum, après anamnèse à la recherche de facteurs de risque spécifiques, les examens suivants :*
  - *examen clinique le cas échéant des deux membres du couple ;*
  - *exploration du cycle et du statut ovarien ;*
  - *exploration utérine et/ou utéro-tubaire selon les cas ;*
  - *spermogramme, spermocytogramme, spermoculture et test de migration de survie des spermatozoïdes si approprié ;*
  - *des tests de sécurité sanitaires des deux membres du couple »*
- Pour le bilan d'infertilité détaillé, se reporter à l'item 38 (Infertilité du couple, conduite à tenir de la première consultation).
- **Les tests de sécurité sanitaires comprennent pour les deux membres du couple les sérologies VHB, VHC, VIH, Syphilis.** Ce bilan doit être réalisé moins de 3 mois avant la première tentative d'AMP puis tous les ans.
- **Le test de migration de survie** des spermatozoïdes est un test complémentaire au spermogramme, indiqué dès qu'une technique d'AMP est envisagée, afin de choisir la technique d'AMP qui sera la plus appropriée. Ce test reproduit les conditions de préparation des spermatozoïdes avant toute AMP. Il s'agit d'un **test de sélection des spermatozoïdes les plus mobiles.** Ce test permet également d'induire la capacitation des spermatozoïdes, préalable indispensable à tout processus de fécondation. Le résultat est donné en nombre estimé de spermatozoïdes à mobilité progressive « utilisables » en AMP.

1.4.2. Bilan psycho-social

- Une consultation d'évaluation psychologique peut être proposée à tous les couples pris en charge dans un parcours d'AMP. Un entretien avec un psychiatre ou un psychologue adjoint à l'équipe est préconisé (et systématiquement proposé) pour les **couples ayant recours à un don de gamètes ou d'embryon.**

1.4.3. Bilan pré-conceptionnel

- Il faut toujours garder à l'esprit que l'objectif de la prise en charge en AMP est l'obtention d'une naissance vivante. Ainsi, un **bilan pré-conceptionnel** adapté et raisonné pour s'assurer de l'absence de facteurs de risque majeurs de pathologies gravidiques doit être prescrit avant la réalisation d'une technique d'AMP, comme des sérologies rubéole et toxoplasmose, un bilan métabolique si besoin, un dosage de la TSH …

1.5. Épidémiologie

- **Environ 1 couple sur 4 à 6 consulte pour infertilité en France aujourd'hui.**
- En 2018, selon les chiffres de l'Agence de la Biomédecine, il y a eu :
  - un peu plus de 47 000 tentatives d'insémination intra-utérine ;
  - un peu plus de 60 000 ponctions d'ovocytes en vue d'une FIV +/- ICSI ;
  - un peu plus de 25 000 naissances après AMP, soit **3 % des naissances en France**.

A 2. Inséminations intra-utérines artificielles

2.1. Définitions et grands principes

- L'insémination intra-utérine est la technique d'AMP la plus ancienne et consiste à déposer dans l'utérus des spermatozoïdes sélectionnés.
- L'objectif est de favoriser la fécondation *in vivo* en inséminant des spermatozoïdes « sélectionnés » dans l'utérus au moment le plus opportun, le jour de l'ovulation.

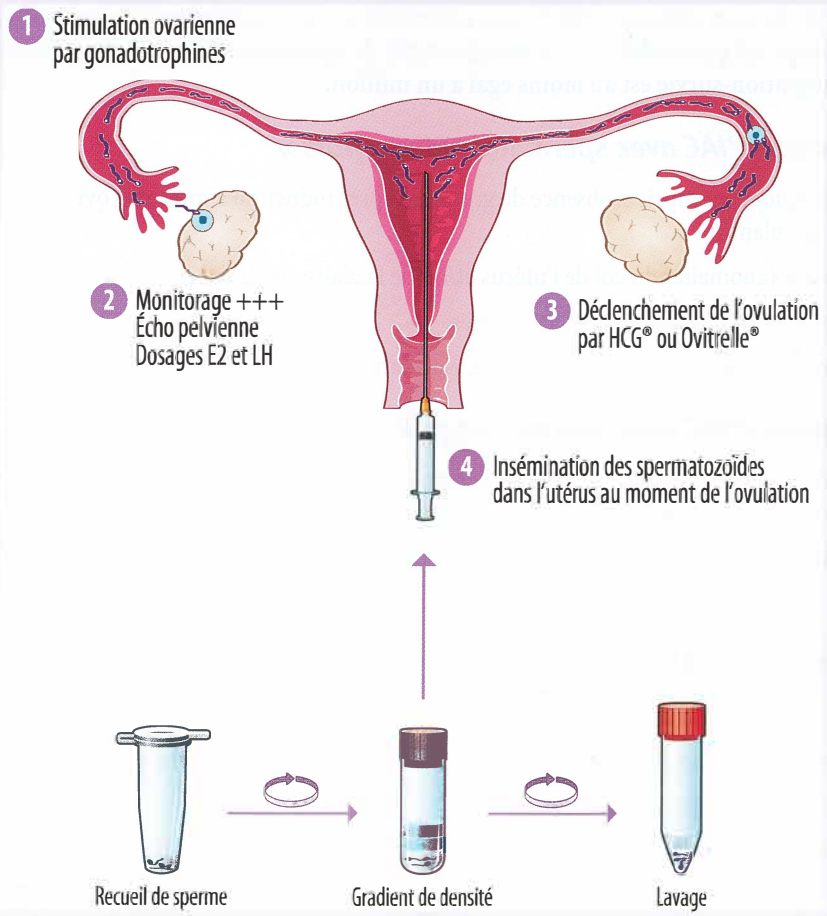
- Les spermatozoïdes utilisés peuvent être ceux du conjoint (insémination artificielle avec spermatozoïdes de conjoint (IAC)) ou ceux d'un donneur (insémination artificielle avec spermatozoïdes de donneur (IAD)).

2.2. Différentes étapes (Figure 1)

2.2.1. Recueil et préparation du sperme

- Le recueil de sperme est réalisé par **masturbation** dans un laboratoire d'AMP ayant un agrément spécifique, dans des conditions d'asepsie satisfaisantes.
- Les meilleurs spermatozoïdes sont **sélectionnés** par des techniques particulières de laboratoire, semblables au test de migration-survie (*cf.* item 38).
- La préparation obtenue peut ensuite être utilisée immédiatement ou après avoir été préalablement congelée (auto-préservation de spermatozoïdes ou utilisation de spermatozoïdes de donneur qui sont systématiquement congelés).

Figure 1. Principales étapes de stimulation, monitorage et déclenchement de l'ovulation avant la réalisation de l'Insémination Intra-Utérine de spermatozoïdes sélectionnés (d'après Robin et al., MCED, Janvier 2013 Vol 62) et (Barberet et al., RFL, Juillet-Aout 2018)



2.2.2. Stimulation de l'ovulation sous surveillance

- L'insémination est idéalement précédée d'une stimulation de la croissance folliculaire par des gonadotrophines (FSH ou FSH+LH) (en vue d'obtenir la maturation de un à trois follicules dominants au maximum (également appelée stimulation ovarienne paucifolliculaire) ou d'une induction de l'ovulation pour les patientes qui présentent des **troubles du cycle menstruel** (anovulation ou dysovulation). Un déclenchement de l'ovulation par injection d'hCG recombinante (qui agit sur les mêmes récepteurs que la LH) est réalisé quand le ou les follicules ont atteint une taille compatible avec une maturation folliculaire (16-20 mm). L'objectif est de réaliser l'insémination intra-utérine le jour de l'ovulation.
- Des échographies pelviennes et des dosages hormonaux (en particulier l'œstradiol qui est un des reflets de la maturité des follicules) sont nécessaires afin de suivre la réponse ovarienne à la stimulation.

2.2.3. Insémination intra-utérine

- La préparation spermatique (environ 250 µL) est inséminée délicatement dans la cavité utérine grâce à un cathéter adapté, environ 36 h après le déclenchement de l'ovulation.

2.3. Indications

2.3.1. Conditions nécessaires pour la réalisation d'une insémination intra-utérine

- Selon le guide des bonnes pratiques (2017), une insémination intra-utérine peut être réalisée uniquement si au **moins une trompe est perméable** et si le **nombre total de spermatozoïdes mobiles progressifs disponibles après test de migration-survie est au moins égal à un million.**

2.3.2. Indication d'IAC avec spermatozoïdes « frais »

- Infertilité inexpliquée (y compris si absence de grossesse après induction simple de l'ovulation chez des patientes anovulantes/dysovulantes).
- Infertilité cervicale (anomalies du col de l'utérus et/ou de la glaire cervicale).
- Altérations modérées des paramètres spermatiques.
- Troubles sexuels balistiques (dysfonction érectile, éjaculation anté-portas…).

2.3.3. Indication d'IAC avec sperme congelé

- Spermatozoïdes autoconservés avant traitement gonadotoxique avec persistance de troubles sévères de la spermatogenèse au décours du traitement (analyses à 2 ans après la fin du traitement).
- Sperme congelé pour d'autres indications (difficultés de recueil, troubles éjaculatoires de sévérité fluctuante…).
- Risque viral.

2.3.4. Indications d'IAD

- Azoospermie (Absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat).
- Extraction chirurgicale de spermatozoïdes testiculaires négative (*cf.* prise en charge azoospermie).
- Échecs répétés d'ICSI d'indication masculine.
- Pathologie génétique/cytogénétique masculine (afin d'éviter la transmission à la descendance).

2.4. Résultats

- Les résultats dépendent de nombreux facteurs (âge de la patiente, rang de la tentative, indication, nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs inséminés…).
- Les taux moyens de grossesse sont **de 10 à 15 %** avec spermatozoïdes de conjoint toutes populations et indications confondues. Ces taux sont meilleurs avec l'utilisation de spermatozoïdes de donneurs (20-25 %).

Induction simple de l'ovulation

- Dans certaines situations, essentiellement lorsque l'infertilité est liée à des troubles de l'ovulation, il est possible d'utiliser des traitements permettant d'induire l'ovulation. Quand l'ovulation a lieu, il n'est pas nécessaire de réaliser une insémination intra-utérine si le couple peut avoir des rapports sexuels « programmés ». **Ces traitements ne constituent pas, en soit, des techniques d'AMP.**
- Ces traitements doivent être mis en place au terme d'un bilan complet d'infertilité et uniquement si le seul paramètre permettant d'expliquer l'infertilité du couple est le trouble de l'ovulation.
- **Il existe plusieurs traitements qui permettent d'induire l'ovulation, et cela doit être adapté à l'origine du trouble du cycle :**
  - ***Citrate de Clomifène :*** il s'agit d'un inhibiteur sélectif du récepteur aux estrogènes (SERM). Il permet d'induire une sécrétion endogène de FSH et de LH et d'induire une ovulation. Il est administré par voie orale pendant 5 jours en début de cycle. Il est surtout indiqué chez les patientes présentant un **Syndrome des Ovaires Polykystiques ou une aménorrhée** avec anovulation conservant une sécrétion estrogénique (aménorrhées du groupe 2 de l'OMS) (Item 42) ;
  - ***Pompe à GnRH :*** Il s'agit d'une pompe à coller sur la peau qui délivre de manière pulsatile de la GnRH par voie sous-cutanée. C'est un traitement très efficace lorsqu'il est proposé chez les patientes présentant une **anovulation d'origine hypothalamique ;**
  - ***Gonadotrophines (FSH +/- LH) :*** Des injections sous-cutanées de gonadotrophines recombinantes ou d'extraction urinaire hautement purifiées peuvent être utilisées pour induire l'ovulation quelle que soit l'origine du trouble du cycle ;
- Comme pour les traitements d'AMP, il est nécessaire de surveiller par échographie et bilan hormonal l'efficacité des traitements.
- Parfois, certaines anovulations peuvent être secondaires à d'autres endocrinopathies (hyperprolactinémies, syndrome de Cushing, dysthyroïdies…) : dans ces situations, c'est le traitement de la cause qui permettra le plus souvent de rétablir la mécanique ovulatoire physiologique.
- Les anovulations secondaires à une insuffisance ovarienne prématurée ne relèvent pas d'une induction d'ovulation médicamenteuse. Dans l'état actuel des connaissances, seuls le don d'ovocytes ou l'adoption pourront être proposés dans cette situation en cas de projet parental.

A

3. Fécondation *in vitro*

3.1. Définitions et grands principes

- Il s'agit d'une **fécondation extra-corporelle :** la fécondation et les 1ères étapes du développement embryonnaire, qui se passent naturellement dans les trompes puis dans l'utérus, sont réalisées *in vitro*, au laboratoire. La première naissance après FIV a eu lieu en 1978 en Angleterre et en 1982 en France.
- **Les principales étapes sont :**

3.1.1. *Stimulation ovarienne sous surveillance*

- La **stimulation ovarienne** (hyperstimulation ovarienne contrôlée) a pour objectif d'amener à maturation plusieurs follicules grâce à l'administration, par injection sous-cutanée, de fortes doses de gonadotrophines exogènes (FSH seule ou FSH + LH). Pour éviter une ovulation prématurée spontanée, un **blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire** est réalisé dans le même temps grâce à l'administration d'agonistes ou d'antagonistes de la GnRH afin d'empêcher une ovulation spontanée.
- Les protocoles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée nécessitent une surveillance rapprochée (monitorage de l'ovulation) par échographie pelvienne (surveillance de la croissance folliculaire et de l'épaisseur endométriale) et bilan hormonal (taux d'estradiol, de LH et de progestérone). Ce monitorage a pour objectif de vérifier l'efficacité de la stimulation (nombre de follicules en croissance), de choisir le jour optimal du déclenchement de l'ovulation et d'identifier les situations à risque de complications (par exemple syndrome d'hyperstimulation ovarienne) ou

d'échec (par exemple réponse ovarienne insuffisante).

- L'ovulation est déclenchée quand plusieurs follicules ont atteint une taille supérieure à 16 mm (16-20 mm de diamètre) grâce à une injection soit d'un analogue de l'hCG (hCG recombinante) qui agit sur les mêmes récepteurs que la LH, soit d'un agoniste de la GnRH (induit le déclenchement d'un pic de LH et de FSH endogène).

3.1.2. Recueil ovocytaire

- La ponction folliculaire est réalisée au bloc opératoire, environ 36 h après l'injection visant à déclencher l'ovulation. Elle est réalisée, dans l'immense majorité des cas, par voie vaginale sous contrôle échographique. Elle peut être réalisée sous anesthésie locale, sous sédation (diazanalgésie) ou sous anesthésie générale selon les habitudes des centres.
- Le liquide folliculaire est prélevé et transporté dans des tubes jusqu'au laboratoire.
- Au laboratoire, le liquide folliculaire est examiné à la loupe à la recherche des complexes cumulo-ovocytaires (ovocyte entouré de cellules folliculaires).

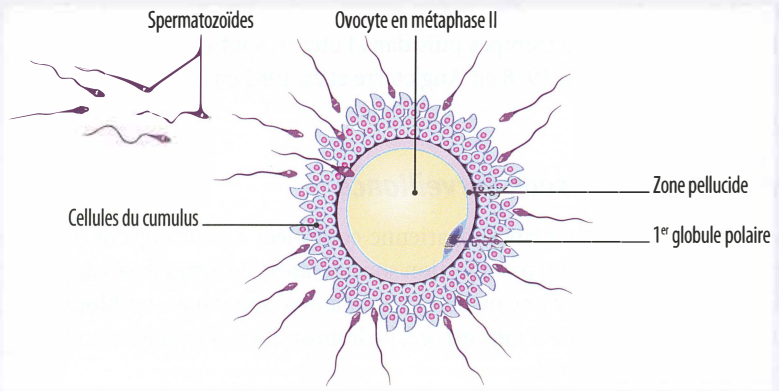
3.1.3. Préparation du sperme

- Dans la majorité des cas, un prélèvement de sperme est réalisé par masturbation, le jour de la ponction folliculaire mais il est également possible d'utiliser des spermatozoïdes congelés du conjoint ou d'un tiers donneur.
- Il est également possible d'utiliser des spermatozoïdes épididymaires et/ou testiculaires issus d'un prélèvement chirurgical de spermatozoïdes dans les situations d'azoospermie (azoospermie obstructive secondaire à un obstacle sur les voies génitales ou azoospermie non obstructive secondaire à un trouble de la spermatogenèse). Dans ces situations, les spermatozoïdes peuvent être utilisés à l'état frais ou après congélation.
- Il est également possible de récupérer les spermatozoïdes dans les urines préalablement alcalinisées dans les situations d'éjaculation rétrograde (dans la vessie), là également les spermatozoïdes recueillis peuvent être congelés au préalable de la tentative de FIV.
- Les spermatozoïdes récupérés sont préparés pour la fécondation *in vitro* en fonction de la technique envisagée.

3.1.4. Fécondation

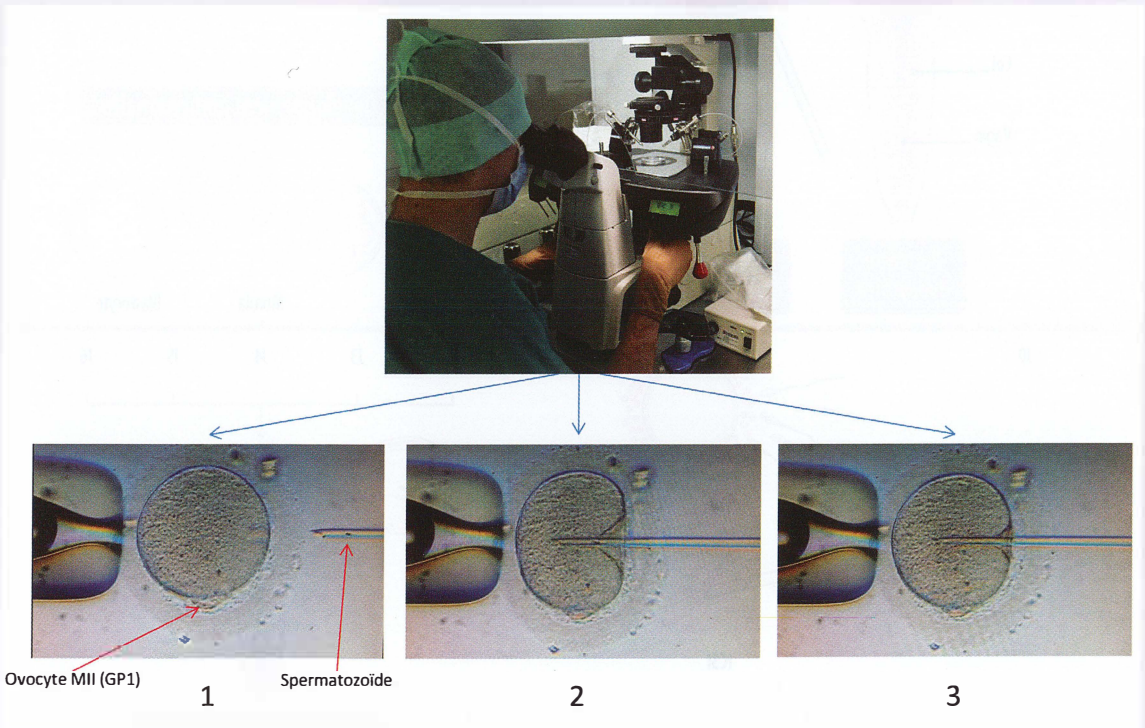
- **Il existe deux grands types de fécondation :**
  - **fécondation *in vitro* classique ou conventionnelle (FIV-c) :** mise en contact des ovocytes récupérés avec des spermatozoïdes préparés **(Figure 2)**.

Figure 2. Schéma d'une fécondation *in vitro* classique (d'après Robin *et al*, MCED, Janvier 2013 vol. 62)



– **fécondation *in vitro* avec micro-injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI)** préalablement sélectionné (**Figure 3**). Dans certains centres et dans des situations particulières, il est possible de sélectionner les spermatozoïdes à un très fort grossissement avant de procéder à la micro-injection du spermatozoïde (IMSI).

Figure 3. Photo d'une micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde au sein d'un ovocyte en métaphase de méiose II (MII, avec expulsion du 1er globule polaire visible (GP1)) décoronisé (ICSI).
Image d'un poste de micro-injection et trois temps de la technique (P. Fauque).



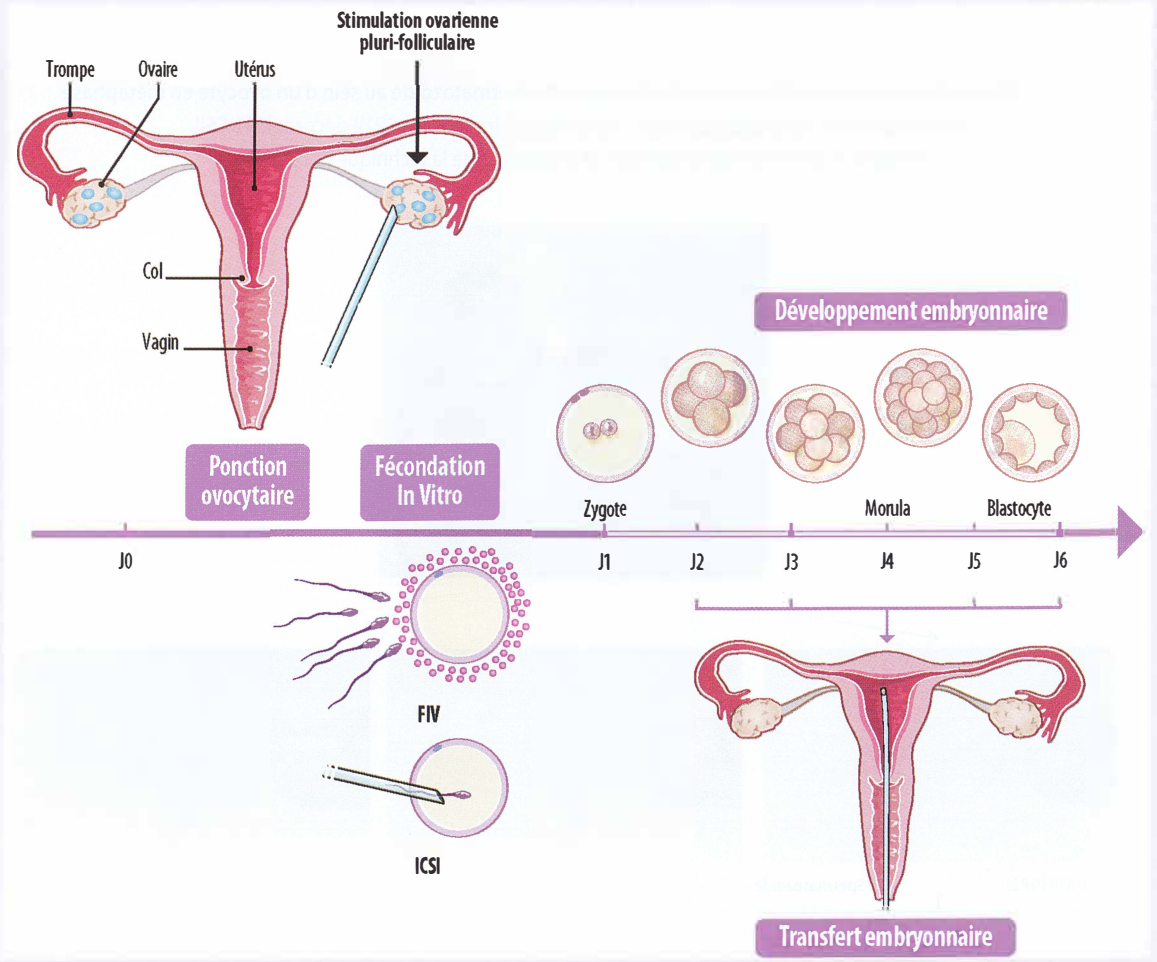
3.1.5. Culture puis transfert embryonnaire

- Après la mise en fécondation des gamètes, les embryons obtenus sont mis en culture et fréquemment observés. Un ou deux embryons peuvent être transférés dans l'utérus de la patiente après 2 à 6 jours de culture (**Figure 4**). Le choix du nombre d'embryons et de jour du transfert dépend de nombreux facteurs.
- Un test sanguin de grossesse est réalisé environ 14 jours après la ponction.

3.1.6. Congélation embryonnaire

- Les embryons qui ne sont pas transférés et qui ont un développement adéquat peuvent être **congelés** pour une **utilisation ultérieure**.
- Grâce à des cryoprotecteurs, les embryons insérés dans des paillettes sont conservés dans des cuves d'azote (-196°C) au sein des laboratoires de biologie de la reproduction. Il n'y a pas, à ce jour, de limites de durée de conservation. Tous les ans, les couples sont consultés pour savoir s'ils maintiennent leur projet parental. En cas de séparation du couple ou si le couple ne souhaite pas poursuivre son projet parental, le couple peut demander la destruction des embryons, ou de céder les embryons à la recherche ou à un autre couple.
- Lors de l'utilisation des embryons congelés, les embryons sont transférés dans l'utérus de la patiente qui aura été préalablement préparé par différents types de protocoles pour recevoir l'embryon.

Figure 4. Schéma du processus de Fécondation *in vitro* classique (FIV) et assistée (ICSI)
(Barberet *et al.*, RFL, Juillet-Aout 2018)



3.1.7. Le cas particulier du diagnostic pré-implantatoire

- Le **diagnostic pré-implantatoire** (DPI) consiste **à proposer à des couples qui ne sont pas forcément infertiles de sélectionner génétiquement des embryons avant leur transfert pour éviter la survenue d'une grossesse avec un fœtus qui serait atteint d'une maladie génétique grave.** Les indications de DPI sont restreintes aux pathologies génétiques (chromosomiques ou géniques) « d'une particulière gravité ». Ces indications doivent être validées systématiquement par un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). L'objectif du DPI est d'éviter le recours aux techniques de diagnostic prénatal (dont certaines sont risquées pour la grossesse) et le vécu d'une interruption médicale de grossesse, qui est une procédure psychologiquement très lourde.
- Techniquement, après la fécondation, le DPI nécessite de réaliser un prélèvement (biopsie) puis l'analyse génétique d'au moins une cellule de l'embryon (techniques de cytogénétique ou de biologie moléculaire selon les situations). Les techniques cytogénétiques (comme la FISH) permettent de déterminer partiellement le contenu chromosomique d'un noyau, et ainsi d'identifier les embryons sains ou porteurs d'anomalies chromosomiques équilibrées ou non. Les techniques de biologie moléculaire permettent d'identifier des mutations, et sont utilisées dans le cadre du DPI de pathologies autosomiques récessives ou dominantes ou de pathologies liées à l'X.

3.2. Indications

3.2.1. *Principales indications de la fécondation in vitro classique ou conventionnelle (FIV-c)*

- L'infertilité tubaire représente l'indication incontestée de la FIV-c.
- L'endométriose.
- Les échecs d'insémination intra-utérine ou d'inductions simples de l'ovulation.

3.2.2. *Principales indications de l'ICSI*

- Les anomalies spermatiques sévères.
- Lorsque les spermatozoïdes ont été extraits chirurgicalement (origine épididymaire ou testiculaire) ou à partir des urines (dans le cadre d'une éjaculation rétrograde).
- Le recours à l'ICSI sera également proposé après un échec de fécondation en FIV-c.

3.3. Résultats

- Les taux de grossesses dépendent de nombreux facteurs dont essentiellement l'âge de la femme (baisse modérée des taux de succès à partir de 35 ans et chute importante après 40 ans).
- Les taux moyens de naissance vivante après transfert d'embryons sont d'environ 20 à 40 % par transfert (toutes populations et étiologies confondues).

A 4. Don de gamètes et d'embryon

4.1. Définitions et grands principes

- Le don de gamètes est réalisé principalement au sein de **centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme (CECOS).** Il s'agit de l'intervention d'un tiers donneur de spermatozoïdes ou donneuse d'ovocytes. Le don de gamète concerne 5 % des tentatives d'AMP et des enfants nés par AMP en France (soit environ 1250 enfants par an).
- Les conditions d'accès sont identiques à celles de l'AMP intraconjugale.
- Les grands principes du don de gamètes sont les suivantes :
  - **volontariat :** le don est réalisé librement, après signature d'un consentement écrit du donneur/donneuse et du couple receveur devant notaire ;
  - **gratuité :** interdiction de toute rémunération en contrepartie mais prise en charge des frais occasionnés par le don ;
  - **anonymat :** les donneurs et receveurs n'ont pas accès à leurs identités respectives ;
  - Le nombre d'enfants nés par donneur/donneuse est limité à 10.
- Il n'est pas obligatoire que les donneuses et donneurs aient déjà eu des enfants.

4.2. Indications

4.2.1. *Don d'ovocytes ou de spermatozoïdes*

- Infertilité sévère voire stérilité médicalement constatée (insuffisance ovarienne prématurée, azoospermie, autres altérations spermatiques très sévères).

- Risque de transmettre une maladie génétique d'une particulière gravité à l'enfant à venir.
- Risque de transmettre une maladie virale d'une particulière gravité à l'autre membre du couple.
- En cas d'échec d'AMP intraconjugale, dans certains cas, on peut proposer un don d'ovocyte ou de spermatozoïdes.

4.2.2. Accueil d'embryon

- Double infertilité sévère ou double stérilité.
- Double indication génétique (chaque membre du couple est porteur d'une anomalie génétique transmissible à la descendance).

Remarque : Aujourd'hui en France le double don (don de spermatozoïdes et don d'ovocytes) n'est pas autorisé.

A

5. Préservation de la fertilité

5.1. Définitions et grands principes

5.1.1. Définitions

- La « **préservation de la fertilité** » (PF) repose sur des techniques de cryoconservation de gamètes (ovocytes, spermatozoïdes) ou de tissus germinaux à des fins de fertilité future. Les techniques de PF ne peuvent être réalisées que dans des centres habilités pour la conservation des gamètes. Les techniques de PF sont indiquées dans toutes les situations médicales (oncologiques ou non oncologiques) qui peuvent compromettre la fertilité ultérieure d'un individu (chimiothérapie et/ou radiothérapie potentiellement gonadotoxique, chirurgie ou pathologie pouvant altérer sévèrement la fonction gonadique…). Le choix de recourir à ces techniques de PF dans ces situations fait l'objet d'une concertation pluri-disciplinaire qui tiendra compte de nombreux paramètres (âge, pronostic et traitement du cancer…).
- Toutes les techniques dans ce contexte sont, à ce jour, **remboursées à 100 %** par l'Assurance Maladie.
- Après la congélation de gamètes ou tissus germinaux, les patients reçoivent tous les ans un document à remplir pour exprimer leur souhait de poursuivre la congélation.
- Il existe aujourd'hui plusieurs techniques de PF adaptées en fonction de l'âge et du sexe des patients. Certaines sont couramment utilisées, d'autres sont considérées comme expérimentales et d'autres encore sont à l'état de recherche.
- Il est primordial de prévenir les patients ayant recours à ce type de technique qu'aucune d'entre elle ne représente une garantie de grossesse.

5.1.2. Techniques de préservation de la fertilité masculine

- **Chez l'adolescent et l'homme adulte (après la puberté)**, la **congélation de spermatozoïdes éjaculés est la technique le plus souvent réalisée** (le recueil de sperme a lieu par masturbation, au laboratoire). Dans des situations rares, la technique de recueil des spermatozoïdes par masturbation n'est pas possible, les spermatozoïdes peuvent alors être prélevés chirurgicalement (origine épididymaire ou testiculaire). Les spermatozoïdes sont conservés dans des paillettes à l'aide de cryoprotecteur (utilisés pour protéger et prévenir la formation des cristaux de glace) dans des cuves contenant de l'azote liquide à -196°C.
- **Chez le garçon pré-pubère,** il n'y pas encore de spermatozoïdes présents dans les testicules, mais uniquement des cellules souches germinales (essentiellement des spermatogonies). On peut alors proposer la **congélation de tissu testiculaire**. La possible utilisation ultérieure du tissu testiculaire congelé reste à l'heure actuelle du domaine de la recherche, en ce qui concerne la spermatogenèse *in vitro,* la greffe de tissu testiculaire et la transplantation de cellules germinales.

5.1.3. Techniques de préservation de la fertilité féminine

5.1.3.1. Cryopréservation d'ovocytes ou d'embryon avec stimulation hormonale préalable

- **La technique de référence,** quand elle peut être réalisée, est la **préservation d'ovocytes matures ou d'embryon avec stimulation hormonale préalable.** Comme pour une fécondation *in vitro*, les ovaires sont stimulés par des hormones (association de gonadotrophines avec un analogue (agoniste ou antagoniste) de la GnRH) puis une **ponction ovocytaire** échoguidée est réalisée par voie vaginale. Les ovocytes **matures récupérés** peuvent être soit **cryoconservés à -196°C (technique de congélation ovocytaire ultrarapide dite de vitrification à l'aide de cryoprotecteurs), soit mis en fécondation** pour les patientes en couple qui le souhaitent pour une **cryoconservation des embryons** (technique de congélation embryonnaire également le plus souvent par vitrification).
- Cette technique de congélation ovocytaire ou embryonnaire présente cependant plusieurs inconvénients :
  - elle nécessite au moins deux semaines (entre le début de la stimulation et la ponction ovocytaire) : elle n'est donc pas indiquée dans les situations au cours desquelles un traitement potentiellement gonadotoxique doit être réalisé en extrême urgence. En effet, il ne faut pas que la stratégie de PF proposée puisse impacter défavorablement sur le pronostic de la maladie ;
  - elle induit une augmentation supra-physiologique de l'estradiol qui pourrait théoriquement être délétère dans certaines pathologies hormono-dépendantes (par exemple pour les cancers du sein hormono-dépendants) ;
  - elle ne peut être proposée qu'aux femmes après la puberté.

5.1.3.2. Cryopréservation d'ovocytes ou d'embryon sans stimulation hormonale préalable

- **La préservation d'ovocytes matures sans stimulation hormonale préalable** est une alternative lorsqu'une stimulation ovarienne ne peut être mise en place. Cette technique, appelée maturation ***in vitro,*** consiste en une ponction des ovocytes contenus dans les petits follicules antraux ovariens **sans injection d'hormone**. La ponction est plus difficile que lorsqu'elle est réalisée après stimulation. Les ovocytes récupérés sont alors maturés *in vitro*, au laboratoire, pendant 24 h à 48 h. Seuls les ovocytes qui ont maturé (les seuls à pouvoir être fécondés) sont cryoconservés, ou mis en fécondation pour une cryoconservation des embryons pour les patientes en couple qui le souhaitent.

Cette technique peut être réalisée en urgence, quelle que soit la phase du cycle menstruel.

- Pour ces deux techniques, il est important de noter que si la patiente choisit de préserver des embryons, elle ne pourra les réutiliser plus tard qu'en couple, avec le même conjoint vivant. C'est pourquoi, ces dernières années la congélation ovocytaire a été majoritairement préférée. À noter que la méthode de fécondation des ovocytes matures cryoconservés sera obligatoirement une ICSI (ovocytes qui ont été décoronisés).

5.1.3.3. Cryopréservation de cortex ovarien

- **La cryopréservation de cortex ovarien** consiste à un prélèvement **d'une partie d'ovaire ou d'un ovaire entier** prélevé lors d'une **cœlioscopie**. Le **cortex**, zone périphérique de l'ovaire contenant le stock des follicules primordiaux, est isolé puis coupé en petits fragments qui sont ensuite congelés à -196°C, à l'aide de cryoprotecteurs. Il est possible de récupérer des ovocytes immatures sur les fragments de cortex ovarien, après une étape de maturation *in vitro* pendant 24 h à 48 h puis de congeler les ovocytes matures obtenus. Lors de la réutilisation, les morceaux de cortex sont **greffés**, le plus souvent dans la loge ovarienne. L'utilisation des fragments de cortex ovariens cryoconservés a pour but d'obtenir la maturation des ovocytes. Elle peut se faire in vivo, c'est l'autogreffe de cortex ovarien. L'autogreffe présente l'avantage de restituer une sécrétion hormonale endogène en plus de la fertilité. De plus, cette technique est efficace dans l'espèce humaine puisqu'en 2021 plus de 130 enfants sont nés dans le monde après autogreffe de cortex ovarien (grossesses spontanées et grossesses induites par techniques de FIV).
- À noter que le risque majeur de la greffe de fragments ovariens est, en cas de pathologies malignes diffuses, la réintroduction de la maladie initiale par le biais de cellules tumorales présentes dans les fragments ovariens (la maturation folliculaire *in vitro* au laboratoire à partir des follicules primordiaux issus de cortex ovarien cryopréservé n'est à ce jour pas réalisable dans l'espèce humaine mais a pu être réalisée avec succès dans le modèle murin).

Pour les jeunes filles prépubères, la cryopréservation de cortex ovarien sera la seule technique de préservation possible.

5.1.3.4. Autres techniques disponibles

- Dans certaines situations, on peut être amené à prescrire des **injections d'agonistes de la GnRH visant à « mettre au repos » les ovaires** pour tenter de les protéger de l'impact toxique de certaines chimiothérapies sur le pool de follicules primordiaux. Cette technique est souvent proposée en complément d'une technique préalablement citée car elle ne permet pas la conservation de gamètes.
- Quand une **radiothérapie pelvienne** est proposée chez une femme, on peut être amené à proposer une **transposition ovarienne.** Cette technique a pour objectif de déplacer les ovaires, par cœlioscopie, hors du champ de la radiothérapie pour éviter les effets gonadotoxiques des rayonnements ionisants sur l'ovaire. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une technique de préservation de la fertilité.

5.2. Indications

- Comme pour l'AMP, la préservation de la fertilité est encadrée par la loi de bioéthique. Elle peut être proposée à ***« toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée »***
- Les techniques de préservation de la fertilité ont été développées pour les **patients atteints de cancer devant recevoir une chimiothérapie potentiellement toxique pour les gonades.** Des consultations spécialisées de préservation de la fertilité et la proposition éventuelle de technique de PF font aujourd'hui partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de cancer. Le choix de la technique dépend de nombreux facteurs. Les techniques de PF mise en place sont décidées en concertation pluridisciplinaire entre les médecins et biologistes de la reproduction, les oncologues et les patients concernés. Avec le temps, les indications de préservation de la fertilité se sont élargies et une technique de PF peut être proposée dans de nombreuses situations non oncologiques.

5.2.1. Les principales indications de préservation de la fertilité féminine en France aujourd'hui

- **Les principales indications de préservation de la fertilité féminine en France aujourd'hui sont :**
  - **Pathologies oncologique nécessitant un traitement toxique pour la fonction de reproduction (chimiothérapie, radiothérapie, greffe de moelle osseuse) :**
    - pathologies hématologiques (leucémie, lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien) ;
    - cancer du sein ;
    - autres cancers.
  - **Pathologies non cancéreuses :**
    - pathologies systémiques nécessitant une chimiothérapie, une radiothérapie ou une greffe de moelle osseuse ;
    - pathologies ovariennes : tumeurs ovariennes bénignes bilatérales, endométriose ovarienne sévère ou récurrente, pathologies à risque de torsion ovarienne ;
    - pathologies à risque d'insuffisance ovarienne prématurée : anomalies génétiques à risque (pré-mutation gène *FMR1*, histoire familiale...).

Remarque : Dans d'autres pays, il est possible de préserver des ovocytes sans raison médicale. En France, en février 2021 cela n'est possible que si les femmes donnent également une partie de leurs ovocytes dans le cadre d'un don de gamètes. Cette disposition est en cours de discussion dans la révision de la Loi bioéthique, en cours de révision au moment de l'écriture de ce référentiel.

https://www.univers-medecine.com

5.2.2. *Les principales indications de préservation de la fertilité masculine en France aujourd'hui*

- **Les principales indications de préservation de la fertilité masculine en France aujourd'hui sont :**
  - **Chez l'adolescent et l'homme adulte (après la puberté) :**
    - la chimiothérapie ou tout traitement médicamenteux qui peut détruire les cellules souches spermatogoniales (CSS) ou altérer le génome des spermatozoïdes avant même leur disparition dans l'éjaculat ;
    - la radiothérapie qui peut exercer la même toxicité sur les cellules germinales que la chimiothérapie si le champ d'irradiation est situé à proximité des testicules ou directement sur les testicules ;
    - la chirurgie des testicules (cancer du testicule, tumeur bénigne du testicule, torsion testiculaire, cure de cryptorchidie tardive, choc testiculaire, cure de varicocèle) ;
    - la chirurgie des voies excrétrices spermatiques y compris la stérilisation par vasectomie ;
    - toute chirurgie qui peut entraîner un dysfonctionnement irréversible de l'érection et de l'éjaculation (anéjaculation ou éjaculation rétrograde) comme la prostatectomie radicale, certains curages ganglionnaires rétro-péritonéaux, la résection trans-uréthrale de la prostate, les interventions sur le col de la vessie ;
    - les anomalies congénitales du testicule, le plus souvent d'origine génétique, responsables d'altérations spermatiques susceptibles de s'aggraver au cours du temps et pouvant conduire à une azoospermie non obstructive (oligozoospermie sévère, syndrome de Klinefelter, micro-délétion AZF du chromosome Y…).
  - **Chez le garçon pré-pubère :**
    - la majorité des conservations de tissu testiculaire s'effectue avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans le champ du cancer dans le cadre des leucémies aiguës ou hors champ du cancer dans le cadre des pathologies hématologiques non malignes (drépanocytose, aplasie médullaire,…) voire avant autogreffe de CSH dans le cadre des lymphomes ou tumeurs du système nerveux central. Il s'agit principalement de traitement à toxicité majeure sur les CSS avec un risque de stérilité important à l'âge adulte.

A

6. Complications de l'AMP et de la préservation de la fertilité

- Les complications liées à l'AMP sont très rares.

6.1. Complications liées à la stimulation ovarienne

- **Le risque allergique**

  Le risque allergique est lié à la prise médicamenteuse. Des réactions inflammatoires locales non graves (rougeur, gonflement) peuvent survenir au niveau des sites d'injections. Elles sont exceptionnelles.

- **Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne**

  C'est le principal risque de la stimulation ovarienne. Ce syndrome est lié à une réponse ovarienne excessive à la stimulation avec une élévation importante de l'estradiol et un nombre élevé de follicules dans les ovaires.

  Les symptômes évocateurs sont des **douleurs pelviennes** apparaissant en fin de stimulation, après la ponction ou après le transfert embryonnaire accompagnées de **ballonnement**.

  Au cours du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, l'excès de follicules en croissance sécrète un certain nombre de facteurs, comme le VEGF dont la concentration augmente fortement. Ce dernier provoque une augmentation excessive de la perméabilité capillaire au niveau des séreuses. Il s'en suit la création d'un 3e secteur (lié à l'augmentation de la perméabilité capillaire) avec une ascite voire un épanchement pleural. Une prise de poids plus ou moins importante peut survenir, liée à ce 3e secteur. Dans les formes graves, il peut être sévère, engager le pronostic vital et nécessiter une hospitalisation en réanimation.

La principale complication de ce syndrome est le **risque d'accident thromboembolique artériel ou veineux avec phlébite ou embolie pulmonaire** d'origine multifactorielle (hémoconcentration avec augmentation de la viscosité sanguine, situation d'hyper-oestrogénie…) qui doit être suspecté devant une **douleur thoracique, une dyspnée** apparaissant dans les suites de la ponction. Une thromboprophylaxie par héparines de bas poids moléculaires (HBPM) doit être instaurée en cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne avéré. Si une grossesse survient au décours de la ponction d'ovocytes, cette thromboprophylaxie sera maintenue le plus souvent pendant le 1er trimestre de la grossesse.

- **Torsion d'annexe**

  L'augmentation du volume ovarien en cours de stimulation ovarienne (en particulier en cas de FIV+/-ICSI) peut se compliquer d'une torsion d'annexe. Il faut y penser devant des **douleurs pelviennes,** brutales, aiguës, latéralisées associées à une défense pelvienne. C'est une **urgence chirurgicale.**

6.2. Complications liées à la ponction ovarienne

- Les **risques liés à l'anesthésie** sont communs avec tous types d'anesthésie, par voie locale, par sédation (diazanalgésie) ou générale en fonction de la situation.
- Les **risques liés à la ponction ovarienne** sont extrêmement rares. On peut retrouver exceptionnellement des hémopéritoines, des infections pelviennes (dont abcès tubo-ovariens), les lésions intestinales ou de l'appareil urinaire.

6.3. Complications liées à l'évolution de la grossesse obtenue

- Quand une grossesse est obtenue suite à une technique d'AMP, les complications de début de grossesse sont les mêmes que lors d'une grossesse spontanée :
  - il existe toujours un risque de **fausse couche spontanée**, de **grossesse extra-utérine** qu'il faut savoir évoquer devant un **saignement génital durant la grossesse** ;
  - ainsi le suivi de la grossesse est identique au suivi d'une grossesse spontanée **(consultation de suivi de grossesse normale (1er, 2e et 3e trimestre)) ;**
  - il est important de préciser que le risque d'accident thromboembolique veineux gravidique est encore un peu plus important lorsqu'une grossesse survient au décours immédiat d'une FIV-c ou ICSI, en comparaison aux grossesses non issues de FIV-c ou ICSI (y compris grossesses spontanées) ;
  - des **grossesses multiples** sont un peu plus fréquentes, liées au nombre d'embryons transférés (1 ou 2) et à la réponse pluri-folliculaire à la stimulation en cas d'insémination intra-utérine. Le risque de prématurité, césarienne, petit poids de naissance, mort périnatale est augmenté par rapport à une grossesse unique.

6.4. Complications à long terme de l'AMP

- Dans le cadre d'une prise en charge en infertilité, il existe des risques inhérents à la transmission d'une **éventuelle anomalie génétique masculine ou féminine responsable de l'infertilité.**
- Il semblerait peut-être exister un petit sur-risque pour certaines malformations congénitales (appareil musculo-squelettique, cardiaque, urogénital entre autre) et même de cancer de l'enfant en cas de technique de FIV-c ou ICSI : néanmoins ces complications restent tout de même très rares en terme de fréquence (autour de 4,5 % des naissances après FIV-c ou ICSI versus 3,8 % pour les naissances conçues naturellement) ce qui permet de maintenir une balance bénéfices-risques très favorable en faveur du recours à l'AMP pour les couples infertiles. En l'état actuel des connaissances, la question de savoir si ce risque serait rattaché aux procédures utilisées en AMP ou bien s'il serait lié aux facteurs biologiques intrinsèques rattachés à l'infertilité du couple, n'est toujours pas résolue.
- Les données concernant les risques carcinologiques des patientes prises en charge en AMP sont très rassurantes.

La nouvelle loi de bioéthique 2021, points clés :

- Ouverture de l'AMP aux demandes d'un couple de femmes ou d'une femme non mariée.
- Possibilité d'accéder à l'identité des donneurs (de spermatozoïdes, d'ovocytes, d'embryons) à la majorité de l'enfant s'il en fait la demande auprès d'une commission dédiée. Tout nouveau donneur de gamètes ou embryons devra autoriser l'accès à ses données non identifiantes et à son identité.
- Possibilité de conserver ses gamètes en dehors de tout motif médical (prise en charge par l'Assurance Maladie) dans des établissements de santé publics et privés à but non lucratif. Des bornes d'âge seront posées par décret.
- Le projet de loi a été définitivement adopté par l'Assemblée nationale le 29 juin 2021, en attente de sa promulgation.

Principales situations de départ en lien avec l'item 39 :

« Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques »

Situation de départ	Descriptif
33. Difficulté à procréer	Ce sont les couples qui ont des difficultés à procréer qui vont avoir recours à des techniques d'AMP.
268 Consultation de suivi de grossesse normale (1er, 2e et 3e trimestre)	Il est important de connaître les principales causes de saignement génital pendant la grossesse, car les complications en début de grossesse sont les même après grossesse obtenue en AMP ou après grossesse spontanée.
111. Saignement génital durant la grossesse	
99. Douleur pelvienne	Ces 3 symptômes doivent orienter vers un syndrome d'hyperstimulation ovarienne chez des patientes qui ont eu recours à une stimulation de l'ovulation.
161. Douleur thoracique	
162. Dyspnée	

FICHE DE SYNTHÈSE

Conditions réglementaires de prise en charge en France en février 2021 :

Les conditions actuelles pour avoir le droit de recourir à l'AMP intra-conjuguales en France sont :

- Couple composé d'un homme et d'une femme
- En situation stable de couple
- Consentants librement
- Vivants au moment de l'acte d'AMP
- En âge de procréer

Les conditions de prises en charge à 100 % par l'Assurance Maladie sont :

- Âge féminin jusqu'à 43 ans
- 6 tentatives d'insémination intra-utérine
- 4 tentatives de fécondation *in vitro* +/- ICSI

Principales techniques d'AMP

	Indications	Conditions requises
Insémination intra-utérine avec spermatozoïdes de conjoint	• Altérations modérées des paramètres spermatiques, bien corrigées par le test de migration – survie des spermatozoïdes ; • Infertilité inexpliquée ; • Infertilités cervicales : anomalies du col de l'utérus et/ou de la glaire cervicale. • Problèmes d'éjaculation et autres troubles sexuels balistiques • Échecs d'inductions simples de l'ovulation chez des patientes anovulantes/dysovulantes • Spermatozoïdes autoconservés avant traitement stérilisant (seulement si quantité et qualité suffisantes des spermatozoïdes) • Sperme congelé pour d'autres indications (difficultés de recueil, troubles éjaculatoires de sévérité fluctuante...) • Risque viral	Au moins une trompe perméable
Insémination intra-utérine avec spermatozoïdes de donneur	• Azoospermie (Absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat) • Extraction chirurgicale de spermatozoïdes testiculaires négative (confère prise en charge azoospermie) • Échecs répétés d'ICSI d'indication masculine • Pathologie génétique/cytogénétique masculine (afin d'éviter la transmission à la descendance)	Maximum 10 enfants nés par donneur
Fécondation *in vitro* conventionnelle ou classique (FIV-c)	• Infertilité tubaire : obstruction tubaire (indication princeps de la FIV-c) • Endométriose • Anomalies modérées sur spermogramme (éventuellement après échec d'IIU-c) • Infertilité «idiopathique » ou inexpliquée (éventuellement après échec d'IIU-c) • Échec de prises en charge antérieures de troubles de l'ovulation (difficultés à réaliser des inductions d'ovulations monofolliculaires)	
Fécondation *in vitro* avec ICSI (ICSI)	• Anomalies sévères du spermogramme • Spermatozoïdes extraits chirurgicalement (origine épididymaire ou testiculaire) • Échec de fécondation en FIV-c	

Chapitre 8

Algies pelviennes chez la femme

Dr Virginie Grouthier
Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, Hôpital Haut-Lévèque, CHU Bordeaux

OBJECTIFS : N°40. Algies pelviennes chez la femme

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Identifier les situations d'urgence.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition de la douleur pelvienne aiguë (DPA) et chronique (DPC)	
A	Étiologies	Etiologies des DPA	Connaître les quatre principales causes de douleurs pelviennes aiguës
B	Éléments physiopathologiques	Physiopathologie des DPA et des DPC	
A	Diagnostic positif	Interrogatoire et examen clinique utile au diagnostic des DPA	
B	Examens complémentaires	Examens complémentaires biologiques	
A	Identifier une urgence	Connaître les urgences chirurgicales devant une douleur aiguë pelvienne	
A	Définition	Savoir distinguer les douleurs chroniques des douleurs aiguës	
A	Définition	Connaître les principales étiologies des DPC	Cyclique ou non cyclique
A	Examens complémentaires	Connaître les indications des examens d'imagerie devant une algie pelvienne chez la femme	Examens d'imagerie : indication des différents examens et lésions retrouvées à l'échographie

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A 1. Définition

- Les **algies pelviennes** désignent l'ensemble de symptômes douloureux, spontané ou provoqué, survenant dans la région du pelvis. Elles représentent un motif fréquent de consultation en gynécologie et en médecine générale. Elles peuvent être secondaires à une atteinte gynécologique mais également digestive, urinaire, rhumatologique. Il est important de savoir **différencier les douleurs pelviennes aiguës et chroniques** car leurs étiologies seront différentes et surtout leur **prise en charge sera plus ou moins urgente**.
- Une **douleur pelvienne aiguë** est une douleur récente, d'une durée de moins de 1 mois pour la plupart des auteurs ou moins de 3 mois pour certains, souvent d'apparition brutale ou rapide. Les prises en charge diagnostique et thérapeutique des algies pelviennes aiguës doivent être rapides du fait de de leur potentielle gravité et du retentissement sur le pronostic vital ou le pronostic de fertilité future.

- Une **douleur pelvienne chronique** est définie par une douleur évoluant depuis plus de 6 mois. Elle est fréquemment accompagnée d'un retentissement comportemental ou social. Les principales causes de douleurs pelviennes chroniques sont digestives puis urinaires avant d'être gynécologiques. Ces douleurs peuvent être rythmées par le cycle ou non. Dans cet item, nous nous intéresserons principalement aux douleurs pelviennes d'origine gynécologique.
- Un interrogatoire rigoureux associé à un examen clinique minutieux en particulier gynécologique permettent d'orienter vers une hypothèse diagnostique qui sera confirmée grâce à quelques **examens paracliniques orientés et bien choisis** (**Tableau 1**).

Tableau 1. SPÉCIFICITÉS DE L'INTERROGATOIRE DEVANT UNE DOULEUR PELVIENNE AIGUË ET CHRONIQUE

	Douleur pelvienne aiguë	Douleur pelvienne chronique
Interrogatoire Mettre la femme en confiance	• Douleur subite • Date d'apparition : récente • Évolution de la douleur : généralement rapide • Type de douleurs : coup de poignard, torsion, colique, irradiation • Date des dernières règles • Recherche de signes associés : syndrome infectieux, nausées, vomissement, signes fonctionnels urinaires, signes sympathiques de grossesse, métrorragie • Recherche de position antalgique • Recherche des antécédents gynécologiques, obstétricaux, chirurgicaux • Présence d'une contraception • Présence de conduite à risque (rapports sexuels non protégés)	• Douleur cyclique ou non • Date d'apparition : plus lointaine • Évolution de la douleur : > 6 mois • Intensité, permanente ou intermittente • Moment d'apparition dans le cycle (prémenstruel, dysménorrhée, intermenstruel) • Type de douleurs : pesanteur, tiraillement, picotement, irradiation • Signes associés : céphalées, lombalgie, diarrhées, constipation, métrorragie • Recherche des antécédents gynécologiques, obstétricaux, chirurgicaux, contraception • Retentissement comportemental, social ou psychologique

B

2. Douleur pelviennes aiguës

2.1. Physiopathologie des douleurs pelviennes aiguës

- Le pelvis contient de nombreux organes à proximité les uns des autres et qui ont des innervations différentes. La physiopathologie des douleurs pelviennes aiguës est moins évidente que pour les douleurs pelviennes chroniques. Trois circuits nerveux principaux interviennent dans cette douleur aiguë :
  - **le plexus pelvien** responsable de **douleurs sacrées ou périnéales**. Il innerve le vagin, le col et l'isthme utérin, les ligaments utéro-sacrés, le cul-de-sac de Douglas, les bas uretères, le trigone vésical et le rectosigmoïde ;
  - **le plexus hypogastrique** responsable de **douleurs hypogastriques.** Il innerve le corps utérin, le tiers proximal des trompes, le ligament large et la calotte vésicale ;
  - **le plexus aortique** responsable de **douleurs en fosse iliaque, flancs et fosses lombaires**. Il innerve les ovaires, la portion distale des trompes, les uretères rétroligamentaires.

A

2.2. Étiologie et prise en charge des douleurs pelviennes aiguës

- Une douleur pelvienne aiguë peut être d'origine génitale mais également extra-génitale.
- Bien que nous allons nous intéresser particulièrement aux douleurs d'origine gynécologique, il est important d'éliminer les causes non gynécologiques pouvant présenter les mêmes symptômes. En effet, des étiologies **digestives** (appendicite, sigmoïdite, occlusion digestive), **urinaires** (pyélonéphrites, coliques néphrétiques) peuvent être responsables de douleurs pelviennes aiguës associées à des **douleurs abdominales** et nécessitent alors une prise en charge adéquate et spécialisée.

- De par leur fréquence et leur pronostic, les principales hypothèses diagnostiques d'origine gynécologique à connaître et rechercher devant une douleur pelvienne aiguë chez la femme sont :
  - **la grossesse extra-utérine ;**
  - **la torsion d'annexe ;**
  - **l'infection génitale haute ;**
  - **la rupture de kyste ovarien.**

- La **nécrobiose aseptique**, complication possible d'un fibrome utérin, aussi la **fausse-couche spontanée** restent des causes de douleurs pelviennes aiguës également à évoquer selon le contexte.

2.2.1. Grossesse extra-utérine

- Chez une femme en âge de procréer, une douleur pelvienne aiguë doit faire évoquer la grossesse extra-utérine (sera traité en détail dans l'item 24 du référentiel). Il s'agit d'une grossesse avec nidation de l'embryon en dehors de la cavité utérine. Les grossesses extra-utérines représentent environ 2 % des grossesses dans les pays développées et la morbi-mortalité reste à ce jour non négligeable bien que diminuée grâce au diagnostic précoce et prise en charge rapide adaptée.

a. ***Interrogatoire :*** il s'agit d'une douleur pelvienne aiguë associée fréquemment à des **métrorragies**. La patiente présente un retard de règles et peut avoir des signes sympathiques de grossesse (tension mammaire, **nausées**, **vomissement**, fatigue). Il faut également rechercher des facteurs de risque de grossesse extra-utérine tels que : un antécédent de chirurgie pelvienne ou d'infection génitale haute, une grossesse secondaire à une fécondation *in vitro*, un tabagisme actif, une contraception type dispositif intra-utérin, etc.

b. ***Examen clinique :*** à l'examen abdominal, il faut rechercher une défense abdominale voire une **contracture** (signes d'irritation péritonéale). Des métrorragies sont fréquemment présentes et objectivées à l'examen gynécologique. Le toucher vaginal est douloureux et une **masse latéro-utérine** peut être palpée provoquant une augmentation de la douleur. La palpation du cul-de-sac de Douglas est également douloureuse. Il faut s'efforcer de rechercher des signes de gravité telles que la présence d'un hémopéritoine, scapulalgie, anomalie hémodynamique (tachycardie, baisse de la pression artérielle).

B c. ***Examens paracliniques :*** le diagnostic de grossesse extra-utérine nécessite un **dosage quantitatif plasmatique des β-hCG** et une **échographie pelvienne par voie endovaginale.** Le diagnostic est posé en cas de β-hCG positifs > à 1500 UI/L et de vacuité utérine à l'échographie endovaginale. De plus, une cinétique ralentie d'augmentation des β-hCG peut également orienter vers le diagnostic. À l'échographie pelvienne endovaginale, chez une patiente ayant un test de grossesse positif, un endomètre épais, la visualisation d'un corps jaune, la présence d'épanchement dans le cul-de-sac de Douglas orientent également vers le diagnostic. Il peut aussi être visualisé une masse latéro-utérine ou même le sac gestationnel dans la trompe ou l'ovaire. La présence d'un hémopéritoine est essentielle à rechercher comme facteur de gravité nécessitant une prise en charge chirurgicale en urgence.

A d. ***Prise en charge :*** La prise en charge **chirurgicale en urgence** est le traitement de référence. Selon l'état de la trompe contenant la grossesse extra-utérine, il sera discuté d'un traitement chirurgical radical (salpingectomie) ou conservateur (salpingotomie). Dans la situation d'une grossesse extra-utérine pauci-symptomatique et non compliquée chez une patiente qui adhère à la proposition thérapeutique, un traitement médical (par méthotrexate) peut être envisagé avec surveillance de la décroissance des β-hCG jusqu'à négativation.

2.2.2. La torsion d'annexe

- De par son pronostic sur la fertilité de la patiente et la nécessité de prise en charge en urgence, il est essentiel d'éliminer rapidement la torsion d'annexe (ovaire ou ovaire + trompe) devant une douleur pelvienne aiguë. Une torsion d'annexe est rare sur annexe saine et il est donc important de prévenir de cette complication possible toutes patientes présentant un kyste ovarien connu et surveillé.

a. ***Interrogatoire :*** Il s'agit d'une douleur pelvienne particulière, très aiguë et intense, arrivant brutalement, à type de coup de poignard. Elle est fréquemment associée à des troubles digestifs (**vomissement**, **nausées**, arrêt des gaz). Comme expliqué ci-dessus, un antécédent de kyste ovarien doit être recherché.

b. ***Examen clinique :*** à l'examen abdominal, la présence d'une défense est recherchée. Il y a fréquemment un météorisme associé. Le toucher vaginal est douloureux et une **masse latéro-utérine** unilatérale peut être palpée et est alors très douloureuse notamment au niveau du collet de la torsion.

c. ***Examen paraclinique :*** **L'échographie pelvienne** est l'examen de référence afin de visualiser un ovaire augmenté de taille qui peut être porteur d'un kyste, avec anomalie de sa vascularisation (disparition du pédicule vasculaire ovarien). La trompe du même côté peut également être visualisée.

d. ***Prise en charge :*** La prise en charge d'une torsion d'annexe est une **urgence chirurgicale** compte tenu du risque de nécrose de l'annexe concernée par anomalie de la vascularisation. La chirurgie par cœlioscopie dans les 6 -8 heures est le traitement de référence afin d'éviter l'annexectomie avant la nécrose.

A 2.2.3. Rupture hémorragique de kyste ovarien

- Il s'agit d'un tableau clinique proche de celui de la grossesse extra-utérine. Le pronostic vital de la patiente étant potentiellement en jeu, une prise en charge diagnostique et thérapeutique en urgence doit être envisagée.

a. ***Interrogatoire*** : il s'agit d'une douleur pelvienne aiguë intense et brutale, pouvant être accompagnée de scapulalgie et d'instabilité hémodynamique qui représentent alors des critères de gravité. Un antécédent de kyste ovarien doit être recherché.

b. ***Examen clinique :*** à l'examen abdominal, une défense à la palpation voire une **contracture** est à rechercher. Le toucher vaginal est douloureux dans son ensemble. Une instabilité hémodynamique (**tachycardie**, baisse de la pression artérielle) nécessite une chirurgie en urgence.

c. ***Examens paracliniques :*** contrairement à la grossesse extra-utérine, le dosage des β-hCG est négatifs. L'**échographie pelvienne** est l'examen de première intention à la recherche d'un kyste ovarien et surtout d'un hémopéritoine. La recherche d'une **anémie** sur la **numération formule sanguine** est nécessaire pour évaluer la gravité de l'hémorragie.

d. ***Prise en charge :*** Une prise en charge **chirurgicale en urgence** par cœlioscopie est indiquée surtout en présence de critère de gravité. Elle permet de confirmer le diagnostic et traiter l'hémorragie.

A 2.2.4. L'infection génitale haute

- Les étiologies infectieuses (salpingite aiguë, endométrite, abcès tubo-ovarien) sont toujours à rechercher devant une douleur pelvienne aiguë chez la femme. Elles sont généralement orientées par le contexte retrouvé à l'interrogatoire de la patiente.

a. ***Interrogatoire :*** Des conduites à risque avec rapports sexuels non protégés, partenaires multiples mais également les antécédents récents de geste endo-utérin ou la présence d'un dispositif intra-utérin ainsi que la présence d'un syndrome fébrile oriente vers une origine infectieuse. Cette douleur pelvienne aiguë présente des caractéristiques différentes des trois précédentes étiologies. Il s'agit d'une douleur généralement plus modérée, de début progressif et d'évolution plus lente, en quelques jours. Elle peut être associée à des **signes fonctionnels urinaires** et avoir une irradiation en particulier **lombaire** et dans l'hypochondre droit. La présence d'un ténesme rectal en cas d'infection génitale haute doit faire rechercher un abcès tubo-ovarien.

b. ***Examen clinique :*** à l'examen abdominal, des signes d'irritation péritonéale sont fréquemment présents tels qu'une défense à la palpation au niveau hypogastre voire de l'hypochondre droit (dans le cadre du syndrome de Fitz-Hugh-Curtis ou périhépatite dans l'infection à Chlamydia trachomatis). L'examen gynécologique met en évidence des **leucorrhées** abondantes, épaisses, de coloration jaunâtres ou parfois purulentes. Cependant, ces leucorrhées peuvent être masquées par des **métrorragies**. Le toucher vaginal est douloureux en particulier lors de la mobilisation de l'utérus et au niveau du cul-de-sac de Douglas. On retrouve également fréquemment une douleur le plus souvent bilatérale lors de la palpation des annexes.

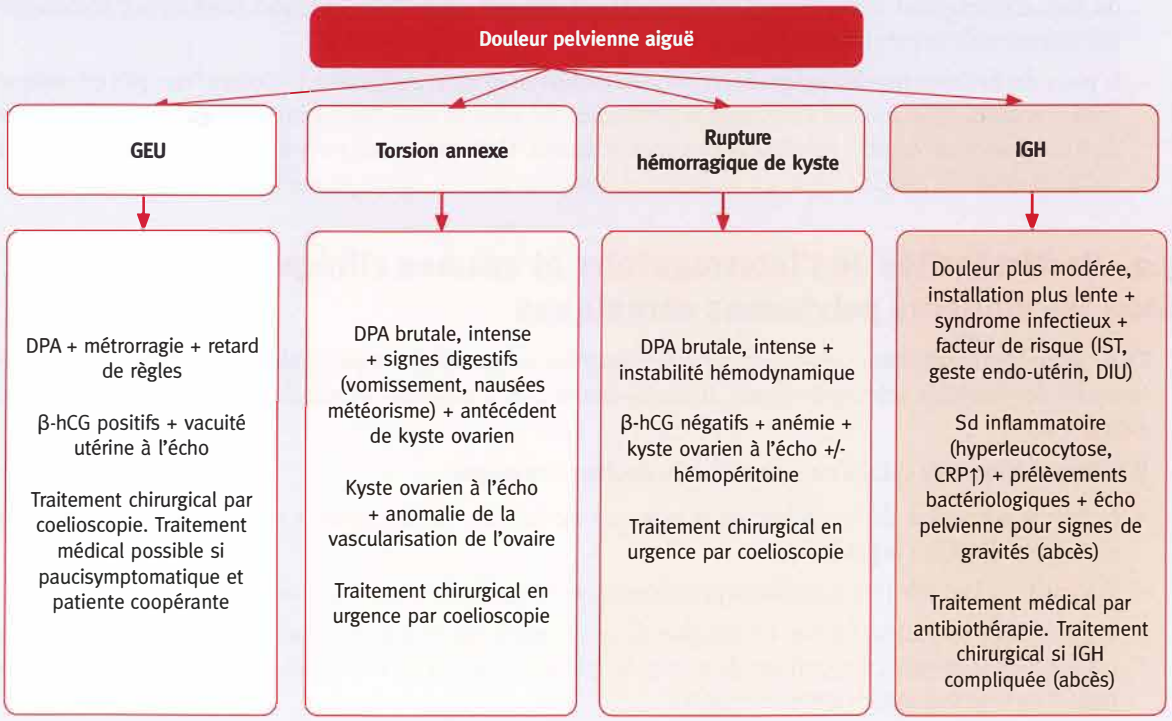
c. ***Examen paraclinique :*** La recherche d'un **syndrome inflammatoire** avec hyperleucocytose à la **NFS** et augmentation de la **CRP** sont des arguments en faveur d'une origine infectieuse à la douleur pelvienne aiguë. Les **prélèvements bactériologiques** comportant en particulier une recherche de Chlamydia trachomatis (vaginaux, cervicaux ou dirigés lors d'une cœlioscopie) sont indispensables en cas de suspicion d'infection génitale haute afin de guider l'antibiothérapie. L'**échographie pelvienne** est également nécessaire à la recherche de critère de gravité afin de vérifier l'absence d'abcès tubo-ovarien, de pyosalpinx ou d'abcès dans le cul-de-sac de Douglas, ce qui modifierait la prise en charge thérapeutique.

d. *Prise en charge :* Le traitement **médical par antibiothérapie** est indiqué dans les formes d'infection génitale haute **non compliquées**. Une **antibiothérapie** probabiliste (comportant ofloxacine 200 mg, 2 par jour + métronidazole 500 mg, 2 par jour pendant 10 jours ± ceftriaxone 1 g en IM une fois) est instaurée rapidement puis sera adaptée en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques. Une prise en charge chirurgicale par coelioscopie est nécessaire en cas d'infection génitale haute compliquée (drainage des abcès). Une **recherche des autres infections sexuellement transmissibles** et le traitement du/des partenaire(s) sont également nécessaires.

2.2.5. Autres étiologies possibles de douleurs pelviennes aiguës d'origine gynécologique (Figure 1)

- ***La nécrobiose aseptique*** d'un fibrome utérin, survenant fréquemment chez la femme enceinte ou en post-partum est également pourvoyeur de douleurs pelviennes aiguës. Elle est généralement secondaire à l'ischémie d'un fibrome ou plus rarement à la torsion d'un fibrome sous-séreux pédiculé. Il est donc important de rechercher les antécédents de fibrome à l'interrogatoire. Il s'agit d'une douleur brutale qui peut être associée à des **métrorragies** et parfois un fébricule, survenant dans un contexte de grossesse ou de post-partum. Le toucher vaginal retrouve une douleur utérine localisée, en regard du fibrome en question. Le diagnostic est clinique mais une échographie pelvienne peut permettre de visualiser le fibrome et des anomalies de sa vascularisation en doppler. La prise en charge est médicale avec repos et **antalgiques adaptés** et **AINS** (hors grossesse).
- ***La fausse couche spontanée,*** fréquente lors du premier trimestre de grossesse, associe douleurs pelviennes d'intensité variable mais habituellement modérées et métrorragie voire une hémorragie aiguë chez une femme enceinte. (Cette question est traitée dans les items 23 « Principales complications de la grossesse » et 25 « Douleurs abdominales aigues chez une femme enceinte ».)

Figure 1. Principales étiologies et leur prise en charge devant une douleur pelvienne aiguë d'origine gynécologique chez la femme



A 3. Douleurs pelviennes chroniques

- Les **douleurs pelviennes chroniques** sont des douleurs évoluant **depuis plus de 6 mois**. Elles peuvent être **cycliques** c'est-à-dire rythmées par le cycle menstruel ou **non cycliques**.

B 3.1. Physiopathologie des douleurs pelviennes chroniques

- Leur physiopathologie est différente de celle des douleurs pelviennes aiguës et fait interagir différents facteurs à la fois hormonaux, psychologiques, anatomiques, neurologiques, etc. Il existe différentes hypothèses intervenant dans la physiopathologie des douleurs pelviennes chroniques :
  - **l'hypothèse ischémique** secondaire aux contractions utérines pendant les règles et à une hyperactivité de l'utérus dans certaines situations. Les prostaglandines seraient responsables d'une augmentation de la contractilité des cellules musculaires lisses myométriales, ce qui provoquerait un phénomène d'ischémie qui est douloureux. Cette ischémie relative pourrait également être favorisée par des obstacles sur la bonne vascularisation utérine ;
  - **l'hypothèse spasmodique** secondaire à un retard à l'ouverture de canal cervical dû à un tonus du sphincter cervico-isthmique qui n'est pas coordonné avec le cycle. Les prostaglandines interviendraient au niveau cervical ce qui provoquerait une gêne à l'écoulement du sang ;
  - **l'hypothèse congestive** secondaire à certains facteurs anatomiques responsables de stase pelvienne (constipation, faiblesse musculaire au niveau du pelvis, varices pelviennes) peut expliquer certaines douleurs chroniques ;
  - le rôle des **facteurs hormonaux** : le déséquilibre de la balance œstroprogestative en phase lutéale (hyperestrogénie relative) peut également être responsable de certaines douleurs chroniques pelviennes en lien avec des phénomènes de congestion. De même, l'hyperestrogénie au moment de l'ovulation ou la chute du taux d'œstrogènes avant les règles expliqueraient certains symptômes cliniques douloureux chroniques intermenstruels ou prémenstruels ;
  - la place des **facteurs psychologiques** est difficile à évaluer mais non négligeable. Ils doivent être pris en compte dans le maintien des douleurs chroniques pelviennes. En effet, la zone pelvi-génitale est une zone fréquente de somatisation de conflits psychologiques chez la femme. Un temps d'écoute et une attitude bienveillante du médecin envers la patiente l'aidera à se confier et à aborder certains sujets personnels.

A 3.2. Particularités de l'interrogatoire et examen clinique dans les douleurs pelviennes chroniques

- Dans les douleurs pelviennes chroniques, **l'interrogatoire est un moment particulier important** pour les différencier des douleurs pelviennes aiguës. Il est nécessaire que le médecin prenne du temps et laisse la patiente s'exprimer.
- **Il faudra s'efforcer de caractériser au mieux la douleur chronique :**
  - la date d'apparition de la douleur et la présence de facteurs déclenchants à ce moment-là (évènements particuliers arrivés à la patiente) ;
  - l'intensité de la douleur et sa présence permanente ou intermittente dans la journée ;
  - la cyclicité de la douleur ou non en fonction du cycle menstruel et dans la situation de douleurs chroniques cycliques, leur moment d'apparition dans le cycle : prémenstruel (avant les règles), dysménorrhée (pendant les règles) ou intermenstruel (entre les règles) ;
  - le type de douleur : pesanteur, tiraillement, picotement ;
  - l'irradiation de la douleur : **lombaire**, hypochondre droit, cuisse, etc. ;
  - l'allure évolutive de la douleur et la présence de position antalgique ;

- les signes cliniques associés pouvant orienter vers une étiologique particulière tels que la présence de **métrorragie**, de **lombalgie**, de trouble du transit (diarrhée, constipation), de **symptomatologie urinaire**, de **syndrome infectieux**, de céphalées type migraine cataméniale, etc.

- Il est également important de rechercher les antécédents en particulier gynéco-obstétricaux de la patiente (accouchement et son déroulement, curetage, IVG, intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pouvant être responsable d'adhérences) et les facteurs déclenchants (rapports sexuels, effort, contraception type dispositif intra-utérin, etc.).
- Enfin, il faudra évaluer le retentissement comportemental ou social de cette douleur chronique et le contexte psychologique de la patiente.
- **L'examen clinique** est souvent moins contributif que pour les douleurs pelviennes aiguës et peut souvent être pris en défaut. Il est essentiel de réaliser un examen général avec recherche d'un **syndrome fébrile**, examen abdominal (recherche d'une défense ou une **contracture**, d'une **masse** ou empâtement, d'une douleur de l'hypochondre droit), douleur à la percussion lombaire, douleur à la palpation du rachis ou autres atteintes ostéo-articulaires. Bien qu'il puisse être jugé normal dans certaines situations malgré les douleurs décrites par la patiente, l'examen gynécologique doit également être complet. Il comporte un examen vulvaire puis vaginal avec pose de spéculum et recherche de **leucorrhées** ou signes d'infection, de **métrorragies**, de signes d'hypoestrogénie ou encore présence d'une tumeur. Le toucher vaginal permettra de rechercher entre autres, une **masse pelvienne** (utérine ou latéro-utérine), un empâtement des culs-de-sac, une augmentation de taille de l'utérus ou encore une douleur à sa mobilisation ou une hypermobilité utérine (syndrome de Master et Allen).
- Les examens paracliniques et la réalisation d'une imagerie pelvienne dépendront de l'étiologie de la douleur pelvienne chronique. La prise en charge thérapeutique dépendra également du diagnostic orienté par un interrogatoire minutieux et un examen clinique rigoureux.

3.3. Étiologies des douleurs pelviennes chroniques (Figure 2)

3.3.1. Douleurs pelviennes chroniques non cycliques

- Il s'agit de douleurs pelviennes chroniques qui surviennent sans rapport avec le cycle menstruel.
- **Elles peuvent avoir une origine extra-génitale** :
  - **digestive** secondaire entre autres à une colite, une maladie inflammatoire, une endométriose digestive, des adhérences post-chirurgicales, des hémorroïdes ou autre anomalie anorectale. Elles peuvent être accompagnées d'hémorragie rectale, ténesme, trouble du transit (constipation ou diarrhées), ballonnement, etc.
  - **urinaire** secondaire à une cystalgie à urines claires (douleur et signes fonctionnels urinaires mais urines stériles) ;
  - **rhumatologique** secondaire des pathologies ostéoarticulaires du bassin ou du rachis lombaire. Les douleurs sont accentuées par certaines positions ou par la mobilisation et la percussion de certaines articulations mais se calment au repos. Elles peuvent être accompagnées de signes neurologiques type névralgie (sciatique, cruralgie, etc.).
- Les douleurs pelviennes chroniques non cycliques peuvent également avoir une **origine génitale**. Elles peuvent être secondaires à une pathologie sous-jacente et sont alors appelées douleurs « **organiques** ». Dans le cas contraire, on parle de douleurs « **fonctionnelles** ». Ces douleurs qu'elles soient organiques ou fonctionnelles peuvent être associée à des **dyspareunies** définies par des douleurs au moment des rapports sexuels associés à un retentissement sur la vie de la patiente. Il est important de mettre en confiance la patiente et de prendre le temps nécessaire lors de l'interrogatoire avec des questions ouvertes afin de faciliter les échanges.
- **Les causes principales *de douleurs pelviennes chroniques non cycliques organiques* à rechercher sont :**
  - **les infections génitales « chroniques » ou « subaiguës »** qui ont généralement un tableau clinique peu intense du point de vue infectieux contrairement aux infections génitales hautes aiguës. Il peut s'agir d'une infection vulvo-vaginale, cervicale, d'une endométrite chronique ou encore d'une infection annexielle subaiguë. Elles

peuvent être accompagnées de **fièvre**, **métrorragies**, douleur au toucher vaginal, de lésions visibles des muqueuses. Les séquelles d'infections anciennes doivent également être recherchées car potentiellement responsable de douleurs chroniques (hydrosalpinx par exemple). Les examens bactériologiques sont nécessaires à réaliser pour confirmer le diagnostic et adapter le traitement **antibiotique** au germe responsable ;

- les **troubles de la statique pelvienne** comme un **prolapsus** ou le syndrome de Masters et Allens qui est secondaire à un déficit des moyens de fixation de la zone cervico-isthmique en particulier des ligaments utero-sacrés, généralement acquis après un accouchement traumatique ou une naissance d'un enfant macrosome. Cela provoque des douleurs basses, avec sensation de pesanteur qui diminue en position allongée mais s'accentue à l'orthostatisme ou à l'effort et des dyspareunies profondes. L'utérus est généralement très mobile à l'examen gynécologique et le toucher vaginal peut reproduire les douleurs en question. La cœlioscopie confirmera le diagnostic et permettra le traitement ;
- le **syndrome de congestion pelvienne** secondaire à la présence de **varices pelviennes** ou ovariennes. Les douleurs apparaissent généralement après les grossesses. Elles sont accentuées à la station debout ou par les rapports sexuels. Une échographie pelvienne avec Doppler, réalisée par un radiologue expérimenté permet d'orienter vers ce diagnostic qui sera confirmé par angio-IRM pelvienne. Une embolisation ou sclérothérapie de ces varices peut être proposée si les douleurs ne sont pas suffisamment calmées par les **antalgiques** type **AINS** ;
- bien que généralement rythmées par le cycle, **l'endométriose pelvienne** peut également donner des douleurs non cycliques. Elle peut expliquer une rétroversion utérine douloureuse par effet de rétraction. Il s'agit de douleurs d'allure permanente en toile de fond avec des épisodes douloureux cycliques. L'échographie pelvienne voire l'IRM pelvienne permettent généralement de mettre en évidence ces lésions endométriosiques.

- **En ce qui concernent *les douleurs pelviennes chroniques non cycliques dites fonctionnelles,*** c'est-à-dire sans substratum anatomique sous-jacente, il est important d'évoquer les douleurs séquellaires de la cicatrice d'épisiotomie, l'atrophie vulvo-vaginale secondaire à une hypœstrogénie (classiquement après la ménopause) pouvant être accompagnée d'une moins bonne lubrification au moment des rapports. Enfin, les facteurs psychologiques sont à rechercher et le gynécologue a un rôle privilégié auprès de la femme pour dépister certaines situations de violences. Il est important d'interroger la femme sur l'existence de conflits conjugaux, de violences physiques, sexuelles ou psychologiques (traitées en détail dans le chapitre « Violences sexuelles » item 12) ou autre traumatisme qu'elle aurait pu subir dans sa vie. Dans le cas de douleurs psychogènes qui sont fréquemment non cycliques, il peut y avoir également une recrudescence des douleurs au moment des menstruations. Une psychothérapie devra être proposée.

3.3.2. Douleurs pelviennes chroniques cycliques

- Il s'agit de douleurs pelviennes chroniques qui surviennent de façon répétée selon le cycle menstruel. Il peut s'agir de douleurs prémenstruelles (avant les règles), intermenstruelles (entre les règles) ou de dysménorrhée (pendant les règles) :
  - **le syndrome prémenstruel** est traité en détail dans le chapitre de l'item 35 « Anomalies du cycle menstruel. Métrorragies » du référentiel ;
  - **le syndrome intermenstruel** est définie par une douleur contemporaine à la période ovulatoire. Elle est généralement peu intense, dure quelques jours seulement en milieu de cycle et peut être accompagnée de **métrorragies**. L'examen clinique est rassurant sans anomalie, avec présence de glaire cervicale physiologique illustrant l'hyperestrogénie de l'ovulation. Il n'y a pas d'examen paraclinique (en particulier pas d'imagerie) à réaliser car le diagnostic est clinique. Un traitement symptomatique par **antalgiques simples** et antispasmodiques est à proposer en première intention et un traitement hormonal anti-gonadotrope peut également être discuté selon le souhait et les contre-indications de la patiente ;
  - **les dysménorrhées** sont définies par des douleurs pelviennes contemporaines des règles, accompagnées de temps en temps de troubles digestifs, urinaires, céphalées, oedèmes, etc. Elles peuvent être « **secondaires** » également appelées « **organiques** » c'est-à-dire symptomatique d'une pathologie sous-jacente ou « **essentielles** » également appelée « **fonctionnelles** » si aucun substratum anatomique n'est retrouvé.

- **Les étiologies des dysménorrhées organiques à rechercher sont :**
  - **l'endométriose** qui est le développement de tissu endométrial en dehors de son site habituel utérin. Il peut s'agir d'endométriose utérine comprenant l'adénomyose et l'adénomyome, qui sont caractérisés par le développement d'endomètre ectopique au sein du myomètre. On distingue aussi l'endométriose superficielle (ou péritonéale), ovarienne et pelvienne profonde (ou sous-péritonéale au niveau des ligaments utérosacrés, du cul-de-sac vaginal postérieur, de la face antérieure du rectum et la jonction recto-sigmoïdienne, de la vessie, des uretères mais aussi du sigmoïde, du côlon droit, de l'appendice et de l'iléon terminal). Il existe de rares localisations plus lointaines telles que l'endométriose pulmonaire, cérébrale, etc. La prévalence de l'endométriose dans la population générale est difficile à estimer. Elle serait présente chez 33 % des femmes ayant des douleurs pelviennes aiguës.

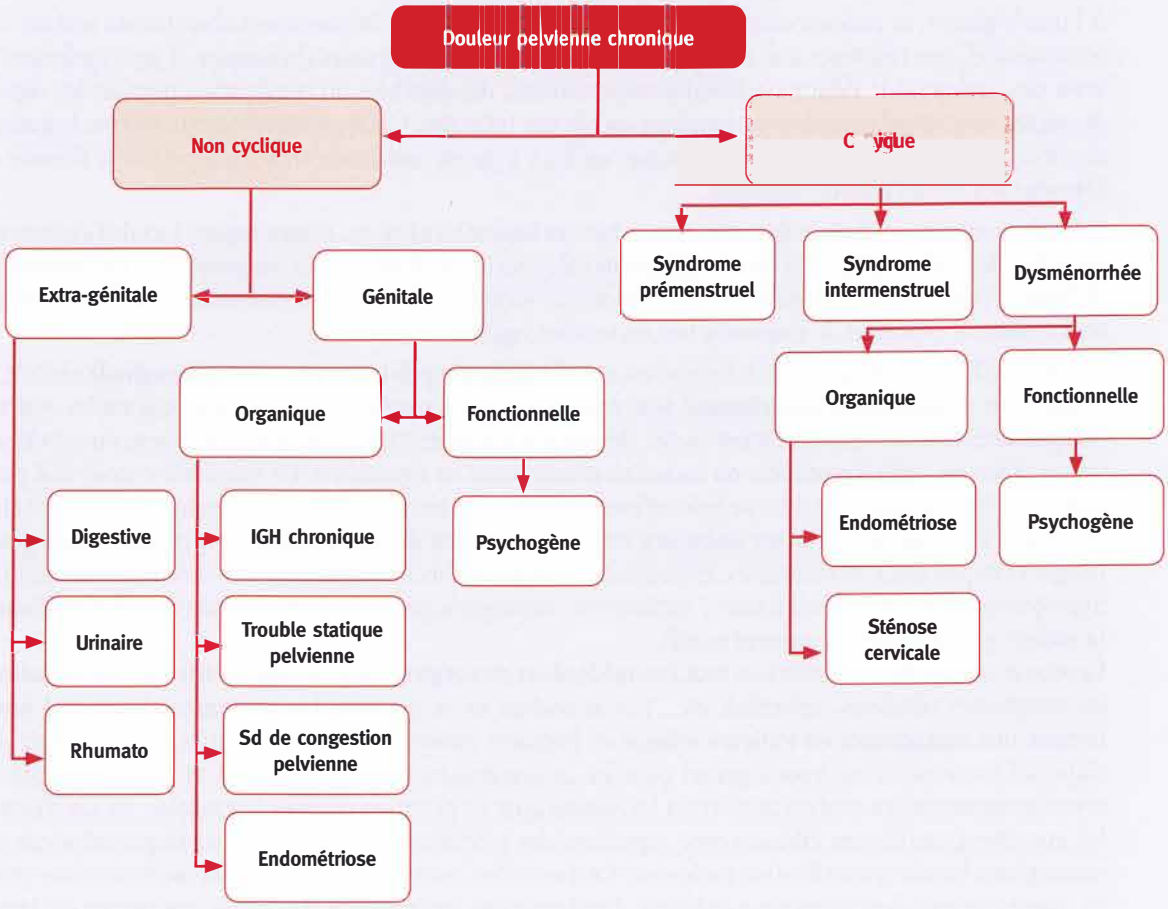
    À l'interrogatoire, la patiente décrit des dysménorrhées sévères avec fréquemment absentéisme scolaire ou professionnel, une résistance aux antalgiques de niveau 1, des dyspareunies chroniques. Il peut également y avoir des douleurs à la défécation lors des menstruations, des diarrhées ou constipation pendant les règles, des signes fonctionnels urinaires cycliques ou encore une infertilité. Ces symptômes retentissent sur la qualité de vie de la patiente. Cependant, il faut préciser qu'il n'y a pas de corrélation entre l'intensité de la douleur et l'étendue des lésions endométriosiques.

    À l'examen clinique, il faut s'efforcer de rechercher des lésions bleuâtres au niveau vaginal lors de l'examen au spéculum des nodules palpables dans les ligaments utéro-sacrés ou dans le cul-de-sac postérieur, une sensibilité du ligament utéro-sacré. Un utérus rétracté (rétroversé) ou une diminution de la mobilité utérine et des ovaires sont également évocateur du diagnostic lors du toucher vaginal.

    L'examen d'imagerie de première intention est une **échographie pelvienne par voie endovaginale** réalisée si possible par un **radiologue expérimenté**. Sont recherchées des lésions de type endométriome sur les ovaires, un épaississement des ligaments utéro-sacrés, des lésions endométriosiques rétractiles au niveau du cul-de-sac vésico-utérin ou vaginal postérieur ou encore au niveau rectal ou sigmoïdien. Un utérus rétroversé, fixé, peut également être un signe évocateur de lésion d'endométriose. Les lésions d'adénomyose peuvent également être visualisées à l'échographie (utérus globuleux avec épaississement du mur postérieur, myomètre hétérogène, images kystiques intra-myométriales, effacement de la ligne de jonction endomètre-myomètre, stries linéaires hyperéchogènes juxta-endométriales). L'exploration radiologique peut-être complétée par une **IRM pelvienne** (à réaliser si possible après lavement rectal).
    La prise en charge de l'endométriose peut être **médicale** et **chirurgicale** selon le degré d'atteinte, la localisation, les symptômes (douleurs, infertilité, etc…) et le souhait de la patiente. Un **traitement hormonal pour induire une aménorrhée** est toujours indiqué en première intention car moins invasif que la chirurgie. Le dispositif intra-utérin au levonorgestrel puis les contraceptions microprogestatives et les contraceptions œstro-progestatives en continu pour éviter les hémorragies de privation peuvent être tentées. En cas d'échec, les macroprogestatifs sont efficaces avec cependant des précautions d'emploi liées au risque théorique de méningiome lors de leur utilisation prolongée. Ce n'est qu'en cas d'échec du traitement médical qu'une prise en charge chirurgicale pour ablation de lésions d'endométriose sera proposée. La cœlioscopie permet de classer le degré d'endométriose en plus d'effectuer le traitement.
  - **les sténoses cervicales** ou **autres anomalies utéro-vaginales**. Elles peuvent être acquises (synéchies après geste endo-utérin, cancer du col, chirurgie cervicale, etc.) ou congénitales avec des douleurs cycliques apparues rapidement après la puberté. Il s'agit de douleur aiguë cyclique, à type de crampe ou colique spasmodique, débutant dès le début de règles et s'intensifiant pendant toute la période de saignement. En cas d'aménorrhée secondaire, il est donc important de vérifier la filière génitale. Une échographie pourra vérifier l'absence d'hématométrie due à une sténose cervicale. Une hystéroscopie est également indiquée en cas de suspicion de synéchie endo-utérine. Bien que le traitement chirurgical permette de lever les sténoses et donc améliorer l'écoulement sanguin, l'instauration d'une aménorrhée grâce à un traitement hormonal anti-gonadotrope (type pilule contraceptive sans hémorragie de privation provoquée) est également recherchée pour soulager rapidement des douleurs.

- En ce qui concerne **les dysménorrhées fonctionnelles**, leur prévalence est élevée chez les femmes de 20-24 ans puis semble diminuer avec l'âge. Leur étiologie se rapproche de celle de douleurs pelviennes chroniques non cycliques fonctionnelles, c'est-à-dire **psychogènes**. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination et bien que facilement évoqué, le diagnostic n'est pas facile à poser et la tentation de prescrire et répéter de nombreux examens paracliniques, en particulier d'imagerie, est importante. Les facteurs psychologiques pouvant expliquer ces douleurs exprimées et ressenties par la patiente sont à rechercher lors de l'interrogatoire en laissant le temps et l'espace à la patiente de s'exprimer et confier ses souffrances physiques ou psychiques.

Figure 2. Arbre décisionnel des différentes étiologies des douleurs pelviennes chroniques à rechercher



- Finalement, quelle que soit l'origine des douleurs pelviennes chroniques, la prise en charge doit être multiple et complémentaire associant traitement médical (antalgique, traitement hormonaux), chirurgical dans certaines situations et psychothérapie de soutien qui doit être initiée par le gynécologue ou le médecin traitant qui connaît bien la patiente et son environnement en attendant d'avoir recours à un spécialiste.

Principales situations de départ en lien avec l'item 40 : « Algies pelviennes chez la femme »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec les symptômes et signes cliniques	
99. Douleur pelvienne 35. douleur chronique	Une douleur pelvienne qu'elle soit aiguë ou chronique, peut être d'origine gynécologique mais également digestive, urinaire.
12. Nausées 13. Vomissements	
36. Douleur de la région lombaire 96. Brûlure mictionnelle	
4. Douleur abdominale 29. Contracture musculaire localisée ou généralisée	
44. Hyperthermie/fièvre 104. Leucorrhées	Une fièvre associée à des leucorrhées et une douleur pelvienne en particulier aiguë oriente vers une cause infectieuse (infection génitale haute).
60. Hémorragie aiguë 166. Tachycardie	Une rupture hémorragique de kyste ovarien responsable d'une douleur pelvienne aiguë peut, selon son importance, devenir une urgence thérapeutique. Une hypotension, une tachycardie **mal tolérée** sont des signes de **mauvaise tolérance** d'une anémie aiguë nécessitant une correction et un traitement étiologique rapide.
106. Masse pelvienne 105. Découverte d'une malformation de l'appareil génital 107. Prolapsus	Une douleur pelvienne aiguë ou chronique peut faire découvrir la présence d'une masse pelvienne mais également d'une malformation de l'appareil génital ou une anomalie de la statique pelvienne.
En lien avec la démarche étiologique	
178. Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique	Un interrogatoire et un examen clinique rigoureux en particulier gynécologique permettent d'orienter vers l'hypothèse diagnostique d'une douleur pelvienne, qui sera confirmée grâce à quelques examens paracliniques orientés et bien choisis.
186. Syndrome inflammatoire aigu ou chronique 203. Élévation de la protéine C-réactive (CRP) 216. Anomalie leucocytes	Une infection génitale haute responsable de douleur pelvienne est suspectée selon le contexte et la présence d'un syndrome infectieux. Un syndrome inflammatoire biologique avec augmentation de la CRP et une hyperleucocytose associée à des prélèvements bactériologiques dirigés confirment le diagnostic.
217. Baisse de l'hémoglobine 223. Interprétation de l'hémogramme	Différentes étiologies de douleur pelvienne aiguë (GEU, rupture de kyste, FCS) peuvent provoquer une hémorragie génitale ou interne et la présence d'une anémie est alors un signe de gravité.
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale	L'échographie pelvienne par voie endovaginale reste l'examen morphologique de choix dans les douleurs pelviennes surtout si elle est réalisée dans de bonnes conditions par un radiologue expérimenté.

En lien avec la prise en charge aiguë et chronique	
249. Prescrire des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) 250. Prescrire des antalgiques	En parallèle du traitement de la cause de la douleur pelvienne, les antalgiques simples et les AINS seront facilement prescrits car efficaces pour soulager les symptômes.
255. Prescrire un anti-infectieux	Dans la situation d'une infection génitale haute responsable d'une douleur pelvienne, un traitement antibiotique probabiliste doit être rapidement instauré, puis il sera adapté selon les résultats des prélèvements bactériologiques.
259. Évaluation et prise en charge de la douleur aiguë 260. Évaluation et prise en charge de la douleur chronique	Il est important de différencier les douleurs pelviennes aiguës et chroniques car les étiologiques seront différentes avec un pronostic vital ou sur la fertilité différent selon la cause, et leur prise en charge sera plus ou moins urgente.
En lien avec la prévention et situations diverses	
305. Dépistage et conseils devant une infection sexuellement transmissible	Une infection génitale haute doit faire rechercher des conduites sexuelles à risque et la présence d'autres infections sexuellement transmissibles.
317. Dépistage et prévention des violences faites aux femmes 350. Violences sexuelles 351. Violences psychologiques et/ou physiques	Une douleur pelvienne chronique peut être l'expression de situation de violence faite à la patiente qu'il convient de dépister. Il est important d'interroger la femme sur l'existence de conflit conjugaux, de violences physiques, sexuelles ou psychologiques ou autre traumatisme qu'elle aurait pu subir dans sa vie.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Les **algies pelviennes** désignent l'ensemble de symptômes douloureux, spontané ou provoqué, survenant dans la région du pelvis. Elles représentent un motif fréquent de consultation en gynécologique et en médecine générale.
2. Une **douleur pelvienne aiguë** est une douleur récente (< 1 mois) souvent d'apparition brutale ou rapide. La prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être rapide du fait de leur potentielle gravité et du retentissement sur le pronostic vital ou de fertilité.
3. Une **douleur pelvienne chronique** est définie par une douleur évoluant depuis plus de 6 mois. Elle est fréquemment accompagnée d'un retentissement comportemental ou social.
4. Un interrogatoire rigoureux associé à un examen clinique minutieux permettent d'orienter vers une hypothèse diagnostique qui sera confirmée grâce à quelques examens paracliniques orientés et bien choisis.
5. Une **douleur pelvienne aiguë** peut être d'origine **génitale** mais également **extra-génitale** (étiologies **digestives** : appendicite, sigmoïdite, occlusion digestive, **urinaires** : pyélonéphrites, colique néphrétiques).
6. Les principales hypothèses diagnostiques d'origine gynécologique à rechercher devant une douleur pelvienne aiguë chez la femme sont **la grossesse extra-utérine, la torsion d'annexe, l'infection génitale haute, la rupture de kyste ovarien.**
7. Un **interrogatoire** (en particulier sur les caractéristiques de la douleur et les antécédents de la patiente) et un **examen clinique** complété par le dosage des **-hCG**, de la **NFS** et de la **CRP** et la réalisation d'une **échographie pelvienne par voie endovaginale** suffisent pour confirmer le diagnostic de la douleur pelvienne aiguë. La prise en charge en **urgence** (chirurgicale dans la majorité des situations) ne doit pas être retardée par d'autres examens complémentaires.
8. Les douleurs pelviennes chroniques sont des douleurs évoluant **depuis plus de 6 mois**, elles peuvent être **cycliques ou non cycliques**.
9. Concernant les étiologies des douleurs pelviennes chroniques **non cycliques**, il faut rechercher des origines **extra-génitales** (digestive, urinaire, rhumatologique) et **génitales organiques** (infections génitales « chroniques » ou « subaiguës », trouble de la statique pelvienne, syndrome de congestion pelvienne, endométriose) ou **fonctionnelles** (psychogène).
10. Concernant les étiologies des douleurs pelviennes chroniques **cycliques**, il faut rechercher la présence d'un syndrome **prémenstruel, intermenstruel** et de dysménorrhées qui peuvent aussi être **organiques** (endométriose, sténose cervicale) ou **fonctionnelles** (psychogène).
11. Les **facteurs psychologiques** intervenant de la genèse ou le maintien des douleurs pelviennes chroniques sont à rechercher par le gynécologue qui a un rôle privilégié auprès de la femme pour **dépister certaines situations de violences**. Il est important d'interroger la femme sur l'existence de conflits conjugaux, de violences physiques, sexuelles ou psychologiques ou autre traumatisme qu'elle aurait pu subir dans sa vie.
12. **L'échographie pelvienne par voie endovaginale** reste l'examen morphologique de choix dans les douleurs pelviennes d'autant plus qu'elle est réalisée dans de bonnes conditions par un radiologue expérimenté. Les autres examens d'imagerie ne doivent pas faire retarder la prise en charge thérapeutique chirurgicale urgente en particulier devant une douleur pelvienne aiguë.

CHAPITRE 9

Endométriose

Dr Lorraine Maitrot-Mantelet, Pr Geneviève Plu-Bureau
Unité de Gynécologie Médicale, Hôpital Port-Royal, AP-HP, Paris

OBJECTIFS : N°41. ENDOMÉTRIOSE

- Savoir diagnostiquer une endométriose
- Connaître les principales complications et les principes de la prise en charge

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition de l'endométriose, des dysménorrhées, de l'adénomyose	Savoir distinguer les dysménorrhées primaires et secondaires
A	Épidémiologie	Épidémiologie de l'endométriose et de l'adénomyose	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître la physiopathologie et les pistes étiologiques de l'endométriose	
A	Diagnostic positif	Diagnostiquer une endométriose	Connaître les circonstances de découverte, les éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique utiles au diagnostic d'endométriose
A	Diagnostic positif	Connaître les conséquences de l'endométriose	Syndrome douloureux et infertilité liée à l'endométriose
B	Examens complémentaires	Connaître les indications et l'objectif de l'imagerie d'une endométriose	Déterminer les localisations exactes et l'extension de l'endométriose
B	Prise en charge	Connaître les principes de la stratégie de prise en charge d'une endométriose	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A 1. Définition de l'endométriose

- L'**endométriose** est une pathologie gynécologique bénigne, fréquente, hétérogène, caractérisée par la présence de glandes ou de stroma endométrial en position ectopique, c'est-à-dire en dehors de la cavité utérine.
- Sur le plan anatomique, les lésions sont classées en trois catégories qui peuvent coexister :
  - l'**endométriose péritonéale superficielle** qui correspond à la présence d'implants localisés à la surface du péritoine ;
  - l'**endométriome** correspondant à la localisation ovarienne de l'endométriose, se traduisant par la présence d'un kyste ovarien de nature endométriosique ;
  - l'**endométriose pelvienne profonde** (ou sous-péritonéale) correspondant aux lésions qui s'infiltrent en profondeur à plus de 5 mm sous la surface du péritoine. Cette définition concerne les situations où les lésions touchent la musculeuse des organes abdomino-pelviens, pouvant concerner le compartiment antérieur (vessie, uretères) ou postérieur (torus, ligaments utéro-sacrés, cul de sac vaginal postérieur, paroi-antérieure du rectum et/ou du sigmoïde). Les lésions d'endométriose profondes sont souvent multifocales.

- D'autres localisations plus rares peuvent exister, concernant notamment le diaphragme, la plèvre, l'ombilic ou la paroi musculaire abdominale.
- L'endométriose peut également être associée à de l'**adénomyose**. S'il n'existe pas de classification anatomique ni histologique consensuelle de l'adénomyose, on distingue classiquement l'adénomyose diffuse interne caractérisée par la présence de nombreux foyers de glandes et/ou de stroma endométrial dans l'ensemble du myomètre et l'adénomyose focale externe qui correspond à la présence d'agrégats d'endomètre circonscrits dans des zones précises du myomètre.

B 2. Physiopathologie

- L'endométriose est une maladie multifactorielle, résultant de l'action combinée de facteurs génétiques et environnementaux, et de facteurs liés aux menstruations.
- Si la physiopathologie de l'endométriose est encore débattue, plusieurs hypothèses sont avancées comme la théorie de la régurgitation menstruelle, la théorie de la métaplasie müllérienne, la théorie des emboles lymphatiques et vasculaires ou encore celles reposant sur le rôle des cellules souches endométriales ou de progéniteurs issus de la moelle osseuse.
- Parmi ces différentes théories, celle fondée sur la théorie du reflux menstruel semble la plus solide, permettant d'expliquer la répartition asymétrique des lésions, qui prédominent dans le compartiment postérieur du pelvis et à gauche.
- Sur le plan moléculaire, l'inflammation et la biosynthèse des hormones stéroïdiennes sont les deux mécanismes principaux favorisant l'implantation et la croissance des lésions, l'endométriose étant ainsi considérée comme une maladie inflammatoire locale présentant une réponse immunitaire péritonéale. L'implantation et la croissance des fragments d'endomètre en dehors de la cavité utérine sont en effet favorisées par certaines caractéristiques moléculaires et cellulaires spécifiques de l'endomètre. Ces anomalies montrent schématiquement :
  - une biosynthèse des stéroïdes anormale, avec une expression altérée des récepteurs hormonaux (surexpression du récepteur aux estrogènes, résistance à la progestérone, surexpression de l'aromatase), favorisant la croissance et la persistance des lésions ;
  - un potentiel d'invasion et de néoangiogenèse plus marqué grâce à une surexpression des métalloprotéinases, du VEGF ;
  - une réponse inflammatoire très importante caractérisée par la production d'IL-6, de TNF, de stress oxydatif.
- Enfin, la douleur associée aux lésions d'endométriose met en jeu plusieurs mécanismes qui peuvent coexister : nociception, hyperalgie et sensibilisation centrale.

A 3. Épidémiologie et facteurs de risque

3.1. Épidémiologie

- La prévalence et l'incidence de l'endométriose sont difficiles à évaluer dans la population générale compte tenu de la présence de formes asymptomatiques et du polymorphisme des présentations cliniques.
- Une incidence annuelle autour de 0,1 % a été rapportée chez les femmes âgées de 15 à 49 ans.
- La prévalence de l'endométriose serait de 6 à 10 % des femmes en âge de procréer, variant considérablement en fonction des populations étudiées. Ainsi, chez les femmes présentant des algies pelviennes chroniques, elle varie entre 2 et 74 % selon les études, ces études restant hétérogènes. La prévalence de l'endométriose chez les femmes ayant des algies pelviennes aiguës serait supérieure à 33 %. La maladie semble plus fréquente chez les adolescentes souffrant de douleurs pelviennes chroniques résistantes aux antalgiques usuels, et chez 70 % des adolescentes avec des dysménorrhées.

- Dans le cadre de l'exploration d'une infertilité primaire, une endométriose est retrouvée dans 20 à 50 % des cas.
- Le pic de fréquence se situe autour de l'âge de 40 ans mais est probablement plus précoce, le délai moyen de diagnostic de l'endométriose étant estimé entre 3 et 10 ans après l'apparition des premiers symptômes.
- L'endométriose a un réel impact sur la qualité de vie. Le retentissement économique de l'endométriose (coûts directs et indirects engendrés par sa prise en charge) est important.
- La prévalence de l'adénomyose est difficile à estimer en raison des différentes modalités diagnostiques (imagerie ou histologie) et de l'existence de formes asymptomatiques. Les données de séries de patientes traitées par hystérectomie retrouvent une prévalence d'adénomyose de l'ordre de 20 à 30 %, avec une variation importante de cette estimation allant de 5 à 70 %. La prévalence dans des séries où le diagnostic est fait par imagerie est d'environ 20 à 30 %.

3.2. Facteurs de risque

- Les facteurs de risque d'endométriose peuvent être en lien avec des évènements néo-nataux tels un petit poids de naissance ou un antécédent de saignement vaginal en période néo-natale.
- Tous les facteurs favorisant le reflux menstruel augmentent le risque d'endométriose : ménarche précoce, cycles courts, hyperménorrhée, ménorragie, nulliparité, anomalie müllérienne à l'origine de malformation utérine, geste endo-utérin.
- Des facteurs génétiques sont suggérés par le fait que le risque de développer une endométriose chez les apparentées au 1er degré est cinq fois plus important que dans la population générale.
- Les autres facteurs de risque reconnus sont un faible IMC ou un **antécédent d'abus ou de violence sexuelle**.
- Enfin, le rôle des facteurs environnementaux, en particulier des perturbateurs endocriniens, est plausible, bien que non démontré.

A 4. Démarche diagnostique

- La preuve histologique lors de la réalisation d'une coelioscopie diagnostique systématique n'est pas nécessaire pour faire le diagnostic d'endométriose. Celui-ci repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Il peut cependant être difficile en raison de l'hétérogénéité de la maladie et des formes pauci- ou asymptomatiques.

4.1. Les symptômes et signes cliniques

- **L'interrogatoire doit être précis afin de rechercher l'ensemble des symptômes douloureux évocateurs d'endométriose** et d'évaluer l'intensité à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) :
  - les **dysménorrhées** qui sont des **douleurs abdomino-pelviennes** cycliques, rythmées par les règles, survenant juste avant leur début, durant le plus souvent un jour ou deux, parfois jusqu'après les règles, et allant alors crescendo.
    Il faut cependant distinguer les dysménorrhées primaires des dysménorrhées secondaires :
    - les **dysménorrhées primaires (ou essentielles)** apparaissent classiquement 6 à 24 mois après les premières règles (quand les cycles deviennent ovulatoires), sont caractérisées par des douleurs isolées à type de crampes pelviennes ou lombaires, parfois associées à d'autres symptômes (nausées, vomissements, diarrhée, migraines, malaise vagal), sont d'intensité modérée à sévère et répondent aux traitements antalgiques usuels (antispasmodiques, paracétamol, AINS) ;
    - les **dysménorrhées secondaires (ou organiques)** sont moins typiques, survenant pendant et en dehors des règles, d'intensité sévère (EVA > 7/10), s'aggravant au fil des cycles, accompagnées d'autres symptômes douloureux et résistantes aux antalgiques usuels ;
  - les **dyspareunies profondes** se traduisant par des douleurs profondes survenant lors des rapports sexuels ;

- les **signes fonctionnels digestifs cataméniaux (dyschésies),** essentiellement à type de douleur à la défécation et/ou de **troubles du transit** ;
- les **signes fonctionnels urinaires cataméniaux** tels la pollakiurie, l'urgenturie ou les douleurs vésicales ;
- les **douleurs pelviennes chroniques** qui sont indépendantes du cycle ;
- **en cas d'adénomyose, il peut exister des méno- ou des métrorragies toujours douloureuses**.

- La manifestation des symptômes douloureux est variable d'une femme à l'autre. Par ailleurs, il n'y a pas de lien systématique et absolu entre l'étendue de l'endométriose, son caractère profond ou superficiel et la symptomatologie clinique (pas de parallélisme anatomo-clinique). Cependant, la typologie des douleurs est corrélée à la localisation des lésions.
- **L'infertilité** est également une circonstance fréquente de diagnostic de la maladie. Bien que l'endométriose ne soit pas synonyme d'infertilité, la proportion de patientes endométriosiques infertiles est estimée entre 30 et 50 %. L'infertilité associée à l'endométriose peut être expliquée par plusieurs mécanismes non exclusifs : un facteur pelvien, lié à l'inflammation, perturbant la fécondation ; un facteur ovarien, lié à la qualité et/ou la quantité ovocytaire ; un facteur utérin perturbant l'implantation, une localisation tubaire altérant la perméabilité tubaire.
- **Enfin, l'endométriose peut être asymptomatique**, de découverte fortuite lors d'un examen d'imagerie.
- **L'examen clinique gynécologique** doit rechercher :
  - l'existence de lésions bleutées au niveau vaginal à l'examen au spéculum du vagin ;
  - la palpation de nodules au niveau des ligaments utérosacrés ou du cul-de-sac de Douglas, une douleur à la mise en tension des ligaments utérosacrés, un utérus rétroversé, peu mobilisable au toucher vaginal ;
  - un ovaire augmenté de volume ;
  - en présence d'une adénomyose et surtout en période menstruelle, l'utérus est augmenté de volume et sensible.
- L'examen clinique n'est cependant pas toujours contributif et un examen normal n'élimine pas le diagnostic.

B 4.2. Les examens para-cliniques

- Les examens para-cliniques de première intention pour le diagnostic d'endométriose sont l'**échographie pelvienne par voie endo-vaginale et l'IRM pelvienne** qui doivent être réalisés par des échographistes et/ou des radiologues référents. Le compte-rendu de ces examens doit décrire la taille des lésions ainsi que les localisations anatomiques de l'endométriose visibles en imagerie. Des localisations urétérales peu fréquentes mais ayant un possible retentissement rénal seront souvent une découverte de l'imagerie (uretère/cavités pyélo-calicielles dilatées).
- Concernant l'atteinte ovarienne, les données de la littérature montrent que l'échographie pelvienne par voie endo-vaginale et l'IRM pelvienne ont des performances similaires pour le diagnostic d'endométriome.
- En cas de diagnostic positif d'endométriome, il faut rechercher systématiquement une endométriose profonde associée. L'IRM pelvienne serait plus sensible mais moins spécifique que l'échographie endovaginale pour le diagnostic des ligaments utéro-sacrés, du vagin et de la cloison recto-vaginale. L'échographie pelvienne est en revanche plus sensible que l'IRM pour les atteintes de la paroi antérieure du recto-sigmoïde.
- Ces deux examens permettent également de mettre en évidence l'existence d'une adénomyose associée.
- Un bilan d'imagerie négatif n'élimine pas formellement une endométriose car les implants péritonéaux dans le cadre d'une endométriose superficielle ne sont pas toujours visibles en imagerie. Le diagnostic s'appuie alors sur un faisceau d'arguments cliniques et sur la réponse thérapeutique aux traitements hormonaux.

B

5. Prise en charge thérapeutique

- La prise en charge de l'endométriose doit être globale et multi-disciplinaire, incluant le traitement de la douleur et la prise en charge d'une éventuelle infertilité.

5.1. Traitements médicaux

- Ils doivent être prescrits en première intention, de façon empirique devant toute suspicion d'endométriose, sans nécessité d'une preuve histologique préalable.

5.1.1. *Traitements non hormonaux*

- La **mise en place d'un traitement antalgique** (anti-spasmodique, paracétamol, AINS) doit être envisagée devant le caractère douloureux de la maladie. **La prescription d'AINS** au long cours est à éviter en raison d'effets secondaires importants gastriques et rénaux.
- Une **prise en charge dans un centre anti-douleur** est parfois nécessaire lorsque les douleurs sont chroniques et résistantes aux traitements antalgiques usuels.
- Les prises en charge non médicamenteuses qui ont montré une amélioration de la qualité de vie et qui peuvent être proposées en complément de la prise en charge médicale sont l'acupuncture, l'ostéopathie, le yoga.

5.1.2. *Traitements hormonaux*

- Compte tenu de l'hormono-dépendance de l'endométriose, les traitements hormonaux, et en particulier **les différentes contraceptions**, font partie des thérapeutiques proposées en première intention. Leur mécanisme d'action est multiple : réduction ou suppression du flux menstruel, inhibition de l'ovulation pour certains traitements, action atrophique sur le tissu endométrial, restauration d'une sensibilité à la progestérone, diminution de la synthèse des prostaglandines, diminution de la prolifération cellulaire, de la neuro-angiogenèse et du stress oxydant. Pour avoir une efficacité sur les douleurs, il faut provoquer une aménorrhée. Les saignements sont toujours associés à une récidive des douleurs.
- Ces traitements ont un effet suspensif sur l'ensemble des symptômes douloureux sans effet curatif sur la maladie endométriosique et ne sont pas compatibles avec un désir de grossesse.
- Les traitements hormonaux de première intention sont la contraception combinée oestro-progestative (en discontinu ou en continu en cas de dysménorrhée) et le dispositif intra utérin au lévonorgestrel. Le choix de ces traitements doit être guidé par les éventuelles contre-indications, les effets indésirables potentiels, les traitements antérieurs et l'avis de la patiente.
- Les traitements hormonaux de deuxième intention sont la contraception microprogestative orale au désogestrel, l'implant à l'étonogestrel, le dienogest, les progestatifs pregnanes et norpregnanes (en suivant les recommandations de surveillance et de prescriptions émises par l'ANSM), les analogues de la GnRH en association à une *add-back* thérapie. Il s'agit d'un traitement long souvent poursuivi soit jusqu'au désir de grossesse soit jusqu'à la ménopause.

5.2. Traitement chirurgical

- L'indication chirurgicale permet une évaluation diagnostique, pronostique et thérapeutique de la maladie. La voie coelioscopique sera préférée à la laparotomie.
- Le choix du traitement chirurgical est guidé par : l'absence d'efficacité des traitements médicaux sur la douleur, une intolérance aux différents traitements médicaux bien conduits, les attentes de la patiente. En cas d'infertilité, une discussion aura lieu entre une FIV qui est possible même en cas d'endométriomes et une chirurgie.
- Le traitement chirurgical de l'endométriose peut être complexe lors d'atteinte digestive ou vésicale et doit être réalisé dans un centre de référence par des équipes chirurgicales multi-disciplinaires. Ceci car une seule chirurgie est la clé du succès thérapeutique. Les récidives sont possibles et à traiter médicalement. Les endométriomes

peuvent répondre au traitement médical et ne constituent pas systématiquement une indication opératoire, qui doit être limitée pour préserver la réserve ovarienne.

5.3. Aide médicale à la procréation

- L'Aide Médicale à la Procréation (AMP) peut être envisagée dans le cadre d'une infertilité. Elle sera proposée après la réalisation d'un bilan d'infertilité complet du couple et le type d'AMP sera guidé par les résultats des examens complémentaires, le stade de l'endométriose, l'âge de la patiente et le délai d'infertilité. En cas d'endométriose ovarienne ou d'altération de la réserve ovarienne, une préservation de la fertilité pourra être envisagée.

Principales situations de départ en lien avec l'item 41 : « Endométriose »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec le diagnostic clinique	
2. Diarrhée	L'endométriose est une maladie hétérogène qui peut se manifester cliniquement par des symptômes douloureux, des saignements et/ou une infertilité. Elle peut également être asymptomatique.
12. Nausées	
13. Vomissements	
33. Difficultés à procréer	
35. Douleur chronique	
36. Douleur de la région lombaire	
99. Douleurs pelviennes	
112. Saignement génital anormal (hors grossesse connue)	
En lien avec les données paracliniques	
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale	En cas de suspicion d'endométriose, l'échographie pelvienne par voie endo-vaginale et l'IRM pelvienne sont les examens para-cliniques à prescrire en première intention.
En lien avec la prise en charge	
249. Prescrire des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) 250. Prescrire des antalgiques	En parallèle du traitement hormonal, les antalgiques simples et les AINS sont fréquemment prescrits pour soulager les symptômes.
257. Prescrire une contraception (et contraception d'urgence)	Compte tenu de l'hormono-dépendance de l'endométriose, les traitements hormonaux, et en particulier les différentes contraceptions, font partie des thérapeutiques proposées en première intention.
259. Évaluation et prise en charge de la douleur aiguë 260. Évaluation et prise en charge de la douleur chronique	Il est important de différencier les douleurs pelviennes aiguës et chroniques dans un contexte d'endométriose car leur prise en charge sera plus ou moins urgente.
En lien avec la prévention et situations diverses	
317. Dépistage et prévention des violences faites aux femmes 350. Violences sexuelles	Un antécédent d'abus ou de violence sexuelle est un facteur de risque reconnu d'endométriose. Il est donc important d'interroger la femme sur l'existence de violences physiques, sexuelles ou psychologiques ou autre traumatisme qu'elle aurait pu subir dans sa vie.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. L'endométriose est une pathologie gynécologique bénigne caractérisée par la présence de glandes ou de stroma endométrial en position ectopique, c'est-à-dire en dehors de la cavité utérine.
2. L'endométriose peut être associée à l'adénomyose caractérisée par la présence de nombreux foyers de glandes et/ou de stroma endométrial dans l'ensemble du myomètre.
3. L'endométriose est une maladie multifactorielle, résultant de l'action combinée de facteurs génétiques et environnementaux, et de facteurs liés aux menstruations.
4. La prévalence de l'endométriose serait de 6 à 10 % des femmes en âge de procréer, avec un délai moyen de diagnostic estimé entre 3 et 10 ans après l'apparition des premiers symptômes.
5. En cas de suspicion d'endométriose, l'interrogatoire doit être précis afin de rechercher l'ensemble des symptômes douloureux évocateurs d'endométriose et d'évaluer l'intensité à l'aide d'une échelle visuelle analogique.
6. Il faut distinguer les dysménorrhées primaires des dysménorrhées secondaires.
7. Les dysménorrhées secondaires, d'intensité sévère (EVA > 7/10), s'aggravant au fil des cycles, accompagnées d'autres symptômes douloureux et résistantes aux antalgiques usuels sont en faveur d'une endométriose.
8. L'infertilité est une circonstance fréquente de diagnostic de la maladie, bien que l'endométriose ne soit pas synonyme d'infertilité.
9. Les examens para-cliniques de première intention pour le diagnostic d'endométriose sont l'échographie pelvienne par voie endo-vaginale et l'IRM pelvienne qui doivent être réalisées par des échographistes et/ou des radiologues référents.
10. La prise en charge de l'endométriose doit être globale et multi-disciplinaire, incluant le traitement de la douleur et la prise en charge d'une éventuelle infertilité.
11. Les traitements médicaux (non hormonaux et hormonaux) doivent être prescrits en première intention, de façon empirique devant toute suspicion d'endométriose, sans nécessité d'une preuve histologique préalable.
12. Compte tenu de l'hormono-dépendance de l'endométriose, les traitements hormonaux, et en particulier les différentes contraceptions, font partie des thérapeutiques proposées en première intention.
13. La prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de douleurs rebelles ou de mauvaise tolérance aux traitements médicaux.
14. En cas d'infertilité, le choix entre prise en charge chirurgicale ou Aide Médicale à la Procréation dépend de la symptomatologie douloureuse, du type d'endométriose, de l'âge de la patiente, du délai d'infertilité et de l'évaluation de l'ensemble des autres paramètres de fertilité du couple.

CHAPITRE 10

Aménorrhée

Pr Sophie Catteau-Jonard[1], Dr Geoffroy Robin[1], Pr Anne Gompel[2]
[1]Service de Gynécologie Médicale, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille
[2]Service de Gynécologie médicale endocrinienne, Hôpital Port-Royal Cochin, Paris

OBJECTIFS : N°42. AMÉNORRHÉE

➔ Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Savoir définir une aménorrhée et une spanioménorrhée	Aménorrhée primaire ou secondaire, spanioménorrhée
B	Éléments physiopathologiques	Connaître la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien	
A	Diagnostic positif	Démarche diagnostique devant une aménorrhée primaire ou secondaire	
B	Étiologies	Connaître les deux principaux diagnostics en cas d'absence d'utérus à l'échographie	
B	Étiologies	Connaître les deux principales causes d'aménorrhée secondaire d'origine utérine	
B	Étiologies	Connaître les principales causes d'insuffisance ovarienne	Anomalies du caryotype, pré-mutation FRM1, auto-immunes, iatrogènes
B	Étiologies	Connaître les principales causes d'insuffisance gonadotrope	
B	Étiologies	Connaître les principales causes d'aménorrhée avec hyperandrogénie	
B	Étiologies	Savoir diagnostiquer une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle et en connaitre les principales étiologies	
B	Étiologies	Connaître les principales étiologies des hyperprolactinémies	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

B 1. Rappels : Éléments physiopathologiques

- Les règles, ou menstruations, correspondent à l'issue de sang d'origine utérine par voie vaginale. À la fin d'un cycle menstruel, lorsqu'il n'y a pas eu de nidation, la chute de la progestérone provoque la desquamation de l'endomètre décidualisé et donc les règles. La présence de menstruations régulières est le signe du bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO) ainsi que de l'intégrité des voies génitales.
- **L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien** comprend tout d'abord les neurones à LHRH (GnRH) de l'hypothalamus qui sécrète de la GnRH de façon pulsatile dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. L'hormone sera captée par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse qui sécréteront alors la LH et la FSH. Les cibles des gonadotrophines (LH et FSH) sont les gonades (ovaires chez la femme) qui vont permettre la stéroïdogenèse gonadique (production d'hormones, estrogènes, progestérone et androgènes) ainsi que la gamétogenèse (ici, la folliculogenèse).

B

- Il existe un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire par les stéroïdes sexuels (œstrogènes et progestérone). Les neurones secrétant les peptides kisspeptine/neurokinine B (Kp/NkB) interviennent comme médiateurs des rétrocontrôles négatif et positif et ainsi comme régulateur des neurones hypothalamiques à GnRH. Ce système complexe d'interaction neuronale est aussi impliqué dans le déclenchement de la puberté et de certaines pathologies du cycle menstruel.
- **Lors d'un cycle menstruel normal,** tout commence par la lutéolyse (destruction du corps jaune) lors du cycle ovarien précédent : cela provoque la chute de la progestérone (et donc les menstruations) ainsi qu'une chute de l'œstradiol.
- On parle d'ouverture de la fenêtre de FSH, car le taux de FSH augmente, qui permet de **recruter** une dizaine de follicules petits antraux prêts à ce moment-là (cohorte folliculaire) et qui vont entrer en croissance. La FSH stimule la production d'œstrogènes (par l'aromatase) qui va alors exercer un rétrocontrôle négatif au niveau de la FSH. Lors de la phase folliculaire tardive (J8 à J13), la fenêtre de FSH se referme car le taux de FSH baisse et les follicules qui ont besoin d'encore beaucoup de FSH pour se développer entrent en atrésie. Ainsi, en physiologie 1 seul follicule (ou rarement 2) est **sélectionné** et poursuit sa croissance : il s'agit du plus sensible à la FSH. Ce phénomène permet d'avoir un seul follicule **dominant** et donc une grossesse unique. Le follicule dominant continue sa croissance ce qui induit des taux élevés d'œstradiol pendant au moins 48 h (200 pg/ml dans le sang circulant). Cela inverse le rétrocontrôle qui devient positif au niveau hypothalamo-hypophysaire. La fréquence des pulses de GnRH s'accélère et provoque un pic de LH (associé à de la FSH) qui déclenche l'ovulation. L'ovocyte est récupéré par le pavillon de la trompe puis il peut être fécondé s'il y a eu un rapport. En l'absence de grossesse, le corps jaune a une durée de vie programmée génétiquement, limitée à 12-14 jours puis il entre en apoptose (la lutéolyse) et un nouveau cycle menstruel débute alors. La chute de la progestérone induit les menstruations. **Un cycle menstruel normal a une durée de 25 à 35 jours selon l'OMS.**
- **Pour que le cycle menstruel puisse se dérouler normalement, il faut :**
  - le noyau arqué siège de la sécrétion endogène de la GnRH, lui-même influencé par l'environnement, en particulier les neurones KISS ;
  - le générateur hypothalamique qui permet de délivrer dans le système porte hypophysaire la GnRH sur un mode pulsatile ;
  - la réponse des cellules gonadotropes hypophysaires sous le contrôle de la GnRH et de l'environnement stéroïdien, estradiol (E2), de la progestérone (P) ;
  - un ovaire fonctionnel dans lequel à chaque cycle, un follicule est recruté, sélectionné, devient dominant sous l'action de la FSH et des peptides intra-ovariens, puis ovule sous l'action du pic de LH ;
  - la filière génitale, en particulier l'endomètre et le col de l'utérus, organes cibles de E2 et de P qui sont responsables de la croissance puis de la desquamation de l'endomètre au cours de la menstruation.

Toutes ces étapes de la régulation du cycle menstruel normal peuvent être l'objet d'une anomalie de fonctionnement responsable d'une aménorrhée.

A

2. Définitions

- L'aménorrhée est l'absence de menstruations. Elle est physiologique en cas de grossesse, d'allaitement ou de ménopause.
- On en distingue deux types :
  - **l'aménorrhée primaire** qui se définit comme une absence de règles après l'âge de 16 ans avec ou sans développement des caractères sexuels secondaires ;
  - **l'aménorrhée secondaire** qui correspond à un arrêt des cycles supérieur à trois mois chez une femme antérieurement réglée. On parle également **d'aménorrhée primo-secondaire** en cas d'un unique épisode menstruel suivi d'une aménorrhée.

- Un **trouble du cycle menstruel** en dehors des aménorrhées est très souvent le fait d'un défaut d'ovulation. Une anovulation (absence d'ovulation) ou une dysovulation (ovulation anormale) peut entraîner différentes anomalies du cycle menstruel :
  - la spanioménorrhée (cycles de plus de 45 jours) ;
  - les cycles courts (< 25 jours) ;
  - les cycles longs (entre 35 et 45 jours) ;
  - les spottings : pertes fréquentes de faibles quantités (gouttes) de sang d'origine génitale (quasi-quotidiennes).

B **Un trouble du cycle ne doit pas rester inexploré, l'étiologie de ce trouble pouvant avoir des répercussions cliniques diverses.** Un traitement estroprogestatif ne doit pas être institué à l'aveugle avant l'exploration et le diagnostic.

A

3. Démarche diagnostique devant une aménorrhée primaire (voir encadré 1)

- Les étiologies peuvent pour la plupart être retrouvées dans les deux types d'aménorrhées, mais la présentation clinique est un peu différente (impubérisme pouvant être présent dans les aménorrhées primaires). Les causes génétiques sont plus fréquentes dans le contexte d'aménorrhées primaires.

3.1. L'interrogatoire

- L'interrogatoire fait préciser :
  - la courbe de croissance et de poids, afin d'évoquer une insuffisance hypophysaire plus globale (croissance cassée) que sur la seule lignée gonadotrope ;
  - des variations de poids ;
  - la notion familiale d'aménorrhée, infertilité ou retard pubertaire ;
  - une anosmie ou hyposmie, des troubles visuels ou des céphalées ;
  - des douleurs cycliques qui évoqueraient une anomalie basse de l'appareil génital (imperforation hyménéale, cloison vaginale) ;
  - antécédents de traumatisme cérébral, maladies générales ;
  - prise médicamenteuse : neuroleptiques, anti-dépresseurs, etc.
  - chimiothérapie/radiothérapie.

3.2. L'examen clinique

- L'examen clinique évalue le développement pubertaire classé selon les stades de Tanner (voir item 49. Puberté normale et pathologique). Il peut être absent (impubérisme), partiel ou complet selon l'étiologie, l'importance et le moment où s'est installé le déficit gonadotrope ou ovarien. Il peut aussi noter des dysmorphies évoquant un syndrome de Turner : cou palmé (*pterygium coli*), implantation basse des cheveux, bradymétacarpie, naevi pigmentaires abondants, cubitus valgus, palais ogival, petite taille…
- En fonction de l'âge, du contexte clinique et de l'accord de la patiente, un examen gynécologique peut être proposé notamment si le développement pubertaire est normal faisant rechercher une **imperforation hyménéale** (fréquence estimée à 0,1 %) ou une **cloison vaginale** (intérêt éventuel du toucher rectal pour sentir l'hématocolpos : sang des règles accumulé dans le col de l'utérus et le vagin), un **syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser** (absence de développement des dérivés Müllériens, donc de l'utérus et des 2/3 supérieurs du vagin, mais ovaires normaux, donc vagin borgne avec développement pubertaire normal), un syndrome de résistance aux androgènes

(absence ou faible pilosité pubienne et axillaire avec absence d'utérus, vagin borgne et développement mammaire normal) ou bien encore une virilisation des organes génitaux classée selon Prader dans un contexte de désordres de la différenciation sexuelle.

3.3. Une échographie abdominopelvienne

- Une échographie abdominopelvienne et si besoin une IRM permettent de décrire la présence ou l'absence d'utérus et de visualiser les gonades (difficile si les ovaires sont en « bandelettes »).
- Un **âge osseux** sera demandé en cas de retard pubertaire (voir item 49. Puberté normale et pathologique).

3.4. Dosages hormonaux

- Les dosages hormonaux de première intention sont FSH, LH et estradiol, après avoir éliminé une grossesse, toujours possible même en cas d'aménorrhée primaire (voir **Figure 3**).
  - **Si FSH et LH sont élevées** et l'estradiol bas, il s'agit d'une insuffisance ovarienne (ou hypogonadisme hypergonadotrophique). C'est le cas par exemple du syndrome de Turner. Un caryotype sera alors pratiqué : formule chromosomique 45 X pour un syndrome de Turner complet ou bien en mosaïque (formule 45X, 46XX) soit caryotype « normal » (*cf.* Partie sur IOP dans la partie aménorrhée secondaire).
  - **Si FSH, LH et l'estradiol sont normaux** il peut s'agir :
    - d'une anomalie utérine (syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser), cervico-vaginale (cloison vaginale…), ou hyménéale (imperforation). Dans tous ces cas, le développement pubertaire est normal.
    - ce peut être aussi tout simplement un syndrome des ovaires polykystiques révélé par une aménorrhée primaire !
  - **Si la LH et éventuellement la FSH sont basses (et l'estradiol bas)**, il s'agit d'une cause hypothalomo-hypophysaire et il faut compléter le bilan par :
    - une IRM hypophysaire afin d'éliminer en particulier une cause tumorale. En cas de syndrome de Kallmann De Morsier (hypogonadisme hypogonadotrope et anosmie, lié à des mutations génétiques notamment KAL1 aboutissant à une absence de migration des neurones à GnRH associés à ceux des nerfs olfactifs), l'absence de bulbes olfactifs à l'IRM pourra être recherchée.
      Les hypogonadismes hypothalamo-hypophysaires sont soit d'origine organique (plusieurs gènes décrits atteignant l'hypothalamus ou les cellules gonadotropes hypohysaires) soit d'origine fonctionnelle (restriction alimentaire, dénutrition).
- La présentation biologique d'un **syndrome d'insensibilité aux androgènes** évoqué devant une aménorrhée primaire avec développement mammaire normal et absence de pilosité, vagin borgne (l'AMH normalement secrétée par les testicules fœtaux a fait régresser les dérivés Mülleriens (utérus et 2/3 supérieurs du vagin) tandis que l'absence d'action des androgènes sur les tissus périphériques va empêcher la virilisation du fœtus et le développement des résidus Wolffiens) est spécifique : testostérone extrêmement élevée (liée à la non freination de la LH par rétrocontrôle absent de la testostérone par déficit fonctionnel du récepteur des androgènes), LH élevée, FSH normale ou un peu abaissée, estradiol dans la zone féminine élevée provenant de l'aromatisation de la testostérone. Le caryotype est XY. À la naissance, le phénotype est féminin et les testicules sont intra-abdominaux ou inguinaux. Lors de la puberté, la testostérone très élevée s'aromatise en estradiol et provoque un développement mammaire normal. Cette cause d'aménorrhée primaire reste cependant très rare.

A

4. Démarche diagnostique devant une aménorrhée secondaire (ou un trouble du cycle menstruel) (voir encadré 2)

B

Un trouble du cycle ne doit pas rester inexploré, l'étiologie de ce trouble pouvant avoir des répercussions cliniques diverses.

A

4.1. L'interrogatoire

- L'interrogatoire précise :
  - l'âge et le mode d'installation de l'aménorrhée, brutale ou survenant après une spanioménorrhée ;
  - la possibilité d'une grossesse en cours : rapports non protégés, ou oubli de pilule, signes sympathiques de grossesse (voir item 23. Grossesse normale) ;
  - les fluctuations de poids notamment la perte de poids dans un contexte d'anorexie mentale, ou des troubles du comportement alimentaire, la prise de poids ;
  - des signes d'hyperandrogénie (cf. 4.2.1) ;
  - les signes d'hypoestrogénie comme des bouffées de chaleur et sueurs nocturnes évoquant une insuffisance ovarienne prématurée (hypogonadisme hypergonadotrophique) mais qui n'existent que s'il y eu une imprégnation estrogénique antérieure, sécheresse vaginale, atrophie vulvo-vaginale, dyspareunies, baisse de libido, troubles du sommeil et psychiques (humeur dépressive, troubles anxieux), arthralgies ;
  - les traitements reçus pouvant interférer avec la fonction gonadotrope (notamment hyperprolactinémiant, par exemple neuroleptiques), chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ovarienne ;
  - les antécédents personnels et familiaux gynécologiques (incluant l'âge de la ménopause des femmes de la famille, antécédents d'IOP familiale, un retard mental chez les garçons en particulier) mais également médico-chirurgicaux seront recherchés notamment des antécédents de gestes endo-utérins (curetages, révision utérine etc.), antécédents de traumatisme cérébral, maladies générales.

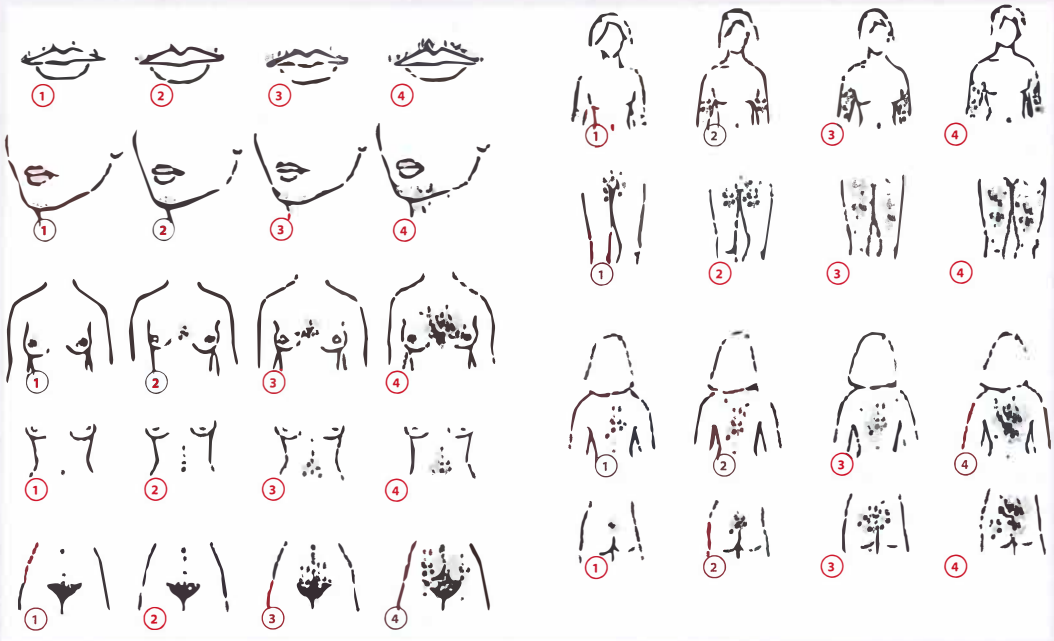
4.2. L'examen clinique

- **L'examen clinique recherche :**

4.2.1. Des signes d'hyperandrogénie

- **hirsutisme** : présence de poils foncés et drus dans des territoires habituellement masculins. Le score de Ferriman et Gallway **(Figure 1)** permet de mesurer plus objectivement la pilosité. On retient le diagnostic d'hirsutisme pour un score > 8 ;
- l'**acné** est considéré comme un signe d'hyperandrogénie s'il est sévère et dans au moins 2 zones (exemple : visage et dos) ;
- l'**alopécie séborrhéique et chute des cheveux** d'origine androgénique est caractérisée par une raréfaction des cheveux au niveau du vertex ;
- des signes de virilisation (évoquant une tumeur secrétant des androgènes) : hypertrophie clitoridienne, golfes fronto-temporaux, hypertrophie des masses musculaires, voix masculine.

Figure 1. Score de Ferriman et Gallway.



A partir de : The Ferriman–Gallwey Scoring System for Hirsutism. Rosenfield R.L. N Engl *J Med 2005; 353:2578-2588*

4.2.2. Une anomalie de l'examen clinique mammaire

- Une **anomalie de l'examen clinique mammaire** telle qu'une galactorrhée (**écoulement mamelonnaire** de fluide laiteux spontané ou provoqué par les canaux galactophores), habituellement bilatérale, sera recherchée en pressant le sein et le mamelon. L'association aménorrhée-galactorrhée est très évocatrice d'hyperprolactinémie.

4.2.3. Le poids, la taille et le calcul de l'Indice de Masse Corporelle

- Le poids, la taille et le calcul de **l'Indice de Masse Corporelle** sont très importants à noter ainsi que la recherche de fluctuations pondérales et de troubles du comportement alimentaire (restriction alimentaire en particulier sur les lipides, anorexie, boulimie…). L'érythrocyanose des extrémités et le lanugo sont des signes cliniques d'hypométabolisme retrouvés dans le contexte des anorexies mentales (restrictions alimentaires).

4.2.4. Examen des organes génitaux et examen gynécologique

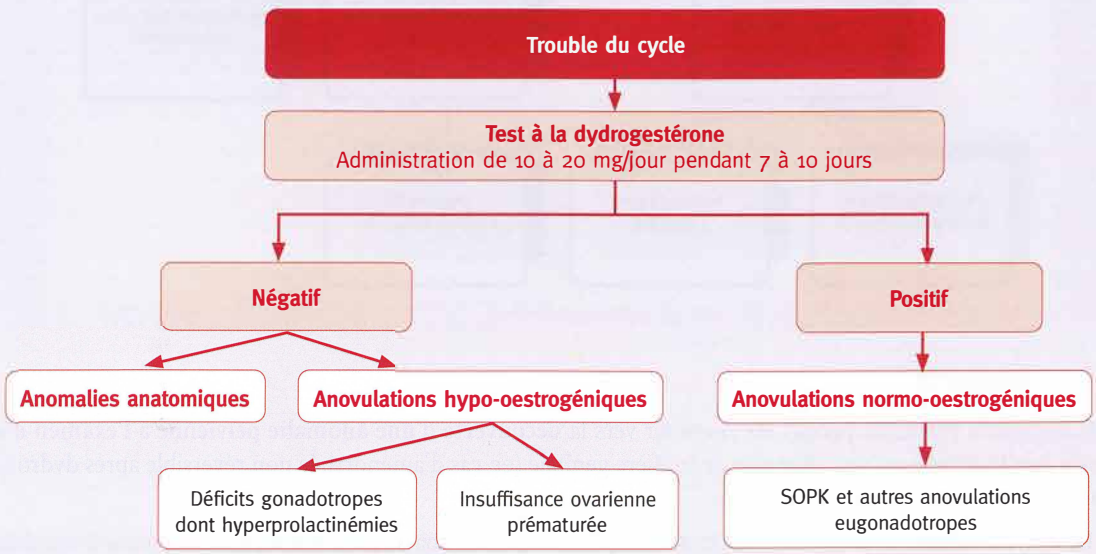
- Enfin, les organes génitaux seront examinés et un examen gynécologique pratiqué si la patiente n'est pas vierge et accepte l'examen.
- L'examen peut montrer soit une atrophie vulvo-vaginale soit une bonne trophicité voire de la glaire au niveau cervical témoignant d'une imprégnation estrogénique significative.
- L'examen permet aussi de voir une éventuelle hypertrophie clitoridienne (rare).

4.3. Exploration étiologique

4.3.1. *Test au progestatif (Figure 2)*

- Le test au progestatif (le plus souvent à la dydrogestérone) peut être proposé devant toute aménorrhée secondaire dans le but de déclencher une hémorragie de privation. Il consiste en l'administration d'un progestatif, par voie orale pendant 7 à 10 jours. Le test est dit positif si les menstruations surviennent dans les 5 jours suivant l'arrêt du progestatif. Le test au progestatif est positif lorsque l'imprégnation œstrogénique de l'endomètre est suffisante. Si ce test est négatif (absence d'hémorragie), cela signifie que l'hypofonctionnement ovarien est sévère (atrophie endométriale par hypo-œstrogénie) ou qu'il existe une anomalie anatomique de la filière génitale. En cas de grossesse, le test au progestatif est négatif malgré une imprégnation œstrogénique car l'imprégnation par la progestérone est maintenue de façon endogène.
- Mais ce test n'est qu'une indication diagnostique, en effet les taux de faux positifs et de faux négatifs restent importants.

Figure 2. Test au progestatif



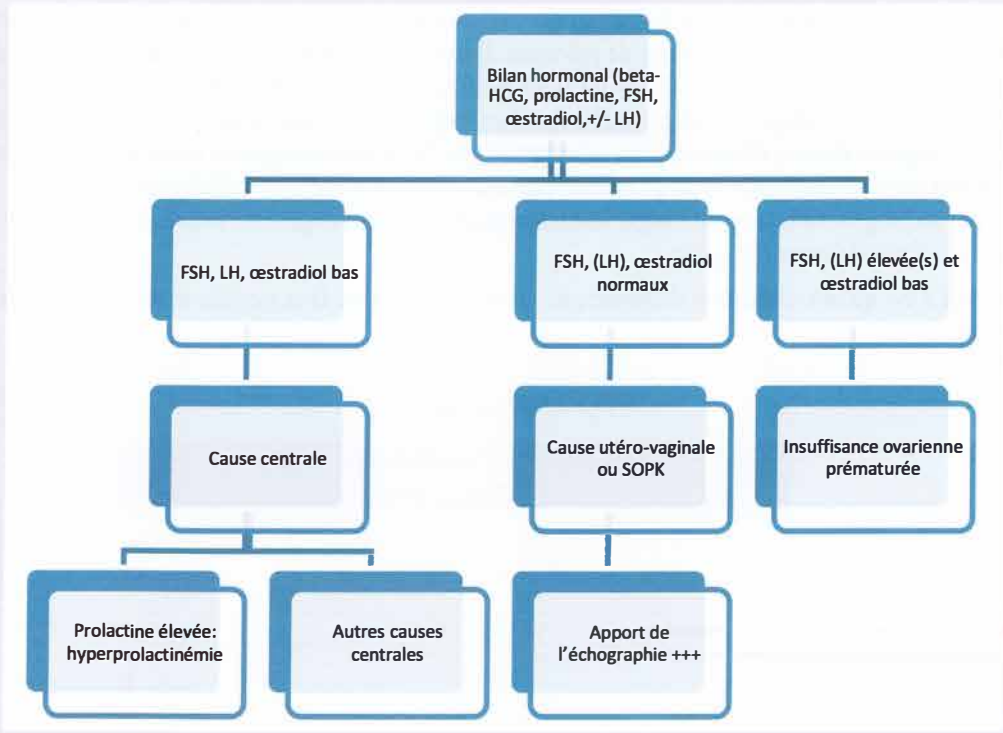
- Après un interrogatoire et un examen clinique soigneux, un bilan hormonal couplé à une échographie pelvienne doit être réalisé. Ce bilan est à réaliser si possible au 3e jour d'un cycle déclenché par la dydrogesterone afin de pouvoir être interprété correctement. En cas de test à la dydrogestérone négatif ou d'absence de test, le bilan pourra être réalisé en aménorrhée.

4.3.2. *Bilan hormonal*

- Le bilan hormonal comprendra :
  - le dosage d'hCG pour éliminer une éventuelle grossesse ;
  - le dosage de la FSH plasmatique associé à l'œstradiolémie ;
  - le dosage de la prolactine plasmatique ;
  - le dosage de la LH pour rechercher une cause centrale ;
  - en cas de suspicion de SOPK : dosage de testostérone totale et de 17 hydroxyprogestérone (recherche de bloc en 21 hydroxylase à révélation tardive).

- La **Figure 3** résume l'orientation diagnostique devant une aménorrhée selon les résultats des dosages hormonaux.

Figure 3. Orientation diagnostique devant une aménorrhée ou un trouble du cycle



4.3.3. *Imagerie*

- L'échographie pelvienne permet de s'orienter vers la **découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale** telle qu'une anomalie de la filière génitale (en cas d'aménorrhée non réversible après dydrogestérone) ou vers une pathologie ovarienne.
- L'IRM hypothalamo-hypophysaire est systématique en cas de LH basse pour éliminer un adénome hypophysaire (voir item 244. Adénome hypophysaire) ou un processus tumoral ou inflammatoire.
- Si une cause utérine est suspectée, une hystéroscopie permettra le diagnostic.

B

5. Étiologies des aménorrhées (encadré 2)

5.1. Si la FSH, l'œstradiol et la prolactine sont normaux et la LH normale ou élevée

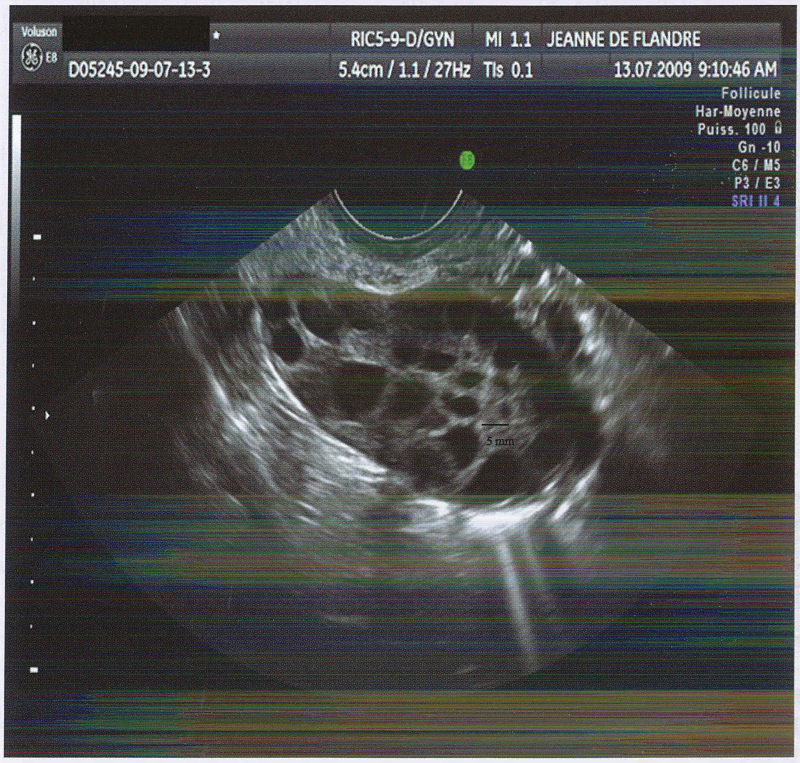
- Après élimination d'une cause utéro-vaginale (en cas de test au progestatif négatif), le diagnostic le plus probable est le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

5.1.1. *Syndrome des ovaires polykystiques*

- Le SOPK est la cause la plus fréquente de spanioménorrhée et d'aménorrhée. Elle est la première cause d'anovulation, d'infécondité **(difficulté à procréer)** et d'hyperandrogénie chez la femme, puisque 5 à 10 % des femmes en âge de procréer en sont affectées.
- L'augmentation de la synthèse et de la sécrétion des androgènes par les ovaires est une caractéristique essentielle du SOPK.

- Cette hyperandrogénie entraînerait un excès de petits follicules en croissance (visibles en échographie), probablement par un effet anti-apoptotique et un ralentissement de la cinétique folliculaire. De plus, il existe fréquemment dans le SOPK un défaut de sélection du follicule dominant dû probablement à un inhibiteur de l'action de la FSH, qui pourrait être l'hormone antimüllerienne (AMH) retrouvée très élevée en cas de SOPK.
- Le surpoids et l'hyperinsulinisme qui aggravent l'hyperandrogénie et la dysovulation ne sont pas constants (environ 50 % des cas) et ne font pas partie des critères diagnostiques.
- Les critères retenus pour le diagnostic de SOPK sont les suivants (critères de Rotterdam) :
  - oligo- et/ou anovulation ;
  - hyperandrogénie clinique et/ou biologique ;
  - aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques (présence d'au moins 20 follicules de 2 à 9 mm de diamètre sur au moins 1 ovaire et/ou augmentation du volume ovarien > 10 mL) **(Figure 4)**.

Figure 4. Aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie



- **Deux critères sur trois sont suffisants pour retenir le diagnostic de SOPK, après exclusion des autres étiologies d'hyperandrogénie** et/ou de dysovulation, toutes les endocrinopathies pouvant interférer avec le cycle menstruel et être responsables de dysovulation. Un dosage de la 17-hydroxyprogestérone est donc indispensable pour éliminer **un bloc en 21-hydroxylase, diagnostic différentiel principal du SOPK concernant l'hyperandrogénie**. De même, le dosage de la testostéronémie totale permettra d'éliminer une **cause tumorale d'hyperandrogénie d'origine ovarienne ou surrénalienne mais l'hirsutisme est alors sévère et il y a des signes de virilisation.**

5.1.2. Les causes utéro-vaginales

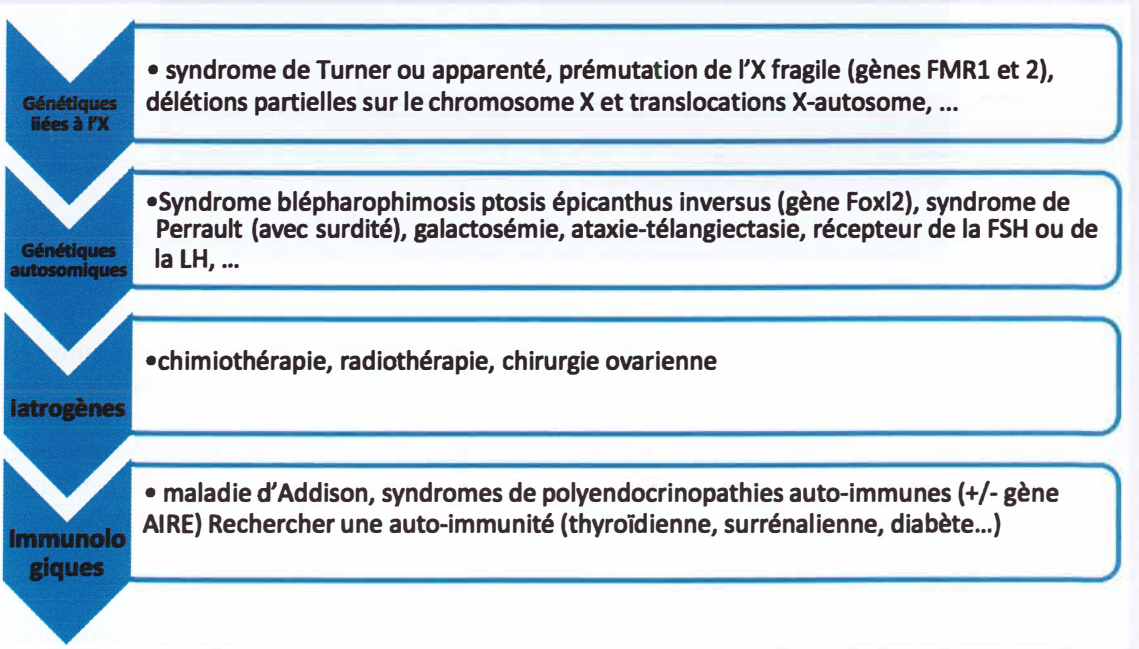
- Les causes « anatomiques » acquises (beaucoup plus fréquentes que les causes congénitales) sont à l'origine d'une aménorrhée secondaire et font suite à un acte cervical ou endo-utérin. **La première cause d'aménorrhée secondaire utérine est bien sûr la grossesse, suivie des synéchies.** Il faudra rechercher, à l'interrogatoire, des antécédents de curetage endo-utérin (par aspiration ou par curette), de révision utérine, d'accouchement hémor-

ragique, de conisation, d'électrocoagulation cervicale, de curiethérapie cervicale… Le diagnostic de synéchies se pose parfois à l'échographie, mais surtout à l'hystérosalpingographie, à l'hystérosonographie ou à l'hystéroscopie. La tuberculose génitale, à l'origine de synéchies utérines caractéristiques, est devenue exceptionnelle en France.

5.2. Si la FSH est élevée (> 25 UI/L) et l'œstradiolémie basse (avant l'âge de 40 ans)

- Il s'agit d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP).
- L'insuffisance ovarienne prématurée est définie par la survenue avant 40 ans d'une aménorrhée persistant plus de 4 mois associée à une FSH supérieure à 25 UI/L sur deux dosages distincts réalisés à quelques semaines d'intervalle, et à des signes plus ou moins marqués d'hypo-œstrogénie : **bouffées de chaleur,** sécheresse vaginale, trouble de l'humeur, insomnie, asthénie. Il s'agit d'un diagnostic non exceptionnel qui concernerait 2 % des femmes de moins de 40 ans et 0,1 % des femmes de moins de 30 ans.
- **Trois grands mécanismes histologiques ont été décrits : l'anomalie de la formation du pool folliculaire, la déplétion folliculaire précoce et le blocage de maturation folliculaire.** Les principales étiologies connues sont indiquées dans la **Figure 5**. Les IOP idiopathiques représentent 80 % des cas.
- Les étiologies connues les plus fréquentes sont après élimination des causes iatrogènes :
  - les causes génétiques : dysgénésies gonadiques et notamment le syndrome de Turner, les anomalies liées à l'X ou autosomiques la prémutation de *FMR1* ;
  - les polyendocrinopathies auto-immunes (diabète auto-immun, insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie…) ;
- Ainsi, après avoir éliminé une cause iatrogène par l'interrogatoire (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie ovarienne), un caryotype et une recherche de prémutation *FMR1* et d'auto-immunité doivent être systématiquement effectués. Un nombre accru de gènes éventuellement responsables d'une IOP sont aussi de plus en plus souvent recherchés, diminuant ainsi le nombre d'IOP idiopathiques.

Figure 5. Principales étiologies connues d'une insuffisance ovarienne prématurée



5.3. Si la LH et l'œstradiol sont bas, la FSH normale ou basse

- Il s'agit d'une insuffisance gonadotrope, d'origine hypothalamo-hypophysaire.
- L'aménorrhée peut être associée à des signes de souffrance neuro-hypothalamo-hypophysaire : céphalées, amputation du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, signes d'insuffisance hypophysaire antérieure…
- **L'IRM hypothalamo-hypophysaire est essentielle.**
- **Les principales causes d'insuffisance gonadotrope sont :**
  - **les causes hypophysaires :**
    - adénomes : le plus fréquent est **l'adénome à prolactine** (20 % des aménorrhées secondaires d'origine haute) et dans ce cas la **prolactine est élevée**. Bien éliminer une grossesse, un allaitement avant une prise médicamenteuse et contrôler la prolactine avant de conclure à un adénome à prolactine. Une big-big prolactinémie (agglomérats de molécules de prolactine faussant le dosage) doit également être écartée, de même qu'une grossesse et qu'un allaitement. Une hypothyroïdie très sévère peut aussi être responsable d'hyperprolactinémie. Il peut aussi s'agir d'une prolactine de déconnexion d'un macroadénome d'autre nature ;
    - hypophysite auto-immune ou lymphocytaire, hémochromatose ;
    - nécrose antéhypophysaire après collapsus vasculaire dans le cadre d'une hémorragie du post-partum (syndrome de Sheehan).
  - **les causes hypothalamiques (beaucoup plus fréquentes) :**
    - **atteintes fonctionnelles (les plus fréquentes) : aménorrhée hypothalamique fonctionnelle** (AHF), **amaigrissement (anorexie mentale)**, malnutrition, affections générales (insuffisance rénale, tumeur…). L'AHF se voit essentiellement chez les jeunes filles ou les jeunes femmes, et bien souvent après un amaigrissement volontaire et/ou après une phase d'alimentation restrictive avec **troubles des conduites alimentaires (anorexie ou boulimie)**. L'AHF est secondaire à une balance énergétique déséquilibrée par des apports nutritionnels insuffisants (en particulier les apports lipidiques) et/ou un exercice physique intensif. Ces patientes ont donc fréquemment un poids inférieur ou à la limite inférieure de la normale. L'aménorrhée dans ce cas est secondaire à une diminution de fréquence et d'amplitude des pics de sécrétion de GnRH, provoquant une baisse de sécrétion de FSH et surtout de la LH. La leptine pourrait jouer un rôle critique dans la dysrégulation hypothalamique de ce syndrome. On observe volontiers une érythrocyanose des extrémités. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination et l'IRM hypophysaire, réalisée systématiquement pour rechercher une cause organique à l'aménorrhée hypothalamique, est normale. L'enquête alimentaire est primordiale ;
    - atteintes lésionnelles : craniopharyngiome ou infiltration de la tige pituitaire (sarcoïdose, lymphome, histiocytose X).

Encadré 1 : Étiologie des aménorrhées primaires

- Origine ovarienne = IOP FSH/LH élevées, impubérisme ou développement partiel :
  - Syndrome de Turner (complet ou en mosaïque) et autres anomalies du chromosome X, prémutation FMR1
    - Le caryotype est indispensable
  - Familiale: différents gènes impliqués dans la croissance folliculaire et le maintien de l'ovocyte
  - Auto-immune
  - Iatrogène
- Hypogonadisme hypogonadotrope = LH basse et FSH normale ou basse :
  - Syndrome de Kallman-de Morsier et autres anomalies génétiques dont le gène du récepteur de la GnRH :
    - degré de développement pubertaire variable
    - conseil génétique (certaines formes autosomiques dominantes)
  - Fonctionnelles (déficit énergétique)
  - Idiopathique
  - Insuffisances hypophysaires (trouble de la croissance)
- Syndrome des ovaires polykystiques
- Désordres de la différenciation sexuelle : développement pubertaire variable
- Syndrome d'insensibilité aux androgènes : développement mammaire normal
- Syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser et malformations vaginales : développement pubertaire normal

Encadré 2 : Étiologie des aménorrhées secondaires (après élimination d'une grossesse)

- Avec hyperandrogénie variable (spaniomenorrhée plus fréquente que aménorrhée) :
  - Syndrome des ovaires polykystiques
  - Bloc en 21 Hydroxylase 17OH progesterone élevée
  - Tumeurs ovariennes ou surrénaliennes (signes de virilisation)
- LH basse, FSH basse, ou N →IRM
  - Origine hypophysaire, adénome à prolactine + ou autres
  - Fonctionnelles IRM N
- Utérines FSH/LH N : synéchies, sténose cervicale… hystéroscopie à prévoir
- IOP FSH/LH élevées :
  - Causes génétiques dont FMR-1→exploration familiale (conseil génétique, préservation de la fertilité si possible)
  - Causes auto-immunes

    Soit connues, soit : anticorps anti-thyroïdiens, anticorps antisurrénaliens
  - Idiopathiques

Principales situations de départ en lien avec l'item 42 : « Aménorrhée »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec les symptômes et signes cliniques	
78. Acné	Ces symptômes évoquent une hyperandrogénie dont la cause la plus fréquente est le **syndrome des ovaires polykystiques.** Le bloc en 21 hydroxylase et les causes tumorales doivent être éliminés.
79. Hirsutisme	
80. Alopécie et chute des cheveux	
24. Bouffées de chaleur	Il faut évoquer devant ce symptôme **une insuffisance ovarienne** prématurée, surtout en présence d'un trouble du cycle.
33. Difficulté à procréer	Un trouble du cycle et en particulier une aménorrhée entraîne en général une difficulté à procréer.
164. Anomalie de l'examen clinique mammaire	La présence d'une galactorrhée associée à un trouble du cycle doit faire évoquer **une hyperprolactinémie**.
40. Écoulement mamelonaire	
94. Troubles du cycle menstruel	
17. Amaigrissement (anorexie mentale)	Un amaigrissement récent ou ancien doit être recherché devant un trouble du cycle menstruel de même que la présence de troubles du comportement alimentaire. Ces symptômes feront évoquer **une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle** qui doit rester un diagnostic d'élimination.
132. Troubles des conduites alimentaires (anorexie ou boulimie)	
94. Troubles du cycle menstruel	
En lien avec les données paracliniques et signes cliniques	
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale 105. Découverte d'une malformation de l'appareil génital 99. Douleur pelvienne	En cas d'aménorrhée primaire non réversible au test au progestatif, l'échographie pelvienne peut révéler une malformation de l'appareil génital telle qu'une absence d'utérus ou une rétention utéro-vaginale qui peut dans ce cas entraîner des douleurs pelviennes. Les synéchies utérines sont surtout visibles à l'hystérosalpingographie ou à l'hystéroscopie.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. L'aménorrhée est l'absence de menstruation. Elle peut être physiologique en cas de grossesse, d'allaitement ou de ménopause.
2. On en distingue *l'aménorrhée primaire et l'aménorrhée secondaire* mais les étiologies de ces deux types d'aménorrhée se recouvrent : origine hypothalamique, hypophysaire, ovarienne ou utéro-vaginale.
3. Devant une aménorrhée, un bilan étiologique s'impose, comportant un interrogatoire et examen clinique soigneux, des dosages hormonaux et une échographie pelvienne. La grossesse doit être éliminée en premier.
4. Un test au progestatif peut être tenté pour éliminer une aménorrhée d'origine utérovaginale, et différencier aménorrhée normo et hypo-oestrogénique.
5. L'absence d'utérus à l'échographie doit faire évoquer un syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser ou éventuellement un syndrome d'insensibilité aux androgènes (très rare).
6. La cause la plus fréquente de troubles du cycles, spaniomenorrhée voire d'aménorrhée secondaire est (en dehors de la grossesse) le syndrome des ovaires polykystiques. Il y a alors souvent la présence d'une hyperandrogénie et d'ovaires multifolliculaires.
7. Le dosage de la prolactinémie doit être systématique devant une aménorrhée secondaire, comme le dosage d'hCG.
8. Devant l'association d'un amaigrissement ancien ou récent ou d'une activité physique intensive et d'une aménorrhée, le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle doit être évoqué. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.
9. Devant un tableau d'insuffisance ovarienne prématurée non iatrogène, la réalisation d'un caryotype et d'une recherche de prémutation *FMR1* doit être systématique.

Chapitre 11

Hémorragie génitale chez la femme

Dr Virginie Grouthier
Service d'Endocrinologie-Diabétologie - Nutrition, Hôpital Haut-Lévèque, CHU Bordeaux

OBJECTIFS : N°43. Hémorragie génitale chez la femme

- Diagnostiquer une hémorragie génitale chez la femme.
- Connaître les principales causes et les examens complémentaires pertinents.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic	Déterminer, par l'examen clinique, l'origine du saignement et le quantifier	
A	Étiologie	Connaître les principales causes d'hémorragie génitale	
A	Étiologie	Différencier les causes organiques et les causes fonctionnelles	
A	Examens complémentaires	Savoir prescrire les premiers examens biologiques à réaliser	
A	Examens complémentaires	Connaître l'indication de l'imagerie devant une hémorragie génitale chez la femme	
B	Examens complémentaires	Préciser l'intérêt et la place de prélèvements cyto- ou histo-logiques	place des frottis ou biopsie cervico-utérins, biopsie d'endomètre
B	Prise en charge	Connaître les principaux traitements médicaux et chirurgicaux des myomes	
B	Prise en charge	Connaître les principaux traitements de l'adénomyose	
B	Prise en charge	Connaître les principes de la prise en charge d'une hémorragie génitale	

Seront aussi traités dans ce chapitre les intitulés suivants de l'item 35 : Anomalies du cycle menstruel. Métrorragies

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Étiologies	Connaître les principales causes de métrorragies	
A	Étiologies	Connaître les principales causes de ménorragies	
A	Examens complémentaires	Connaître le bilan à réaliser devant des saignements utérins (méno-métrorragies)	
A	Identifier une urgence	Reconnaître les situations d'urgence en cas de saignements utérins	Savoir évaluer les pertes sanguines

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A 1. Définitions des hémorragies génitales chez la femme et examen clinique

- Les hémorragies génitales chez la femme sont un motif fréquent de consultation médicale. Elles sont définies par **la survenue de pertes sanguines d'origine génitale et extériorisées par l'orifice vulvaire,** différentes des règles normales.
- Il convient de différencier les **hémorragies génitales basses** d'origine vulvaire, vaginale ou cervicale (provenant de l'exocol, partie visible du col utérin lors de l'examen clinique au spéculum) des **hémorragies génitales hautes** d'origine endo-utérine comprenant les saignements provenant de l'endocol.
- Les hémorragies génitales (ou **saignement génital anormal**) sont par définition différentes des menstruations normales. Les règles dites normales sont des saignements réguliers mensuels, d'une durée < 7 jours (entre 3 et 6 jours) et d'abondance évaluée entre 50 et 80 ml. Le flux sanguin est classiquement plus important les 2-3 premiers jours.
- **Les ménorragies** correspondent à une hémorragie utérine coïncidant avec la menstruation mais présentant des aspects anormaux par son abondance (> 80 ml) et/ou sa durée (> 6 jours). Les ménorragies sont la première cause de consultation de la femme entre 30 et 50 ans.
- Parmi les ménorragies, on peut distinguer :
  - les *polyménorrhées* définies par une anomalie de la durée et de l'abondance ;
  - les *hyperménorrhées* définies par une durée normale des saignements mais une abondance > 80 ml ;
  - les *macromenorrhées* définie par une durée allongée des saignements (> 6 jours) mais une abondance normale.
- **Les métrorragies** sont des saignements d'origine utérine survenant en dehors des menstruations.
- **Toute méno-métrorragie doit être explorée**, la cause pouvant entraîner des conséquences cliniques graves. La prévalence des méno-métrorragies est estimée à 12 % de la population générale et augmente avec l'âge pour atteindre 24 % chez les femmes de 36-40 ans.
- **Le score des pictogrammes** a été proposé comme mesure objective des ménorragies. Le **score de Higham** est le plus utilisé. Durant les règles il faut noter, chaque jour, le nombre de linges (serviettes ou tampons) dans la case correspondant au degré d'imprégnation en sang. En additionnant les points à la fin des règles, on obtient la valeur du score de Higham. Un score supérieur à 100 points est anormal car il correspond à un saignement supérieur à 80 ml de sang.
- **Un examen clinique gynécologique soigneux et rigoureux** permet d'objectiver l'origine des saignements et d'orienter vers l'étiologie.
- Cet examen clinique comprendra :
  - un interrogatoire : âge, date des dernières règles, antécédents personnel (pathologie chronique, curetage endo-utérin, fibrome, endométriose, activité sexuelle, infection génitale), antécédent familiaux (trouble de l'hémostase), traitement (contraception, aspirine, anticoagulant, etc.), caractéristique du saignement (circonstance d'apparition, ancienneté, durée, abondance, calendrier menstruel), symptômes associés (**douleurs pelviennes, leucorrhées**, caillots) ;
  - un examen clinique des organes génitaux externes puis si possible un examen du vagin et du col de l'utérus grâce à la **pose d'un spéculum** permettant de différencier les hémorragies génitales basses versus hautes ;
  - un toucher vaginal (taille de l'utérus, masse utérine ou latéro-utérine, douleur) ;
  - un examen général à la recherche de signes de gravité d'une anémie aiguë justifiant une prise en charge en urgence d'une **hémorragie aiguë : tachycardie**, hypotension artérielle, **dyspnée**, pâleur cutanée, signes de choc hémodynamique, etc.

Figure 1. Score de Higham permettant d'évaluer la quantité et durée des saignements

Source : à partir de Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Maladie de Willebrand - Centre de référence de la Maladie de Willebrand - HAS février 2021

Date :		Jour de règles								
Serviette ou Tampon		1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e	Points
	1 point / linge									
	5 points / linge									
	20 points / linge									
Caillots										
Débordement										
									Total points	

A

2. Principales étiologies des hémorragies génitales chez la femme

2.1. Première cause d'hémorragie génitale chez la femme à éliminer : la grossesse

- La première cause d'hémorragie génitale chez la femme à éliminer est la **grossesse**. La recherche de la date des dernières règles, les signes sympathiques de grossesse, un examen clinique et un dosage des β-hCG permettent de confirmer ou infirmer le diagnostic et d'orienter rapidement la prise en charge (grossesse intra ou extra-utérine ? grossesse évolutive ? pathologie du 1er trimestre de grossesse ?). Cette question sera traitée en détail dans les chapitres des items 23, 24, 25.
- Les étiologies des hémorragies génitales se regroupent en cause **fonctionnelle, iatrogène ou organique.**

2.2. Les hémorragies génitales fonctionnelles : secondaires à un déséquilibre hormonal de la balance œstrogène/progestérone

- Les hémorragies génitales **fonctionnelles** sont secondaires à un **déséquilibre hormonal de la balance œstrogène/progestérone** induisant une altération de l'endomètre. Par définition, il n'y a pas de substratum histopathologique utérin à l'origine de ces saignements.

2.2.1. Il s'agit en général de ménorragies ou de saignements brunâtres en fin de phase lutéale avant les règles proprement dite. Elles sont fréquentes au moment péri-pubertaire et péri-ménopausique en lien avec une dysovulation ou anovulation responsable d'une insuffisance lutéale et d'une hyper-oestrogénie relative.

- Il peut également y avoir des hémorragies génitales fonctionnelles de l'ovulation survenant donc en milieu de cycle. Il s'agit de saignements minimes pendant 1 ou 3 jours en milieu de cycle, moins abondants que les vraies menstruations et qui ne sont pas associés à un syndrome prémenstruel.
- Les causes fonctionnelles sont un diagnostic d'élimination après avoir évalué la possibilité de causes organiques.

2.2.2. *Les hémorragies génitales fonctionnelles peuvent également être d'origine iatrogène*

- Les hémorragies génitales fonctionnelles peuvent également être **d'origine iatrogène** en lien avec :
  - un traitement œstro-progestatif, par exemple lors d'un arrêt prématuré ou d'un oubli de pilule. Elles peuvent également se voir avec des traitements oestro-progestatifs faiblement dosés et il convient alors de prescrire un traitement plus oestrogénique ;
  - un traitement progestatif (par voie orale, sous-cutanée, système intra-utérin) responsable de spotting par atrophie endométriale ;
  - une œstrogénothérapie mal contrebalancée par les progestatifs induisant une hypertrophie de l'endomètre, par exemple chez une femme ménopausée prenant un traitement hormonal de la ménopause ;
  - un dispositif intra-utérin (malposition, infection) ;
  - un traitement anticoagulant.

2.3. À l'inverse, les hémorragies génitales organiques sont secondaires à une pathologie de la filière génitale

- À l'inverse, les hémorragies génitales **organiques** sont quant à elles secondaires à une **pathologie de la filière génitale** responsable des saignements.

Tableau 1. ÉTIOLOGIES RESPONSABLES D'HÉMORRAGIE GÉNITALE ORGANIQUE CHEZ LA FEMME	
Pathologie vulvaire	• traumatisme (interrogatoire, lésions visible) • tumeur vulvaire
Pathologie vaginale	• traumatisme, corps étranger • vaginite • tumeur vaginale
Pathologie cervicale	• traumatisme (interrogatoire, lésions visibles) • ectropion (débordement de l'épithélium cylindrique glandulaire en périphérie de l'orifice externe du col de l'utérus ; phénomène bénin pouvant être responsable de saignement post-coïtaux) • cancer du col de l'utérus
Pathologie endomètre	• endométrite (métrorragie associé à un syndrome infectieux, des **leucorrhées** et des **douleurs pelviennes** ; fréquemment après un accouchement ou un geste endo-utérin) • polype endométrial (visible au spéculum s'il est accouché par le col) • hyperplasies endométriales simples ou atypiques • cancer endométrial (plus fréquent en période ménopausique)
Pathologie myomètre	• myome en particulier sous-muqueux (classiquement plus des ménorragies que des métrorragies) pouvant se manifester par une **masse pelvienne**. • Adénomyose (développement de la muqueuse endométriale dans le myomètre) où les saignements sont associés à des **douleurs pelviennes** lors des saignements (voir item 39) • cancer (sarcome)
Pathologie annexielle	• salpingite • kyste ovarien, tumeur ovarienne secrétante
Pathologie ovarienne ou surrénalienne	• tumeur sécrétant des stéroïdes
Pathologie systémique	• trouble de l'hémostase (thrombopathie, maladie de von Willebrand)

- Les étiologies des hémorragies génitales à évoquer dépendent de l'**âge de la patiente et du terrain de leur survenue :**
  - ***À l'adolescence,*** les hémorragies génitales sont plus fréquemment dues à des anomalies de l'hémostase ou à une cause fonctionnelle telle que l'insuffisance lutéale et l'hyperoestrogénie relative secondaire à une anovulation lors des premiers cycles ;
  - ***Chez la femme en période d'activité génitale,*** bien que des étiologies fonctionnelles et iatrogènes puissent être retrouvées, les causes d'hémorragies génitales organiques (en particulier les myomes et l'adénomyose chez les femmes entre 35 et 50 ans) sont fréquentes :
    - **l'hyperplasie endométriale** qui peut être responsable de métrorragies ou de ménorragies. Elle est évoquée sur une épaisseur endométriale trop importante à l'échographie et la biopsie par pipelle de Cormier et/ou l'hystéroscopie + biopsie montrent l'aspect à l'histologie : hyperplasie simple ou avec atypies. Elle survient dans des conditions de déséquilibre estroprogestatif endogène ou d'insulinorésistance (anovulation, dysovulation, **obésité, diabète**) ou exogène (traitements insuffisants en progestatifs) ;
    - **les polypes endométriaux** qui sont constitués par une prolifération endométriale localisée qui peut être pédiculé ou sessile, avec un axe vasculaire plus ou moins fibreux. Ils peuvent être unique ou multiples associés à une hyperplasie endométriale (endomètre dit polypoïde). Ils peuvent être responsables de métrorragies ou de ménorragies et parfois accouchés par le col bombant dans le vagin. Cette protrusion peut être très douloureuse responsable de contractions utérines lors des efforts de saillies. Ils peuvent être bénins ou être atypiques voire dégénérer en cancer. Leur croissance est favorisée par le tamoxifène ;
    - **les myomes ou fibromes utérins** sont des tumeurs bénignes développées aux dépens de myomètre utérin. Leur incidence augmente avec l'âge (20 à 30 % des femmes de 30 ans et 50 % des femmes de 50 ans). Bien que dans la moitié des cas les myomes soient asymptomatiques, les ménométrorragies sont un symptôme fréquent de découverte. Ces saignements peuvent être secondaires à la déformation de la cavité utérine par les myomes mais surtout aux myomes sous-muqueux. Les saignements sont volontiers associés à des caillots ;
    - **l'adénomyose ou endométriose interne** est définie par la présence de tissu endométrial à l'intérieur du myomètre. Son incidence augmente après 35 ans et elle pourrait concerner presque 50 % des femmes. Les symptômes associent des dysménorrhées, des ménométrorragies dans 60 % des cas.
  - ***Chez la femme ménopausée,*** l'apparition de métrorragies est un cancer jusqu'à preuve du contraire. Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont **l'obésité**, le **diabète** et les situations d'hyperestrogénie. Les explorations doivent donc être menées pour éliminer le cancer de l'endomètre, du col de l'utérus et le cancer de l'ovaire sécrétant des stéroïdes avant de conclure à des métrorragies sur atrophie endométriale.

A

3. Démarche diagnostique devant une hémorragie génitale chez la femme

- Dans la majorité des cas, l'âge de la patiente et le terrain de survenue de l'hémorragie génitale ainsi que l'interrogatoire et l'examen clinique permettent d'orienter le clinicien vers une étiologie de l'hémorragie génitale et donc d'adapter les explorations complémentaires nécessaires au diagnostic.
- Comme nous l'avons vu précédemment, un **dosage des β-hCG plasmatiques** doit être réalisé dans un premier temps pour éliminer le diagnostic de grossesse.
- **Le bilan biologique comprendra également :**
  - **une numération formule sanguin**e +/- groupe sanguin et rhésus, à la recherche de critères de gravité de l'hémorragie (**baisse de l'hémoglobine**) ;
  - **un bilan d'hémostase** (TP, TCA, temps occlusion plaquettaire, facteur de coagulation, +/- dosages spécifiques du complexe facteur Willebrand/facteur VIII) à la recherche d'un trouble de l'hémostase surtout chez la jeune femme avec antécédent personnel (**tendance au saignement** : gingivorragie, **épistaxis**, ecchymose, etc.) ou familiaux de trouble de l'hémostase ;

– **des prélèvements bactériologiques** cervico-vaginaux à la recherche de chlamydia, gonocoque à la recherche d'infection sexuellement transmissible en cas de risque infectieux (voir item 162). En cas de positivité, il convient alors également de contrôler les sérologies VIH, hépatite B et C et syphilis.

- **L'échographie pelvienne sus-pubienne et endovaginale si possible est indiquée en première intention dans le diagnostic des méno-métrorragies à la recherche d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale.** Si elle est réalisée par un radiologue expérimenté, cet examen simple, non irradiant et peu coûteux permet une très bonne exploration de l'endomètre, du myomètre, de la cavité utérine et des annexes. L'hyperplasie endométriale, les polypes endométriaux, les myomes sont analysables à l'échographie. Les myomes sont des formations homogènes, hypoéchogènes par rapport au reste du myomètre, généralement bien limitées avec un encorbellement vasculaire. L'adénomyose est objectivée à l'échographie devant un utérus globuleux, augmenté de taille (en particulier le mur postérieur) avec des lacunes anéchogènes, des zones hétérogènes et une jonction endomètre-myomètre mal définie.
- Les autres explorations radiologiques telles que **l'IRM pelvienne** ou **l'hystéroscopie** ne seront envisagées qu'en deuxième intention après avis spécialisé.
- En effet, dans certaines situations comme la présence de myomes multiples ou atypiques, d'adénomyose, d'endométriose ou si l'analyse échographique n'est pas suffisante pour confirmer un diagnostic, une IRM pelvienne permet de compléter l'exploration génitale. Il s'agit d'un examen plus invasif puisqu'il nécessite une injection intraveineuse de produit de contraste. De plus son coût, la difficulté d'accès ou encore la claustrophobie de certaines patientes peuvent limiter sa réalisation.
- En cas de doute sur la présence d'un polype endométrial, d'une hyperplasie atypique ou d'un myome sous-muqueux, la réalisation d'une hystéroscopie ou une hystérosonographie permettant une bonne exploration de la cavité utérine seront envisagées. L'hystéroscopie diagnostique peut être réalisée en consultation et ne nécessite pas d'anesthésie. L'hystérosonographie est une échographie pelvienne réalisée par voie endovaginale couplée à une opacification de la cavité utérine grâce à un liquide de contraste. Ces deux examens ont pour but l'étude précise de la cavité utérine par voie vaginale et sont plus spécifiques pour les lésions endométriales qu'une échographie simple.

B
- **Dans le cadre d'hémorragies génitales basses ou de saignements post-coïtaux,** une analyse du col de l'utérus est nécessaire. Le frottis cervico-vaginal ou la recherche de la présence d'HPV peuvent être réalisés. En revanche, le frottis cervical n'est pas indiqué en cas de lésion cervicale visible. Il convient alors de faire une colposcopie avec biopsies cervicales dirigées en vue d'un diagnostic anatomopathologique.
- **Les prélèvements histologiques de l'endomètre sont indiqués en cas de métrorragies chez la femme ménopausique.** Une biopsie de l'endomètre peut aussi être intéressante pour rechercher un état d'inflammation chronique ou encore apprécier un trouble fonctionnel endométrial, réalisée alors plutôt en 2e partie de cycle, en cas d'épaisseur importante de l'endomètre (>12 mm) ou de présence de facteur de risque de cancer endométrial chez une femme ayant des ménorragies. Ces prélèvements peuvent être réalisés en consultation par le passage d'une pipelle de Cornier au niveau du col utérin. Seule une biopsie positive permettra d'affirmer le diagnostic alors qu'une biopsie négative peut être un faux-négatif puisque le prélèvement est par définition partiel et réalisé « à l'aveugle ». Une biopsie dirigée lors d'une hystéroscopie diagnostique peut également être réalisée.

B 4. Principes de prise en charge d'une hémorragie génitale

- Il existe toujours une cause à cette hémorragie génitale que l'on doit toujours rechercher avant d'instaurer un traitement.
- L'importance d'une hémorragie génitale peut imposer un traitement d'urgence qui a pour but d'arrêter l'hémorragie.
- Le traitement de l'hémorragie génitale dépendra ensuite de la cause du saignement.

4.1. Devant une hémorragie génitale fonctionnelle

- Devant une hémorragie génitale fonctionnelle, on pourra proposer un traitement hormonal tel que des œstro-progestatifs en absence de contre-indication ou un traitement par progestérone ou progestatif du 15e au 25e jour du cycle permettant d'améliorer le maintien de la phase lutéale ou à titre antigonadotrope 20 j/27 si besoin de contraception. Un système intra-utérin au lévonorgestrel est également indiqué devant des ménorragies fonctionnelles car il induit une atrophie endométriale et une diminution de la vascularisation de l'endomètre. Enfin, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide méfénamique Ponstyl®) peuvent être utiles pour diminuer certains saignements. Les antifibrinolytiques tel que l'acide Tranexamique (Exaylc®) sont les plus efficaces en cas de saignements plus importants, en absence de contre-indication.
- En cas d'échec du traitement médical, un traitement chirurgical peut être proposé dans certaines situations en particulier chez les patientes ne désirant pas conserver leurs possibilités de procréation. Il peut s'agir d'un traitement chirurgical conservateur avec endometrectomie. En cas d'échec ou si la patiente ne souhaite pas conserver son utérus, il peut être envisagé une hystérectomie.

4.2. Devant une hémorragie génitale organique

- **Devant une hémorragie génitale organique, le traitement va dépendre de la pathologie retrouvée.**

4.2.1. *Les hyperplasies endométriales*

- Les hyperplasies endométriales sont très sensibles au traitement progestatif habituellement 3 à 6 mois à titre antigonadotrope puis un relais soit par un estroprogestatif en absence de contre-indications soit au moins 10 j / mois de progestatifs (en l'absence de besoin contraceptif). Le DIU au levonorgestrel est très efficace sur les hyperplasies simples ou même atypiques. Certains proposent une endometrectomie en cas d'intolérance au traitement médical. Mais en cas d'hyperplasies atypiques il est indispensable d'adresser la patiente à une équipe spécialisée en raison du risque d'évolution vers le cancer.
- **En cas de myome** symptomatique et responsable d'hémorragie génitale, un traitement médical peut être proposé avec des progestatifs ou un analogue de la GnRH. Ils sont généralement prescrits pour une durée limitée de 3 à 6 mois, avant une prise en charge chirurgicale. L'acétate d'ulipristal (Esmya® 5 mg), auparavant indiqué dans le traitement symptomatique du fibrome utérin, n'est plus commercialisé en France depuis que le comité européen de pharmacovigilance a confirmé un risque hépatotoxique grave. Un système intra-utérin au levonorgestrel peut également être une bonne alternative, sous réserve qu'il ne s'agisse pas d'un myome sous-muqueux. En effet, cette catégorie de myome contre-indique la pose d'un dispositif intra-utérin.
- Les myomes sous-muqueux font l'objet de résection avec une technique dépendant de leur taille et de leur implantation.
- Chez les patientes ne souhaitant pas conserver leur utérus, l'hystérectomie est envisageable en cas de myomes symptomatiques. Un traitement chirurgical conservateur type myomectomie est à envisager chez les femmes avec un désir de grossesse ou qui souhaitent conserver leur utérus. Enfin, l'embolisation des artères utérines peut également être indiqué dans cette situation.

4.2.2. *En cas d'adénomyose*

- En cas d'adénomyose, il n'existe pas de traitement médicamenteux curatif et l'arrêt du traitement conduit en général à une reprise évolutive de la maladie. Un traitement médical, ayant une action atrophiante, est habituellement prescrit en première intention et doit être prolongé. Il est recommandé de privilégier le dispositif intra-utérin au levonorgestrel mais des progestatifs per os, les analogues de la GnRH voire une contraception oestro-progestative en absence de contre-indication sont également des options thérapeutiques. En cas d'échec, un traitement chirurgical pourra être discuté (réduction endométriale ou hystérectomie selon l'âge de la patiente, l'étendue et la profondeur des lésions).

4.2.3. En cas de polype

- En cas de polype, une prise en charge chirurgicale par hystéroscopie sera proposée.
- Quelle que soit la cause, il est important de retenir que les métro-ménorragies ne sont pas un phénomène normal chez la femme et qu'il convient donc de réaliser une exploration méticuleuse à la recherche d'une étiologie avant d'instaurer un traitement.

Principales situations de départ en lien avec l'item 43 : « Hémorragie génitale chez la femme »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec la prise en charge d'une urgence	
112. Saignement génital anormal (hors grossesse connue)	Une hémorragie aiguë est une **urgence** imposant la réalisation d'un hémogramme et d'un bilan pré-transfusionnel. Une hypotension, une dyspnée au moindre effort ou une tachycardie mal tolérée sont des signes de **mauvaise tolérance** d'une anémie qui doivent faire envisager une transfusion en urgence ou semi-urgence, ou des mesures de correction rapide de l'anémie selon la cause.
60. Hémorragie aigue	
162. Dyspnée	
217. Baisse de l'hémoglobine	
166. Tachycardie	
En lien avec la démarche étiologique	
104. Leucorrhées 99. Douleur pelvienne	Des leucorrhées et des douleurs pelviennes associées à des métrorragies dans un contexte infectieux sont évocatrices d'une endométrite.
112. Saignement génital anormal (hors grossesse connue) 59. Tendance au saignement 147. Épistaxis	A l'adolescence, les hémorragies génitales doivent faire évoquer un trouble de l'hémostase, surtout si la jeune fille présente une tendance au saignement (par exemple des épistaxis).
106. Masse pelvienne 229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale	Un myome pourra être perçu à l'examen clinique et précisé par l'échographie pelvienne.
51. Obésité et surpoids	L'obésité est un facteur de risque connu de dysovulation induisant une hyperestrogénie relative et également d'hypertrophie endométriale et de cancer de l'endomètre en particulier chez la femme ménopausée.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Motif fréquent de consultation médicale, les hémorragies génitales chez la femme sont définies par **la survenue de pertes sanguines d'origine génitale et extériorisées par l'orifice vulvaire,** différentes des règles normales.
2. La présence de méno-métrorragies est anormale et nécessite toujours une exploration rigoureuse à la recherche d'une étiologie avant l'instauration d'un traitement.
3. Il faut distinguer les hémorragies génitales **basses** (saignement d'origine vulvo-vaginale ou de l'exocol utérin) et **hautes** (saignement d'origine endo-utérine).
4. Un **examen clinique gynécologique** méticuleux et complet avec pose d'un spéculum permet de différencier ces deux types d'hémorragies génitales.
5. La première cause d'hémorragie génitale est la **grossesse**. Un dosage des β-hCG permet facilement de confirmer ou d'éliminer ce diagnostic.
6. Il existe des causes **fonctionnelles** (déséquilibre de la balance oestrogènes-progestérone), **iatrogènes** ou **organiques** (pathologie sous-jacente) d'hémorragies génitales.
   - *A l'adolescence*, les étiologies les plus fréquentes sont des causes fonctionnelles secondaires à des anovulations avec insuffisance lutéale et des troubles de l'hémostase.
   - *Durant la période d'activité génitale*, l'incidence de certaines causes organiques telles que les myomes et l'adénomyose augmente nettement.
   - *Chez la femme ménopausée*, des métrorragies sont jusqu'à preuve du contraire synonyme de cancer de l'endomètre.
7. L'âge de la patiente et le terrain de survenue des saignements permettent d'orienter l'hypothèse diagnostique et hiérarchiser les examens complémentaires.
8. Un bilan biologique avec **NFS +/- bilan d'hémostase et des prélèvements bactériologiques** ainsi qu'une **échographie pelvienne** si possible par voie endovaginale sont prescrits en première intention. L'IRM pelvienne, l'hystéroscopie ou l'hystérosonographie sont des examens prescrits en deuxième intention.
9. Une hémorragie génitale importante nécessite un traitement en urgence ayant pour but d'arrêter les saignements. Dans un second temps, le traitement de la cause sera mis en place pour éviter les récidives ou aggravation. Il peut s'agir d'un traitement médical hormonal avec risque d'échec ou d'un traitement radical (chirurgie conservatrice type endomètrectomie ou hystérectomie).

CHAPITRE 12

Tuméfactions pelviennes chez la femme

Dr Anna Gosset, Pr Florence Trémollières
Centre de Ménopause, Hôpital Paule de Viguier, CHU Purpan, Toulouse

OBJECTIFS : N°44. TUMÉFACTION PELVIENNE CHEZ LA FEMME

→ Connaître les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Étiologies	Connaître les 2 étiologies les plus fréquentes de tuméfaction pelvienne	Fibrome utérin et kyste de l'ovaire
A	Étiologies	Connaître les autres causes de tuméfaction pelvienne	Tubaire, digestive, péritonéale
B	Prévalence, épidémiologie	Fréquence des fibromes et des kystes ovariens bénins	
A	Diagnostic positif	Connaître les symptômes et les éléments de l'examen clinique liés aux fibromes	Éléments d'orientation clinique (hémorragies, douleurs, compression, infertilité)
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les principales complications des fibromes	
B	Étiologies	Kyste ovarien (KO)	
A	Diagnostic positif	Connaître les symptômes et les éléments de l'examen clinique liés aux kystes ovariens	Éléments d'orientation clinique
A	Étiologies	Savoir différencier kystes fonctionnel et organique	
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les principales complications des kystes ovariens	Torsion, hémorragie, rupture, compression
A	Identifier une urgence	Savoir évoquer une torsion d'annexe	
B	Examens complémentaires	Connaître les 2 principaux examens radiologiques complémentaires à réaliser en cas de tuméfaction pelvienne et leur hiérarchisation (1è - 2è intention)	Échographie et IRM
A	Définition	Définir le prolapsus génital de la femme	
B	Définition	Définir les différents compartiments du prolapsus	Cystocèle, hystérocèle ou prolapsus utérin, rectocèle, élytrocèle
B	Diagnostic positif	Citer les diagnostics différentiels du prolapsus génital de la femme	
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître la fréquence du prolapsus	Beaucoup de prolapsus sont non symptomatiques
A	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques du prolapsus	Savoir que les signes associés génito-urinaires et sexuels ne sont pas spécifiques du prolapsus génital. Savoir que le prolapsus génital n'est à priori pas douloureux

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A

1. Étiologies

1.1. Les deux étiologies les plus fréquentes de tuméfaction pelvienne

- Les deux étiologies les plus fréquentes de tuméfaction pelvienne sont les fibromes utérins et les kystes ovariens.

1.2. Les autres causes de tuméfaction pelvienne

- En première intention chez la femme en âge de procréer il faut éliminer une grossesse.
- Il faudra également éliminer un processus tumoral : cancer de l'ovaire ou sarcome de l'utérus.
- Le cancer de l'endomètre ne cause que très rarement une tuméfaction pelvienne, le point d'appel est le saignement anormal utérin.
- D'autres causes sont encore plus rarement découvertes sur une tuméfaction pelvienne : hydrosalpinx, adhérence post infection ou post opératoire, kyste para tubaire.

2. Fibromes

Prévalence, Terrain	Signes fonctionnels	Complications
• 20 à 30 % des femmes de plus de 35 ans en sont atteintes	• Ménorragie • Syndrome de masse pelvienne • Asymptomatique (50 % des cas)	• Nécrobiose aseptique de fibrome : douleurs • Complications mécaniques • Complications gravidiques

B

2.1. Fréquence des fibromes

- Les fibromes ou myomes utérins sont une pathologie bénigne de la femme en âge de procréer. Il s'agit de tumeurs monoclonales évoluant aux dépens du myomètre. Cette pathologie est très fréquente avec environ 20 à 30 % de femmes de plus de 35 ans présentant au moins 1 fibrome qu'il soit ou non symptomatique.
- Cette prévalence augmente avec l'âge. L'incidence est plus importante chez les femmes noires.

A

2.2. Les symptômes et les éléments de l'examen clinique liés aux fibromes

- La plupart des fibromes sont asymptomatiques et seront diagnostiqués de façon fortuite lors d'un examen d'imagerie.
- Le symptôme principal et pourvoyeur des complications lié au fibrome est le **saignement utérin** anormal, qu'il corresponde à des ménorragies ou des ménométrorragies.
- L'importance des saignements utérins n'est pas forcément proportionnelle à leur taille. Il peut exister des fibromes de petite taille entraînant des saignements de très forte abondance et à contrario des fibromes de très gros volume n'entraînant pas de saignements utérins anormaux.
- L'élément à prendre en compte en cas de ménorragie associées au fibrome est la localisation de celui-ci par rapport à la cavité utérine. Un myome sous-muqueux (0 à 3 de la classification FIGO) sera plus susceptible d'entrainer des ménorragies par action directe sur la muqueuse endométriale. Un utérus polymyomateux avec fibromes intramuraux pourra également être pourvoyeur de saignements utérins anormaux en raison d'un défaut de contractilité du muscle utérin.

- L'importance des saignements utérins anormaux peut être évaluée par le score de Higham (**Figure 1**). Un score > 100 correspond à la définition des ménorragies.

Figure 1. Score de Higham

Score d'évaluation objective des ménométrorragies

Source : à partir de Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Maladie de Willebrand - Centre de référence de la Maladie de Willebrand - HAS février 2021.

Nom : Prénom : DN :

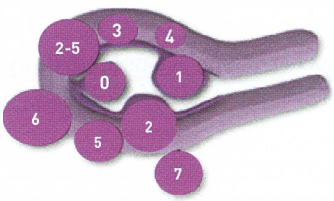
Date :		Jour de règles								
Serviette ou Tampon		1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e	Points
	1 point / linge									
	5 points / linge									
	20 points / linge									
Caillots										
Débordement										
									Total points	

- Durant les règles il faut noter, chaque jour le nombre de linge (serviette ou tampon) dans la case correspondant au degré d'imprégnation en sang.
- En additionnant les points à la fin des règles on obtient la valeur du score de Higham.
- Un score supérieur à 100 points correspond à un saignement supérieur à 80 ml du sang (défintion de la ménorragie).

- Les fibromes de gros volume (en général > 5 cm) selon leur positionnement (sous séreux, FIGO 5-7) et leur nombre peuvent également être responsables **de symptômes de masse pelvienne** : pesanteur, douleur pelvienne mais aussi des symptômes urinaires ou digestifs par effet mécanique sur les organes de voisinage.
- La classification FIGO permet une description de la localisation des fibromes et pourra être réalisée après examen d'imagerie (**Figure 2**).

Figure 2. Classification FIGO des fibromes

Système de sous-classification des léiomyomes



S – Sous-muqueux	0	Pédiculé, endocavitaire
	1	< 50 % intramural
A – Autres	2	≥ 50 % intramural
	3	Est en contact avec l'endomètre; 100 % intramural
	4	Intramural
	5	Sous-séreux, ≥ 50 % intramural
	6	Sous-séreux, < 50 % intramural
	7	Sous-séreux, pédiculé
	8	Autre (à préciser, p. ex. cervical, parasitaire)

Léiomyomes hybrides (affectent tant l'endomètre que la séreuse)	Deux des nombres sont liés par un trait d'union. Par convention, le premier de ces nombres désigne la relation avec l'endomètre, tandis que le deuxième désigne la relation avec la séreuse. Un exemple apparaît ci-dessous.	
	2-5	Simultanément sous-muqueux et sous-séreux, moins de la moitié du diamètre se trouvant à la fois dans la cavité endométriale et dans la cavité péritonéale

D'après : Day Baird D. Dunson D.B. Hill M.C. Cousins D. Schectman J.M. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 100-107.

B

2.3. Les principales complications des fibromes

- Les complications des fibromes sont tout d'abord l'aggravation des symptômes cliniques : hémorragie utérine entraînant une anémie ferriprive parfois profonde, complications du syndrome de masse par compression : sciatalgie, urétérohydronéphrose, faux besoins.
- Il peut également s'agir de complications douloureuses telles que la nécrobiose aseptique de fibrome qui est secondaire à l'ischémie du fibrome et se caractérise par des douleurs pelviennes qui peuvent être très intenses et une hyperthermie entre 38 et 39°. Le fibrome est alors augmenté de volume et douloureux à la palpation. Plus rarement, il peut survenir des torsions de fibrome sous-séreux pédiculé ou l'accouchement d'un fibrome sous-muqueux par le col.
- Dans certains cas notamment lorsque le fibrome est sous-muqueux déformant la cavité, il peut être à l'origine d'infertilité ou de fausse couches spontanées précoces.
- De plus, lorsqu'il est volumineux il peut gêner un accouchement par voie basse de par sa position prævia. La nécrobiose aseptique est plus fréquente pendant la grossesse, pouvant entraîner une menace d'accouchement prématuré.

3. Kystes ovariens

Prévalence, Terrain	Signes fonctionnels	Complications
• 7 % de tumeur ovarienne bénigne chez les femmes asymptomatiques	• Douleurs : principalement en cas de complications • Asymptomatique	• Torsion d'annexe • Rupture • Hémorragie intrakystique

3.1. Fréquence des kystes ovariens bénins

- Le kyste ovarien est une pathologie bénigne de la femme en âge de procréer. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de kystes dits fonctionnels qui sont liés à la croissance majorée du follicule dominant ou du corps jaune lors de l'ovulation. Ils sont définis par une masse liquidienne pure à l'échographie d'au moins 3 cm pour la femme en période d'activité génitale et 1 cm pour la femme prépubère ou la femme ménopausée.
- Lorsqu'il s'agit d'un kyste d'allure organique (aspect non liquidien pur) l'enjeu majeur va être d'évaluer le potentiel malin de celui-ci et d'adapter la prise en charge en fonction. On estime la prévalence des tumeurs ovariennes bénignes à environ 7 % chez les femmes asymptomatiques.

A

3.2. Les symptômes et les éléments de l'examen clinique liés aux kystes ovariens

- Le signe fonctionnel principal associé au kyste ovarien est la **douleur pelvienne**.
- Il peut s'agir d'une douleur dans le cadre de l'évolution normale du kyste mais aussi dans le cadre des complications les plus fréquentes. Il peut s'y associer également des métrorragies.
- À l'examen clinique on peut retrouver une masse latéro-utérine palpable au toucher vaginal. Dans le cas de kystes de très gros volumes (rares), on peut alors rencontrer un syndrome de masse pelvienne et donc faire le diagnostic à la palpation abdominale ou devant des symptômes compressifs.

3.3. Savoir différencier kystes fonctionnels et organiques

- Faire la différence entre un kyste fonctionnel et un kyste organique n'est pas possible à l'examen clinique. C'est l'échographie pelvienne qui va permettre de faire la distinction. Cliniquement, le volume de la masse (> 7 cm) ainsi que la présence d'ascite et/ou d'une altération de l'état général sont des éléments qui doivent faire suspecter une tumeur ovarienne maligne.

- Un kyste fonctionnel est liquidien pur, transonore sans aucun élément solide en son sein.
- Lorsque ces critères ne sont pas remplis, il s'agit d'un kyste organique.
- La terminologie « tumeur ovarienne présumée bénigne » regroupe les kystes fonctionnels mais aussi les kystes organiques sans critères de malignité.
- Parmi ces tumeurs ovariennes présumées benignes, les étiologies les plus fréquentes sont les endométriomes, (localisation ovarienne de l'endométriose), les kystes dermoïdes (origine germinale), les cystadénomes séreux ou mucineux (origine épithéliale).
- Le potentiel malin d'une tumeur ovarienne va être évalué par un échographiste référent en s'appuyant sur un certain nombre de critères **(Tableau 1)** :

Tableau 1 : CRITÈRES DE MALIGNITÉ ÉCHOGRAPHIQUES D'UNE MASSE OVARIENNE
• Taille de la masse • Présence de cloisons (caractère multiloculaire) • Parois épaissies • Présence de végétations ou de composantes solides • Présence de vascularisation doppler • Présence d'une ascite associée

- Il est recommandé d'utiliser la classification IOTA validée par les échographistes du Collège de Gynécologie pour classer les tumeurs ovariennes présumées bénignes à l'échographie (kyste liquidien pur ou impur, fonctionnel, masse indéterminée, masse déterminée, masse complexe) **(Figure 3)**.

3.4. Les principales complications des kystes ovariens

3.4.1. *Savoir évoquer une torsion d'annexe*

Il s'agit de la complication la plus grave car une prise en charge chirurgicale en urgence est nécessaire.

- Le signe d'appel principal est une douleur pelvienne d'apparition brutale (« en coup de poignard ») ne cédant pas et volontiers émétisante. Il peut exister des épisodes de subtorsion précédant le symptôme. Lors de l'examen clinique, on retrouve une défense abdominale et une douleur intense lors du toucher pelvien. L'échographie pelvienne va mettre en évidence une masse ovarienne. Les signes échographiques associés tels que l'absence de vascularisation doppler et les tours de spires de la trompe sont inconstants et non nécessaires au diagnostic.
- La prise en charge est alors chirurgicale par cœlioscopie en urgence et doit être conservatrice chez la femme jeune en raison du taux élevé de récupération tardive et ce malgré un aspect parfois nécrotique de l'ovaire.

B

3.4.2. *Hémorragie intrakystique*

- Il s'agit de la survenue d'un saignement intrakystique qui peut être à l'origine d'un tableau de douleur brutale entraînant une défense. À l'échographie le contenu du kyste est hétérogène et hyperéchogène. Une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire s'il existe une déglobulisation ou s'il existe un doute sur une possible torsion associée.

3.4.3. *Rupture de kyste*

- Il s'agit de la rupture du kyste avec évacuation du contenu de celui-ci dans le péritoine. Cette rupture est à l'origine également d'une douleur brutale et peut parfois être compliquée d'un hémopéritoine associé. Dans le cas où il existerait une déglobulisation, une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire.

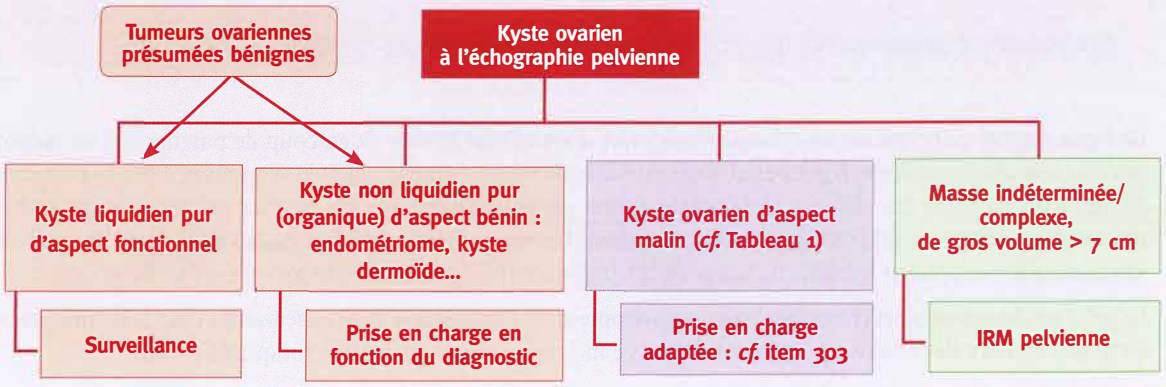
B

4. Les 2 principaux examens radiologiques complémentaires à réaliser en cas de tuméfaction pelvienne et leur hiérarchisation (1e – 2e intention)

4.1. Échographie pelvienne

- L'examen de première intention pour distinguer ces différentes étiologies est l'échographie pelvienne par voie abdominale +/- endovaginale.
- Il s'agit d'un examen :
  - dynamique ;
  - opérateur dépendant.
- Dans le cadre de la découverte de fibrome utérin, elle va permettre d'en apprécier le nombre, la taille, la localisation par rapport à la muqueuse utérine en utilisant la classification FIGO **(Figure 2)**.
- Lorsqu'une masse ovarienne est retrouvée à l'échographie pelvienne, il est recommandé afin de déterminer l'étiologie de la masse ovarienne d'utiliser la classification IOTA **(Figure 3)**.
- Dans certains cas l'échographie est suffisante pour faire le diagnostic étiologique de la masse ovarienne : les kystes uniloculaires purs ou impurs (ou kystes fonctionnels), les kystes dermoïdes (contenu hétérogène, échogénicité des cheveux…), les endométriomes (contenu finement échogène).

Figure 3. Stratégie diagnostique des kystes ovariens à l'échographie (d'après les recommandations du CNGOF, 2013)



4.2. IRM pelvienne

- L'examen de deuxième intention est l'IRM pelvienne.
- Pour la prise en charge des fibromes utérins, elle peut être nécessaire à la cartographie précise des fibromes afin d'évaluer leur rapport avec la cavité et les possibilités thérapeutiques qui en découlent.
- Dans certains cas où l'échographie pelvienne n'a pas permis de déterminer l'origine de la masse ovarienne (masse indéterminée ou complexe), l'IRM est indiquée car elle permet une meilleure caractérisation tissulaire de la masse. De plus lorsqu'il existe une masse uniloculaire pure mesurant plus de 7 cm, l'IRM est également indiquée en raison de la perte de la sensibilité de l'échographie lorsque le kyste est de gros volume.
- Si la masse ovarienne est d'emblée d'aspect malin, un scanner en urgence pourra être programmé afin d'envisager la prise en charge chirurgicale ou par chimiothérapie.

4.3. Autres examens complémentaires

- Lors de l'évaluation du retentissement des fibromes utérins, une évaluation du retentissement des ménorragies est le plus souvent nécessaire par **le dosage de l'hémoglobine** et de la ferritine afin d'évaluer le degré d'urgence de la prise en charge.
- En cas de tumeur ovarienne présumée bénigne, il n'est pas recommandé d'utiliser les marqueurs tumoraux qui n'améliorent pas les performances de l'échographie lorsqu'elle est réalisée par un praticien expérimenté.
- Il peut être utile de doser les marqueurs tumoraux en cas de forte suspicion de lésion maligne. Les marqueurs tumoraux possédant les meilleurs performances diagnostiques dans le cadre du diagnostic du cancer de l'ovaire sont le Ca 125 et le HE4. Leur sensibilité est mauvaise pour les stades précoces et leur faible spécificité ne permet pas de les utiliser dans le cadre d'un dépistage systématique.

B

5. Attitude thérapeutique

5.1. Prise en charge des fibromes

- Il n'y a pas de nécessité de traiter un fibrome asymptomatique quel que soit sa taille sauf en cas de fibrome sous-muqueux dans le cadre d'un désir de grossesse.
- Il existe différents axes de prise en charge en fonction du principal symptôme présenté par la patiente. C'est le souhait de la patiente, son désir de fertilité ultérieure, l'importance des symptômes (ménorragies), la position et la taille des fibromes qui vont définir l'axe de prise en charge à privilégier :
  - prise en charge médicale (en cas de ménorragies) : antifibrinolytiques, DIU au Lévonorgestrel, agonistes de la GnRH, progestatifs ;
  - prise en charge chirurgicale conservatrice : myomectomie par voie hystéroscopique ou cœlioscopique, endométrectomie ;
  - prise en charge par radiologie interventionnelle : embolisation des artères utérines, technique des ultrasons focalisés (peu disponible actuellement).

5.2. Prise en charge des kystes ovariens

- La prise en charge des kystes ovariens va dépendre de l'aspect fonctionnel ou organique et de la symptomatologie.
- L'abstention thérapeutique est de mise pour les kystes ovariens fonctionnels. L'évolution naturelle va vers une résolution spontanée, un contrôle systématique par échographie pelvienne sera donc programmé, à faire en première partie de cycle.

- La prise en charge chirurgicale sera envisagée en cas de complications.
- La prise en charge médicale notamment par la contraception œstroprogestative n'est pas recommandée, sauf en cas de kystes récidivants où un traitement antigonadrotrope peut se discuter.
- Lorsqu'il s'agit de kyste ovarien organique, la prise en charge va dépendre de l'orientation diagnostique : prise en charge chirurgicale, abstention thérapeutique ou prise en charge symptomatique des douleurs dans le cas des endométriomes notamment.

B

6. Prolapsus génital

Prévalence, Terrain	Signes fonctionnels	Complications
• La prévalence des prolapsus varie entre 3 et 11 % si on utilise un questionnaire ou 30 à 90 % à l'examen clinique	• Sensation de « boule vaginale » • Signes fonctionnels urinaires ou digestifs • Asymptomatique	• Aggravation de l'extériorisation

6.1. La fréquence du prolapsus

- La prévalence des prolapsus varie entre 3 et 11 % si on utilise un questionnaire ou 30 à 90 % à l'examen clinique. La prévalence augmente avec l'âge. L'incidence cumulée de la chirurgie est de 11 % après 70 ans.

A

6.2. Définir le prolapsus génital de la femme

- Le **prolapsus** est une hernie des organes pelviens à travers le vagin. Par définition il ne s'agit pas d'une tuméfaction palpable au niveau abdominal mais bien d'une tuméfaction vaginale liée aux organes de voisinage.
- Il s'agit d'une pathologie bénigne liée au relâchement du plancher pelvien. Différents facteurs de risque ont été identifiés (**Tableau 2**) :

Tableau 2. FACTEURS DE RISQUES DES PROLAPSUS GÉNITAUX

Facteurs de prédispositions	Facteurs liés à la reproduction	Facteurs de dégradation de la statique pelvienne
• Facteurs génétiques	• Multiparité • Accouchement par voie basse • Poids fœtal > 4 kg • Extraction instrumentale	• Âge • Obésité • Activité professionnelle et physique intense • Constipation

6.3. Les signes cliniques du prolapsus

Le symptôme principal est la perception d'une boule intravaginale qui peut être extériorisée principalement après un effort ou une station debout prolongée.

- Certains symptômes peuvent y être associés : pesanteur pelvienne, incontinence urinaire, dysurie, **incontinence anale** ou dyschésie, dyspareunies.

B

- La stadification et la sévérité sont fonction de l'extériorisation plus ou moins permanente et importante de la muqueuse vaginale ou du col de l'utérus en cas d'hystéroptose. Une ptose de plusieurs étages pelviens peut être associée.
- En consultation, il faut avant tout évaluer la gêne associée à la présence du prolapsus, les symptômes urinaires ou digestifs et son retentissement sur la qualité de vie.

- L'évolution d'un prolapsus va vers l'aggravation en l'absence de prise en charge et de correction des facteurs de risques.
- Il n'y a pas d'examens complémentaires à prévoir de façon systématique sauf en cas de suspicion de pathologie utéro-annexielle sous-jacente.

6.4. Définir les différents compartiments du prolapsus

- Le prolapsus va être caractérisé par l'organe qui bombe à travers le vagin. Pour la vessie il s'agit d'une cystocèle, pour l'utérus d'une hystéroptose, pour le rectum d'une rectocèle et pour le cul de sac vésicoutérin d'une élytrocèle (**Figure 4**).
- L'examen gynécologique réalisé à l'aide de valves permet de déterminer l'étage pelvien concerné.

Figure 4. Schémas des différents étages de prolapsus

Etage pelvien concerné	Organe concerné	Prolapsus	Vue schématique
Antérieur	Vessie	Cystocèle	
Médian	Utérus	Hystéroptose	
Postérieur	Péritoine	Elytrocèle	
Postérieur	Rectum	Rectocèle	

Figure 5. **Hystéroptose avant et après cure chirurgicale** (collection Dr Hélène Pol, Service de chirurgie gynécologique, Hôpital Paule de Viguier, CHU Toulouse)

Figure 6. **Cystocèle de grade 1** (collection Dr A. Gosset)

6.5. Citer les diagnostics différentiels du prolapsus génital de la femme

- Il existe peu de diagnostics différentiels du prolapsus mis à part un kyste de la paroi vaginale. Les autres processus tumoraux notamment du col utérin ont un aspect très différent, prolifératif, nécrotique qui ne peut pas être confondu avec le prolapsus pelvien.

6.6. Prise en charge

- Il existe différents axes de prise en charge en cas de symptomatologie invalidante associée au prolapsus :
  - correction des facteurs de risques ;
  - rééducation périnéale ;
  - pessaire : dispositif rigide placé en permanence au niveau vaginal qui permet de limiter l'extériorisation du prolapsus ;
  - prise en charge chirurgicale : promontofixation par voie cœlioscopique ou par voie vaginale avec mise en place ou non d'une prothèse de soutènement.

▶ Références

1. Brun J-L, Fritel X, Aubard Y, Borghese B, Bourdel N, Chabbert-Buffet N, et al. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;183:52–8. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.012.
2. Le Normand L, Cosson M, Cour F, Deffieux X, Donon L, Ferry P, et al. [Clinical practice guidelines: Synthesis of the guidelines for the surgical treatment of primary pelvic organ prolapse in women by the AFU, CNGOF, SIFUD-PP, SNFCP, and SCGP]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016;45:1606–13. https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.020.
3. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun J-L, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;165:156–64. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.07.030.

Principales situations de départ en lien avec l'item 44 : « Tuméfactions pelviennes chez la femme »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec la symptomatologie évocatrice d'une masse pelvienne	
294. Consultation de suivi en gynécologie 99. Douleurs pelviennes 106. Masse pelvienne 3. Distension abdominale 8. Masse abdominale 112. Saignement génital anormal 94. Troubles du cycle menstruel 1. Constipation	Ces signes cliniques peuvent amener au diagnostic de masse pelvienne (kyste ovarien ou fibrome) et sont à rechercher en consultation de suivi gynécologique.
En lien avec la symptomatologie évocatrice d'un prolapsus	
107. Prolapsus 103. Incontinence urinaire 7. Incontinence fécale	Ces trois situations peuvent être secondaires au relâchement du plancher pelvien et sont donc des signes associés à rechercher devant le diagnostic d'un prolapsus génital.
En lien avec les examens paracliniques diagnostiques et d'évaluation du retentissement	
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale 223. Interprétation de l'hémogramme 217. Baisse de l'hémoglobine	Ces éléments font partie des examens complémentaires nécessaires au diagnostic mais aussi à l'évaluation du retentissement des masses pelviennes (kyste ovarien ou fibrome).

FICHE DE SYNTHÈSE

- **Fibromes**

Prévalence, Terrain	Signes fonctionnels	Complications
• 20 à 30 % des femmes de plus de 35 ans en sont atteintes	• Ménorragie • Syndrome de masse pelvienne • Asymptomatique (50 % des cas)	• Nécrobiose aseptique de fibrome : douleurs • Complication mécanique • Complications gravidiques

- **Kystes ovariens**

Prévalence, Terrain	Signes fonctionnels	Complications
• 7 % de tumeur ovarienne bénigne chez les femmes asymptomatiques	• Douleurs : principalement en cas de complications • Asymptomatique	• Torsion d'annexe • Rupture • Hémorragie intrakystique

- **Examens complémentaires :**
  - échographie pelvienne en première intention : distinction kyste fonctionnel/kyste organique, taille et localisation des fibromes ;
  - IRM pelvienne en deuxième intention : caractérisation des masses ovariennes indéterminées/ meilleure cartographie des fibromes en préopératoire.

- **Prolapsus**

Prévalence, Terrain	Signes fonctionnels	Complications
• La prévalence des prolapsus varie entre 3 et 11 % si on utilise un questionnaire ou 30 à 90 % à l'examen clinique	• Sensation de « boule vaginale » • Signes fonctionnels urinaires ou digestifs • Asymptomatique	• Aggravation de l'extériorisation

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire de façon systématique avant la prise en charge des prolapsus génitaux, ils seront demandés au cas par cas en fonction des symptômes et de la prise en charge envisagée.

Chapitre 13 Puberté normale et pathologique

Pr Sophie Christin-Maitre
Service d'Endocrinologie, diabétologie et médecine de la reproduction, Hôpital St Antoine, AP-HP, Sorbonne Université, Paris

OBJECTIFS : N° 49. Puberté normale et pathologique

- Connaître les étapes du développement pubertaire normal, physique et psychologique.
- Dépister une avance ou un retard pubertaire.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Évaluation	Développement pubertaire normal	
A	Définition	Définir les termes suivants : pubarche, thélarche et ménarche	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître la valeur moyenne de la croissance pubertaire	
B	Définition	Connaître les différents stades de Tanner	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître l'âge moyen de survenue du pic de croissance osseuse	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les mécanismes physiologiques de la puberté féminine	
B	Éléments physiopathologiques	Citer les deux facteurs susceptibles d'influencer la puberté (génétique et environnement)	
B	Éléments physiopathologiques	Citer des exemples qui illustrent l'influence des facteurs génétiques et environnementaux sur la puberté	
A	Définition	Définir la puberté précoce et la puberté avancée	
A	Diagnostic positif	Connaître les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique orientant vers une puberté précoce	
A	Diagnostic positif	Savoir interpréter une courbe de croissance	
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître l'épidémiologie de la puberté précoce	
B	Étiologies	Connaître les grands cadres étiologiques des pubertés précoces : origines hypothalamo-hypophysaire, ovariennes, surrénaliennes ou exogènes/environnementales	
B	Étiologies	Connaître les étiologies précises des pubertés précoces	

B	Étiologies	Connaître le bilan biologique à prescrire en cas de puberté précoce avérée	
A	Diagnostic positif	Définir le retard pubertaire de la fille	
A	Diagnostic positif	Connaître les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique en faveur d'un retard pubertaire	
B	Étiologies	Connaître le bilan biologique à prescrire en cas de retard pubertaire	
A	Étiologies	Connaître les 2 grands cadres étiologiques des retards pubertaires : origines hypothalamo-hypophysaire ou gonadique	
B	Contenu multimédia	Courbe de croissance précocité pubertaire	
B	Contenu multimédia	Puberté précoce fille	
B	Examens complémentaires	Indication des examens d'imagerie devant une puberté anormale	
A	Examens complémentaires	Connaître l'objectif de l'échographie pelvienne et de la radio de la main et du poignet dans une puberté pathologique	
B	Examens complémentaires	Connaître les éléments d'interprétation d'un âge osseux sur une radiographie de poignet	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Elles sont ensuite listées en fin de chapitre.

Ce chapitre est adapté pour la gynécologie médicale. La première partie du chapitre décrit les étapes du développement pubertaire normal. Les situations anormales sont ensuite traitées : les pubertés précoces et les retards pubertaires.

A 1. Développement pubertaire normal

1.1. La puberté normale

- **La puberté normale est une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte.** Elle se définit comme l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, mentaux et affectifs, caractérisant la transition entre l'enfance et l'âge adulte.
- Sur le plan physique, elle est essentiellement marquée par l'acquisition des caractères sexuels secondaires, l'accélération de la croissance staturale, ainsi que par la maturation de l'axe gonadotrope et l'acquisition des fonctions de reproduction.

B

1.1.1. Les mécanismes impliqués dans la puberté

- Le déclenchement de la puberté est caractérisé par la réactivation de la sécrétion pulsatile hypothalamique de GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) stimulant les sécrétions antéhypophysaires des gonadotrophines FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) et LH (*Luteinizing Hormone*).
- La pulsatilité de la GnRH est modulée par l'action de facteurs neuroendocriniens et périphériques, encore mal connus. Cette pulsatilité est présente pendant quelques semaines/mois après la naissance, elle disparaît pendant l'enfance, c'est le « silence prépubertaire », puis la pulsatilité revient au moment de la puberté. Plusieurs facteurs influencent l'âge de début de la puberté.
- Il existe d'une part une **composante génétique**. En effet, il existe une corrélation forte entre l'âge de la puberté des parents et de leurs enfants. Il est connu que la puberté se produit un peu plus tôt chez les filles d'origine africaine que les caucasiennes.
- D'autre part, il existe des **facteurs environnementaux** impliqués dans le déclenchement pubertaire, en particulier le poids. En effet, un élément majeur intervenant dans le déclenchement pubertaire est **l'état nutritionnel** et surtout le pourcentage de masse grasse. En effet, une petite fille **obèse** aura une activation de l'axe gonadotrope et donc une puberté plus précoce qu'une enfant mince. Une sédentarité plus élevée joue un rôle important. L'impact de l'environnement par l'intermédiaire des perturbateurs endocriniens est suggéré.
- Chez la fille, la LH et la FSH se lient sur les cellules des follicules ovariens et induisent la production d'œstrogènes à l'origine du développement mammaire. L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est donc fonctionnel.

A

- La définition de la **thélarche** est l'apparition des seins. Une étape suivante de la puberté est la maturation utéro-vaginale sous l'effet des estrogènes. Les premières règles représentent une des dernières étapes du développement pubertaire.
- L'apparition des premières règles est appelée la **ménarche**.
- Il est à noter que le développement pileux pubien ou **pubarche** est sous la dépendance des hormones surrénaliennes. La pilosité dans les autres zones du corps que le pubis est secondaire à la production d'androgènes gonadiques et/ou surrénaliens. Ainsi, la pilosité située en dehors du pubis est dépendante du fonctionnement ovarien.

B

- L'augmentation des hormones sexuelles induit une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pics de sécrétion de l'hormone de croissance (GH). Ainsi la vitesse de croissance staturale s'accélère, ce qui permet le pic de croissance pubertaire. La fusion progressive des cartilages de croissance va secondairement ralentir puis stopper la croissance osseuse.

A

1.1.2. Les modifications physiques lors de la puberté

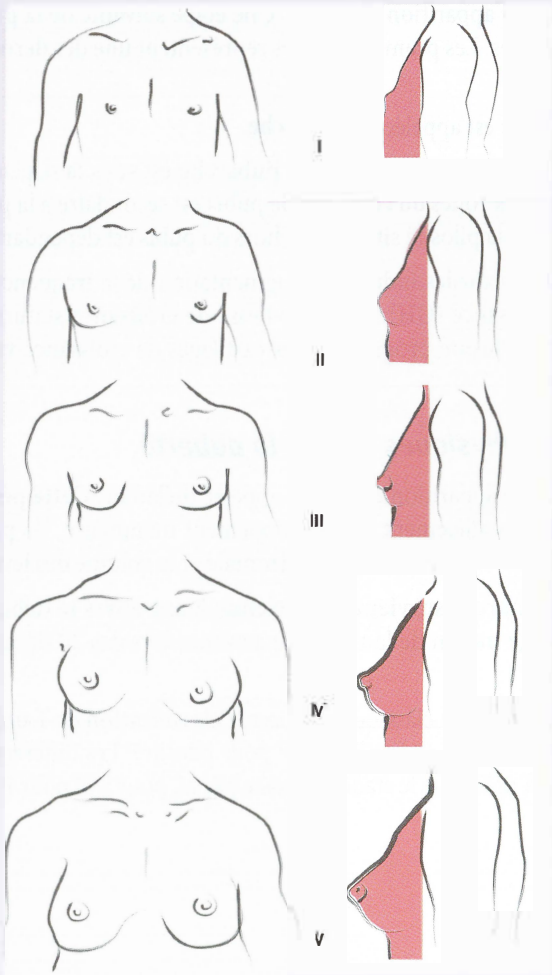
- Le premier signe de puberté est l'apparition des seins, appelée thélarche. **Cette période se situe, en physiologie, entre les âges de 8 et 13 ans.** Parallèlement au développement mammaire, les pilosités pubienne puis axillaire vont apparaître ; la position de la vulve va devenir horizontale et le volume des lèvres va augmenter.
- **À L'âge physiologique, la ménarche survient en moyenne 2 ans après le début de la puberté, soit 12,5 ans en moyenne**, en France. Si l'âge moyen de la thélarche a avancé lors des 20 dernières années, l'âge moyen de la ménarche n'a pas changé.

B

- Pour évaluer les stades pubertaires, il est classique d'utiliser la **classification de Tanner**. Elle utilise le degré de développement mammaire (S pour sein) et de la pilosité (P pour pilosité). Les différents stades sont cotés de 1 (stade prépubère) à 5 (stade adulte). À noter que le stade 0 n'existe pas ni, pour S ni pour P (**Tableau 1** et **Figure 1**).

Tableau 1. CLASSIFICATION DE TANNER	
Développement mammaire (S)	
S1	Absence de développement mammaire
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3	Glande mammaire dépassant la surface de l'aréole
S4	Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande, sillon sous-mammaire
S5	Aspect de glande mammaire adulte
Pilosité pubienne (P)	
P1	Absence de pilosité
P2	Quelques poils sur le pubis
P3	Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse
P4	Pilosité pubienne triangulaire n'atteignant pas la racine des cuisses
P5	Aspect adulte triangulaire

Figure 1. Classification de Tanner du développement mammaire



- La puberté s'accompagne d'**un pic de croissance**. L'accélération de la vitesse de croissance staturale débute dès les premiers signes pubertaires chez la fille (S2), soit vers 10-12 ans. Elle va jusqu'à 8 à 10 cm par an. La taille finale moyenne chez les filles est en France de 165 cm (selon les courbes françaises actualisées en 2018). La masse osseuse définitive est acquise vers l'âge de 20 ans.
- Si besoin, la maturation osseuse peut être évaluée par l'âge osseux (radiographie de la main gauche et du poignet de face : méthode de Greulich et Pyle). L'apparition du sésamoïde du pouce est contemporaine du démarrage pubertaire, à un âge osseux de 11 ans chez la fille.

A

2. Définitions d'un développement pubertaire pathologique

- Les âges limites de la puberté sont définis statistiquement au sein d'une population, en utilisant les limites de – 2 DS à + 2 DS où se situe 95 % de la population.
- **La définition de la puberté précoce chez la fille est une thélarche survenant avant l'âge de 8 ans** avec accélération de la vitesse de croissance et une avance de l'âge osseux. Dans cette situation, un bilan médical est nécessaire.
- Une puberté est dite avancée quand l'âge de survenue se situe entre l'âge de la puberté précoce qui est pathologique et l'âge physiologique de puberté.
- **La définition du retard pubertaire chez la fille est l'absence de développement mammaire chez la fille après l'âge de 13 ans ou une absence d'achèvement de la puberté 4 ans après son début ou une vitesse de croissance faible.** Une absence de règles plus de deux ans après la thélarche est potentiellement pathologique.

B

2.1. Les pubertés précoces

Il existe deux groupes de pubertés précoces : les pubertés précoces dont l'origine est centrale qui sont les plus fréquentes (90 % des cas) et les pubertés précoces ayant une origine périphérique.

2.1.1. Pubertés précoces centrales

- Les pubertés précoces centrales sont dues à la réactivation prématurée de la pulsatilité de la GnRH et donc de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (**Tableau 2**). La puberté précoce centrale survient chez environ 15 pour 10 000 filles, avec une augmentation au cours des 20 dernières années, ce qui suggère un impact potentiel de l'environnement.
- **Elles sont fréquentes chez les filles et sont le plus souvent idiopathiques**. L'étiologie idiopathique est cependant retenue après la réalisation d'une IRM hypothalamo-hypophysaire. Dans de rares cas, il existe une origine organique, tumorale ou non tumorale.

Tableau 2. ÉTIOLOGIES DES PUBERTÉS PRÉCOCES CENTRALES

Processus expansif intracrânien	Tumoral : hamartome, gliome du chiasma (dans le cadre d'une neurofibromatose NF1 ou non) Non tumoral : hydrocéphalie, kyste arachnoïdien
Origine séquellaire	Méningite ou encéphalite Irradiation crânienne
Idiopathique	= Diagnostic d'élimination

2.1.2. Pubertés précoces périphériques

- Les pubertés précoces périphériques sont très rares. La sécrétion des stéroïdes sexuels est d'origine ovarienne et/ou surrénalienne. Elle ne dépend pas de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, elle est donc indépendante des gonadotrophines. Une étiologie ovarienne possible est le syndrome de McCune-Albright. Une étiologie surrénalienne est le bloc en 21 hydroxylase ou des tumeurs surrénaliennes.

A 2.2. Démarche diagnostique devant une puberté précoce

2.2.1. Enquête clinique

- Les antécédents familiaux à rechercher sont : les âges de début pubertaire des parents et de la fratrie, l'âge de ménarche chez la mère, les tailles des parents et le calcul de la taille cible génétique ((taille père + taille de la mère)/2 -7,5. Les antécédents personnels à rechercher sont une neurofibromatose (NF1) ou une méningite. Les signes cliniques à rechercher sont **les troubles visuels** ou des signes d'hypertension intracrânienne comme des **céphalées** ; signes d'autres atteintes hypothalamo-hypophysaires.
- **Examen physique** :
  - cotation du stade pubertaire (classification de Tanner). Chez une enfant obèse, la différence entre le tissu mammaire et le tissu adipeux peut être délicat ;
  - recherche de taches cutanées (NF1, McCune-Albright) ;
  - signes d'hyperandrogénie ;
  - évaluation de l'accélération de croissance staturale sur la courbe de croissance.

B 2.2.2. Bilans à réaliser

- **Dosage des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines (LH et FSH) de base et lors d'un test de stimulation par la GnRH :**
  - Le dosage d'estradiol est cependant peu utile car il existe de grandes variations. De plus, la présence du développement mammaire signe la sécrétion d'estradiol. Les taux de FSH et LH élevés sont en faveur d'une puberté d'origine centrale. Des valeurs effondrées de LH et de FSH sont en faveur d'une origine périphérique.
- **Les examens d'imagerie :**
  - s'il s'agit d'une puberté précoce d'origine centrale, l'IRM hypothalamo-hypophysaire est nécessaire ;
  - s'il s'agit d'une puberté précoce d'origine périphérique, une **imagerie pelvienne** est utile. En effet, l'**échographie pelvienne**, par voie abdominale, permet tout d'abord d'évaluer l'imprégnation œstrogénique. **Une longueur du corps utérin supérieure à 35 mm est en faveur d'une imprégnation estrogénique**. L'échographie pelvienne peut d'autre part retrouver une tumeur. En cas de puberté périphérique, une imagerie surrénalienne peut être utile pour rechercher une tumeur surrénalienne.

2.2.3. Les diagnostics différentiels de puberté précoce

- Le développement précoce des seins avant l'âge de 2 ans, appelé thélarche prématurée, est le plus souvent physiologique, s'il est isolé, c'est-à-dire sans augmentation de la croissance. Il correspond à la mini-puberté et non la puberté vraie. Une imprégnation exogène par les estrogènes est à éliminer.
- Une pilosité pubienne précoce isolée, appelée pubarche prématurée, n'est pas synonyme de puberté précoce. Elle est dite isolée si elle ne s'accompagne pas de développement mammaire ni d'accélération de la courbe de croissance. Elle est le plus souvent secondaire à l'augmentation physiologique des androgènes surrénaliens, vers l'âge de 8 ans. C'est un diagnostic retenu après avoir éliminé une production pathologique d'androgènes d'origine surrénalienne ou gonadique : hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive, tumeur surrénalienne, tumeur gonadique.

2.3. Les retards pubertaires

- Il existe trois principales causes de retard pubertaire :
  - le retard pubertaire d'origine centrale, appelé hypogonadisme hypogonadotrope ;
  - le retard pubertaire d'origine périphérique, appelé hypogonadisme hypergonadotrope ;
  - le retard pubertaire simple, qui est un variant de la normale. Il est fréquent.

A

2.3.1. *Retards pubertaires d'origine centrale*

Les retards pubertaires d'origine centrale peuvent être congénitaux ou acquis.

- **Congénitaux ou dits constitutionnels**. Ils peuvent être isolés, avec ou sans anosmie (syndrome de Kallmann), d'origine hypothalamique, ou d'origine hypophysaire dans le contexte des hypogonadismes hypogonadotropes. Ils peuvent dans certains cas être associés à d'autres déficits antéhypophysaires (insuffisances hypophysaires).
- **Acquis :** soit en lien avec une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, soit de cause fonctionnelle (toutes les situations de carence énergétique, en particulier **dénutrition, maladies chroniques**).

2.3.2. *Retards pubertaires d'origine périphérique*

- Les retards pubertaires d'origine périphérique sont liés à une anomalie primitive des ovaires, le plus souvent liée à une déplétion folliculaire accélérée, dans le contexte des insuffisances ovariennes prématurées. Les étiologies les plus fréquentes sont un antécédent de chimiothérapie et/ou de radiothérapie dans l'enfance, de chirurgie ovarienne bilatérale ou un syndrome de Turner.

B

2.3.3. *Retard pubertaire simple*

- C'est le diagnostic le plus fréquent, mais il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Le retard pubertaire simple est lié à un retard du réveil de la pulsatilité de la GnRH. Le diagnostic repose sur les arguments suivants : antécédents familiaux de puberté tardive, infléchissement statural progressif, retard d'âge osseux (AO < 11 ans), absence de signes évocateurs de tumeur intracrânienne ou de maladie chronique. Si ce diagnostic est retenu, il est important de suivre l'enfant jusqu'au démarrage de la puberté.

A

2.4. Démarche diagnostique devant un retard pubertaire

2.4.1. *Enquête clinique*

- Les antécédents familiaux à rechercher sont les âges de début pubertaire des parents et de la fratrie, l'âge de ménarche chez la mère, les tailles des parents et calcul de la taille cible génétique, la notion d'**aménorrhée**/insuffisance ovarienne prématurée/« ménopause avancée » et d'infertilité familiale, les antécédents de troubles de l'odorat associés ou non à un trouble pubertaire.
- Les antécédents personnels de maladie chronique comme une insuffisance rénale ou une insuffisance respiratoire, un ralentissement de la croissance, une activité physique excessive par rapport aux apports alimentaires, **une sélection alimentaire**.
- Les signes cliniques à rechercher sont une anosmie (absence de sensation des odeurs) ou hyposmie (diminution de la sensation des odeurs), des signes d'autres atteintes hypothalamo-hypophysaires ; des signes digestifs (**anorexie, douleurs abdominales**) en faveur d'une maladie coeliaque.
- **Examen physique :**
  - cotation du stade pubertaire (classification de Tanner) ;
  - syndrome dysmorphique en faveur d'un syndrome de Turner (petite taille, ptérygium coli, implantation basse des cheveux et des oreilles…) ;
  - taille, poids, **état nutritionnel** ; mesure de l'indice de masse corporelle ;
  - examen neurologique.

B

2.4.2. *Bilans à réaliser*

- Dosage de l'estradiol mais résultats peu fiables car grandes variations.
- Dosages de FSH et de LH à l'état basal :
  - **si FSH et LH élevées, le bilan est en faveur d'une cause périphérique**. Un caryotype doit être demandé à la recherche d'un syndrome de Turner : 45,X dans 50 % des cas ou mosaïque 45X, 46XX. L'**échographie pelvienne** par voie abdominale le plus souvent, en raison de l'absence d'antécédent de rapport sexuel, permet de connaître la taille des ovaires et le nombre de follicules.
  - **si FSH et LH basses, le bilan est en faveur d'un hypogonadisme hypogonadotrope (HH)**. En cas d'HH, il est nécessaire de compléter le bilan antéhypophysaire pour détecter s'il existe des déficits associés (T4L, IGF-1, cortisol) ou une hypersécrétion de prolactine. Une **IRM hypothalamo-hypophysaire** est nécessaire pour voir s'il existe une tumeur (gliome, méningiome, craniopharyngiome). Si l'imagerie est normale, il faut demander un dosage des IgA anti-transglutaminase et IgA totales à la recherche d'une maladie coeliaque + Ionogramme sanguin, urée et créatinine à la recherche d'une insuffisance rénale.
  - **il peut être difficile de distinguer l'hypogonadisme hypogonadotrope du retard pubertaire simple**. Un suivi tous les 6 mois est nécessaire afin de réévaluer les stades pubertaires et de voir si la puberté physiologique survient.

Contenu multimédia

Figure 2. Contenu multimédia. **Courbe de croissance précocité pubertaire.**
Collection Pr J.C. Carel (Hôpital Robert Debré)

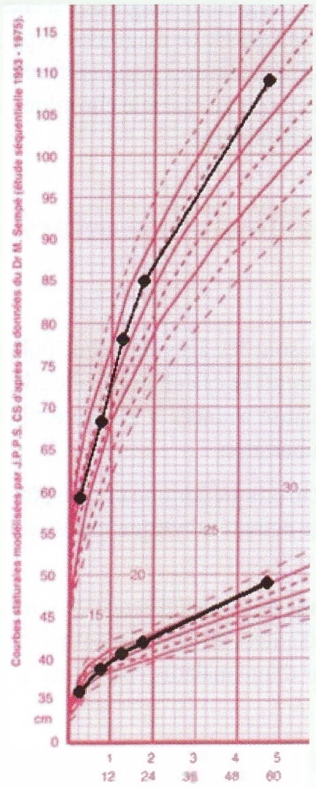


Figure 3. Contenu multimédia. **Puberté précoce périphérique (taches café au lait Syndrome de MC Cune Albright).**
Collection Pr J.C. Carel (Hôpital Robert Debré)

Principales situations de départ en lien avec l'item 49 : « Puberté normale et pathologique »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec les symptômes et signes cliniques	
17. Amaigrissement	Ces symptômes peuvent être associés à un retard pubertaire d'origine hypothalamo-hypophysaire.
26. Anomalies staturo-pondérale	
132. Troubles des conduites alimentaires (anorexie, boulimie)	
30. Dénutrition, malnutrition	Idem
35. Douleur chronique	Les douleurs abdominales peuvent être en faveur d'une maladie coeliaque, cause de retard pubertaire.
51. Obésité et surpoids	Ces situations peuvent induire une avance pubertaire.
94. Troubles du cycle menstruel	L'aménorrhée est un signe de retard pubertaire.
113. Puberté précoce et retardée	
118. Céphalées	Des céphalées ou des troubles de la vision peuvent être la traduction d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire induisant un retard ou une avance pubertaire d'origine centrale.
138. Troubles de la vision	
En lien avec les données paracliniques et signes cliniques	
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale	Si la longueur utérine est supérieure à 35 mm, il existe une imprégnation estrogénique, potentiellement en faveur d'une puberté précoce.
231. Demande d'un examen d'imagerie	L'IRM hypothalamo-hypophysaire est nécessaire en cas de puberté précoce centrale ou de retard pubertaire hypogonadotrope.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. La puberté est caractérisée par l'apparition des caractères sexuels secondaires et un pic de croissance.
2. Elle démarre par le développement mammaire (thélarche) sous l'action de l'initiation de la sécrétion d'estradiol par l'ovaire suivi par l'apparition de poils axillaires. L'apparition des poils pubiens (pubarche) est secondaire à la sécrétion d'androgènes surrénaliens.
3. Les stades du développement pubertaire sont évalués selon la classification de Tanner de 1 à 5, S pour les seins, P pour la pilosité pubienne et A pour la pilosité des creux axillaires.
4. L'âge moyen des premières règles (ménarche) est de 12,5 ans en France.
5. L'âge pubertaire est influencé par des facteurs génétiques et environnementaux, en particulier l'obésité est un facteur de puberté avancée.
6. La définition de la puberté précoce chez la fille est une thélarche survenant avant l'âge de 8 ans avec accélération de la vitesse de croissance et une avance de l'âge osseux. Dans cette situation, un bilan médical est nécessaire.
7. La définition du retard pubertaire chez la fille est l'absence de développement mammaire chez la fille après l'âge de 13 ans ou une absence d'achèvement de la puberté 4 ans après son début ou une vitesse de croissance faible. Une absence de règles plus de deux ans après la thélarche est potentiellement pathologique.
8. Les pubertés précoces d'origine centrale sont les plus fréquentes (90 % des cas). Elles sont le plus souvent idiopathiques mais une IRM hypophysaire est indispensable pour éliminer une origine tumorale.
9. Il existe trois principales causes de retard pubertaire :
   - le retard pubertaire d'origine centrale, appelé hypogonadisme hypogonadotrope ;
   - le retard pubertaire d'origine périphérique, appelé hypogonadisme hypergonadotrope ;
   - le retard pubertaire simple, qui est un variant de la normale. Il est le plus fréquent.
10. Les anomalies du développement pubertaire sont à explorer par un bilan endocrinien systématique incluant les gonadotrophines (FSH LH de base si absence de puberté, et sous stimulation par GnRH si puberté précoce), les androgènes si prémature pubarche et une IRM hypophysaire si origine centrale évoquée

CHAPITRE 14

Sexualité normale et ses troubles

Dr Christine Rousset-Jablonski
Centre Léon Bérard, Lyon

OBJECTIFS : N°58. SEXUALITÉ NORMALE ET SES TROUBLES

- Identifier les principaux troubles de la sexualité.
- Dépister une affection organique en présence d'un trouble sexuel.
- Savoir aborder la question de la sexualité au cours d'une consultation.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Genres, sexualités et société. Enjeux de reconnaissance et médicalisation	
A	Éléments physiopathologiques	Connaître les quatre phases du rapport sexuel	4 phases du rapport et du cycle d'excitation sexuelle
B	Diagnostic positif	Sémiologie des principales dysfonctions sexuelles masculines et féminines	
B	Diagnostic positif	Connaître les éléments de l'interrogatoire permettant d'identifier les troubles de la sexualité	
A	Diagnostic positif	Connaître les quatres composantes impliquées dans la sexualité	Couple, pathologies organiques, environnement, psychologie
A	Étiologies	Connaître les causes organiques des dysfonctions sexuelles masculines et féminines	
B	Étiologies	Connaître les autres étiologies des principales dysfonctions sexuelles	
B	Prise en charge	Savoir orienter la prise en charge d'un couple présentant des troubles de la sexualité	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

Introduction

- La notion de sexualité humaine renvoie à la globalité de l'être humain dans ses dimensions aussi bien biologiques, psychoaffectives que sociales. La sexualité est un aspect central de l'être humain, tout au long de la vie et prend en compte le sexe, les identités et les rôles socialement associés aux genres, l'orientation sexuelle, l'érotisme, le plaisir, l'intimité et la reproduction. La sexualité est vécue et exprimée sous forme de pensées, de fantasmes, de désirs, de croyances, d'attitudes, de valeurs, de comportements, de pratiques, de rôles et de relations.
- La satisfaction (sexuelle et globale), le désir et le plaisir, et le bien-être relationnel sont des moteurs importants pour la vie des individus et des couples. Ils sont sous la dépendance de paramètres multifactoriels diversement intriqués. La vie sexuelle et intime est complexe car elle fait intervenir, à tout âge, différentes dimensions (biologique, cognitive, affective, psychologique, érotique, relationnelle, socioculturelle, identitaire, culturelle, spirituelle, éthique…).
- Les comportements sexuels ne sont pas innés, mais fondamentalement appris, en faisant intervenir différents champs (biomédical, psychologique et social). Le cerveau « sexué » est fortement conditionné par l'éducation et par l'environnement socioculturel. Certains stéréotypes liés aux représentations sociales de la sexualité (sous forte influence culturelle et religieuse) persistent, à l'origine de nombreux tabous, fausses représentations et idées fausses. Le récent plan de stratégie nationale de santé sexuelle a souligné l'importance de l'information et de l'éducation sexuelle.

A 1. Les composantes impliquées dans la sexualité

- **La vie sexuelle/intime dépend de plusieurs piliers fondamentaux :**

1.1. La dimension biologique

- Elle apparaît dans les aspects anatomiques, physiologiques caractéristiques de chaque sexe, avec des facteurs génétiques et hormonaux propres à chacun. L'aspect génital de la sexualité permet d'assurer la reproduction et la survie de l'espèce.

1.2. La dimension psychoaffective

- Elle concerne la construction psychique de chaque individu. Elle met en jeu des sensations, des émotions, des sentiments et des désirs. Elle renvoie ainsi à la capacité de chacun à communiquer, à entrer en relation avec l'autre, à développer son intimité affective. Elle passe par la satisfaction et l'affirmation de soi quant à son image corporelle, son identité, son orientation sexuelle. Les valeurs de chaque personne vont orienter les choix et les comportements en matière de sexualité. C'est un processus en constante évolution tout au long de la vie de la personne.

1.3. La dimension relationnelle et sociale

- Les aspects juridiques, socio-économiques, politiques, culturels, médiatiques, religieux mais aussi éthiques constituent la dimension sociale de la sexualité. L'exercice de la sexualité de chaque personne est intimement lié à l'environnement social (parents, famille, et plus généralement le contexte socioculturel dans lequel elle vit).

1.4. Le couple

- Il est une dimension essentielle pour la vie sexuelle et vice versa. En dehors de la masturbation ou autoérotisme, seule activité physique sexuelle « solitaire », une particularité majeure de la sexualité est d'être toujours vécue à deux. Une approche interindividuelle est donc indispensable. Toute survenue d'un trouble (biologique ou autre) peut impacter la vie sexuelle du partenaire. Par conséquent, corriger les problématiques sexuelles de tout homme ou femme en couple implique de vérifier l'absence de problèmes chez les deux partenaires et de comprendre le

fonctionnement sexuel du couple (et plus largement global). Préserver une intimité sexuelle est un facteur d'épanouissement (personnel et du couple) et de longévité pour de nombreux couples. Elle renforce l'intimité physique (baisers, câlins et caresses) et relationnelle (et vice versa) pour des plaisirs partagés de proximité émotionnelle et physique avec le partenaire.

A 2. Identité de genre, orientation sexuelle

2.1. Identité de genre

- À la naissance, un **sexe assigné** est donné à l'enfant en se basant sur ses organes génitaux externes, pénis pour le sexe masculin, vulve pour le sexe féminin. Le sexe ainsi défini à la naissance devient ensuite un fait juridique et social.
- **L'identité de genre** fait référence à l'expérience intime et personnelle de son genre vécue par chaque personne, au sentiment profond de se ressentir femme ou homme. Pour la majorité des personnes, il y a conformité entre le sexe assigné à la naissance et l'identité de genre, et elles sont qualifiées de cisgenres.
- Pour les **personnes transgenres**, l'identité de genre ne correspond pas au sexe assigné à la naissance. La transidentité n'est ni un fantasme ni un phénomène de mode, elle s'impose à l'individu. Certaines personnes ne se reconnaissent dans aucune des deux identités de genre masculin ou féminin et proposent d'envisager l'identité de genre de manière non binaire mais fluide et évolutive.

2.2. Orientation sexuelle

- L'orientation sexuelle correspond à l'attirance émotionnelle, affective et /ou sexuelle envers des individus. Elle est définie en fonction du sexe / genre des personnes vers lesquelles se produit cette attirance. Elle regroupe principalement l'homosexualité, l'hétérosexualité, la bisexualité (être attiré par des personnes des deux sexes, concomitamment ou successivement), l'asexualité (aucune attirance pour quelqu'un d'autre) et la pansexualité (être attiré par une personne indépendamment de son sexe ou de son identité de genre). L'orientation sexuelle ne se choisit pas mais s'élabore dans le parcours de vie, s'affinant souvent au moment de l'adolescence.
- La loi pénalise la discrimination d'une personne en raison de son orientation sexuelle (réelle ou supposée) et reconnaît comme fait aggravant les actes et injures perpétrés à l'encontre d'une personne en raison de son orientation sexuelle.

A 3. Physiologie : les différentes phases de l'activité et de la réponse sexuelle

- Masters et Johnson ont été les premiers à décrire à la fin des années 60 les réactions sexuelles. D'autres modèles explicatifs de la réponse sexuelle ont été décrits ensuite. Selon Masters et Johnson, l'activité sexuelle se divise ainsi schématiquement en 4 phases (excitation, plateau, orgasme, résolution). Deux autres médecins américains ont, en 1977, ajouté à cette physiologie, avant la phase d'excitation, la phase du désir. Ces modèles linéaires schématiques continuent à servir de base aux classifications des troubles sexuels (**Figure 1**).

3.1. La phase de désir

- Elle est caractérisée par des idées érotiques et le souhait d'avoir des rapports sexuels ; cette phase de préparation à l'acte sexuel est sous le contrôle du cerveau et l'influence du climat hormonal. Elle est difficile à définir précisément, dans sa durée comme dans sa phénoménologie. Elle est toutefois une composante importante de l'activité sexuelle.

3.2. La phase d'excitation

- Il s'agit d'un mécanisme vasculo-tissulaire-sensoriel hydraulique qui se caractérise :
  - chez l'homme et la femme, par **l'érection** (le remplissage sanguin rapide et la rigidification des corps érectiles et la mise en action de multiples récepteurs sensoriels « voluptueux » situés dans le gland et le clitoris) ;
  - chez la femme, par la **lubrification vaginale** (transsudat vasculaire par augmentation de la vascularisation vaginale et de la vulve), sous influence des œstrogènes.
- Cette phase résulte de stimulations cérébrales (visuelles, auditives, cognitives) et/ou périphériques en particulier mécaniques périnéales.

3.3. La phase de plateau

- Elle consiste en la réalisation du coït ou la poursuite de la stimulation (masturbation ou auto-érotisme). Les mécanismes de la phase d'excitation restent présents, au maximum de leur développement.

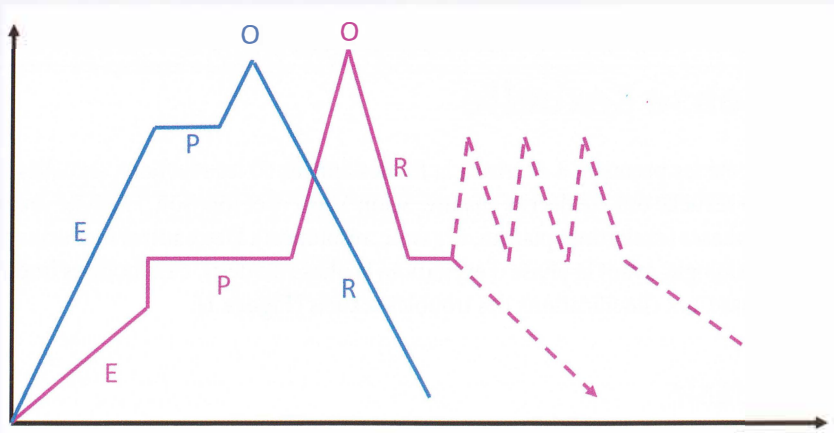
3.4. La phase d'orgasme

- Il s'agit d'une manifestation globale de l'organisme, dont la composante la plus importante est une sensation de plaisir intense, cette intensité pouvant toutefois varier. Cette sensation de plaisir intense s'accompagne dans les deux sexes de signes vasomoteurs et le plus souvent de contractions brèves de la musculature striée périnéale. Chez l'homme, elle coïncide avec l'éjaculation. L'orgasme s'accompagne également de tension musculaire, de modifications respiratoires, de tachycardie et d'élévation tensionnelle, ainsi que de rougeur cutanée plus ou moins étendue.

3.5. La phase de résolution

- L'orgasme est suivi de la phase de résolution, pendant laquelle les phénomènes de la phase d'excitation diminuent rapidement. Chez l'homme, la durée de cette période pendant laquelle la stimulation sexuelle est inefficace augmente avec l'âge. La femme peut avoir plusieurs orgasmes successifs si la stimulation sexuelle ne s'interrompt pas, et la phase de résolution ne survient alors qu'après le dernier orgasme.

Figure 1. Physiologie comparée de la réponse sexuelle de la femme (en rose) et de l'homme (en bleu) (d'après Masters et Johnson)



E : excitation – P : plateau – O : orgasme – R : résolution

A 4. Dysfonctions sexuelles

4.1. Définition

- Groupe hétérogène, les dysfonctions sexuelles se définissent comme une diminution ou absence d'une partie ou de la totalité de la réponse sexuelle, en présence de stimulations considérées comme appropriées par le patient. Le trouble peut être temporaire ou ancien, acquis ou non, généralisé et/ou situationnel.
- Un trouble sexuel est considéré comme une dysfonction s'il est :
  - présent depuis au moins 6 mois et dans au moins 75 % des situations pour la plupart des troubles ;
  - responsable d'une souffrance, d'une détresse personnelle et/ou relationnelle.

4.2. Classifications

- La classification des dysfonctions sexuelles reprend celle des phases de réponse biologique sexuelle. On classe ainsi schématiquement les dysfonctions sexuelles en troubles du désir, troubles de l'excitation (lubrification vaginale et érection des corps érectiles), troubles de l'orgasme, et trouble sexuel avec douleur (dyspareunie).
- Les troubles sexuels sont référencés dans différentes classifications :
  - le DSM (Diagnostic and Statistical Manual publié aux États-Unis), qui depuis sa troisième version (DSM III – 1980) répertorie les troubles sexuels ;
  - la CIM, classification de l'OMS (la référence actuelle est la CIM-10). La CIM-11 sera en vigueur en 2022 ;
  - les classifications des sociétés savantes.
- Ces classifications permettent des définitions utilisées dans les travaux de recherche et donnent les critères de diagnostic sur lesquelles se réfèrent les prescriptions médicamenteuses (AMM). Elles sont en constante évolution. Actuellement, le DSM est l'outil de classification des troubles mentaux qui fait référence.

4.3. Troubles du désir sexuel

4.3.1. *Baisse du désir sexuel, ou désir sexuel hypoactif*

- **Diminution (ou absence)** persistante ou récurrente **des fantasmes et des désirs** d'activité sexuelle. Le jugement de carence ou d'absence doit être porté par le clinicien, en tenant compte de facteurs qui, comme l'âge, le sexe et le contexte de la vie de l'individu, affectent l'activité sexuelle. Le trouble sexuel hypoactif provoque une détresse marquée ou des difficultés relationnelles.

4.3.2. *Aversion sexuelle*

- **Aversion extrême persistante** ou récurrente et évitement de tout (ou presque) tout contact sexuel génital avec un partenaire sexuel. L'altération provoque un inconfort marqué ou des difficultés dans les relations interpersonnelles.

4.3.3. *Étiologies des troubles du désir sexuel*

- Les causes des troubles du désir sexuel sont variées :
  - iatrogènes : secondaires à la prise de certains médicaments (inhibiteurs de recapture de la sérotonine, anti-aromatase, SERMs…)
  - secondaires à :
    - une endocrinopathie ;
    - un état de santé général (**asthénie**, altération de l'état général…) ;
    - un trouble de l'humeur (syndrome dépressif, **anxiété**, condition psychiatrique).

- Il est idiopathique lorsqu'il n'est pas mieux expliqué par la présence d'un autre trouble (à l'exception d'autres dysfonctionnements sexuels).

4.4. Troubles de l'excitation sexuelle

4.4.1. *Chez l'homme : la dysfonction érectile*

- La **dysfonction érectile** est un symptôme défini par l'incapacité persistante ou récurrente à obtenir ou maintenir une érection permettant un rapport sexuel satisfaisant. L'érection est un phénomène vasculo-tissulaire sous contrôle neuro-endocrine central et périphérique.
- La dysfonction érectile est la dysfonction sexuelle la plus étudiée.
- Sa prévalence est estimée à moins de 10 % en dessous de 50 ans, de 20 à 40 % de 60 à 70 ans et plus de 50 % après 70 ans.
- **Les étiologies** les plus fréquentes de dysfonctions érectiles sont les suivantes :
  - **vasculaire** : athérosclérose : L'érection dépend de la turgescence des corps caverneux, qui est déclenchée par l'augmentation subite de leur flux sanguin artériel. La maladie athéromateuse étant systémique, celle-ci impacte sur l'érection. La dysfonction érectile chez les hommes de plus de 40 ans est associée de manière significative à la présence de facteurs de risque cardiovasculaire et à la maladie coronarienne. Ainsi, la dysfonction érectile doit être considérée comme un marqueur précoce de maladie coronarienne.
  - **neurologique** :
    - centrale : **traumatisme crânien ou rachidien**, lésion médullaire, vasculaire (AVC) ;
    - périphérique : polyneuropathie (diabète, alcool), SEP.
  - **tissulaire** : priapisme, fibrose, anomalie de l'abuginée (maladie de lapeyronie), traumatisme pelvien ou pénien…
  - **endocrinienne** : hypogonadisme, hyperprolactinémie, dysthyroïdie…
  - **iatrogène** : antihypertenseur, antiarythmiques, antidépresseurs, psychotropes, anti-androgènes.

4.4.2. *Chez la femme*

- Le trouble de l'excitation correspond à une incapacité persistante ou répétée à atteindre, ou à maintenir jusqu'à l'accomplissement de l'acte sexuel, une activité sexuelle adéquate (lubrification, intumescence).
- Autant le trouble de l'érection chez l'homme est facilement identifiable à l'interrogatoire, autant le trouble de l'excitation chez la femme est relativement difficile à étudier. Il est parfois difficile de différencier ce trouble d'un trouble du désir.

4.5. Troubles de l'orgasme (dysorgasmie)

- La dysorgasmie peut être **primaire** (depuis toujours) ou **secondaire** (après une période sans difficulté). Elle peut aussi être **généralisée** (dans toutes les situations) ou **situationnelle** (dans certaines situations).

4.5.1. *Trouble de l'orgasme chez la femme*

- Il s'agit de l'absence (anorgasmie) ou retard persistant ou répété de l'orgasme après une phase d'excitation sexuelle normale.
- Il existe une grande variabilité dans le type ou l'intensité de la stimulation nécessaire pour déclencher un orgasme. Le diagnostic d'un trouble de l'orgasme repose à la fois sur le jugement de la femme elle-même et du clinicien qui estime que la capacité orgastique de la femme est inférieure à ce qu'elle devrait être, compte tenu de son âge, de son expérience sexuelle et de l'adéquation de la stimulation sexuelle reçue.

4.5.2. Trouble de l'orgasme chez l'homme

- Il s'agit de l'absence (anorgasmie) ou retard persistant ou répété de l'orgasme après une phase d'excitation sexuelle normale lors d'une activité sexuelle que le clinicien juge adéquate en intensité, en durée, compte tenu de l'âge du sujet.
- Ce trouble était antérieurement appelé retard à l'orgasme quand l'orgasme était quand même obtenu, au prix d'un délai anormalement long, ou anéjaculation anorgasmique lorsqu'il ne pouvait l'être.
- Il peut parfois être une cause de **difficultés à procréer**/d'infertilité en cas d'impossibilité d'éjaculation intra-vaginale.

4.5.3. Éjaculation précoce

- Il s'agit d'un trouble de l'éjaculation persistant ou répété lors de stimulations sexuelles minimes avant, pendant, ou juste après la pénétration, et avant que le sujet ne souhaite éjaculer. C'est la dysfonction sexuelle masculine la plus répandue.

4.6. Troubles sexuels avec douleur

- Les dyspareunies sont des douleurs génitales persistantes ou répétées associées aux rapports sexuels (chez l'homme ou chez la femme).
- **Chez la femme, il importe de différencier :**

4.6.1. Les dyspareunies d'intromission

- Il s'agit de douleurs à la pénétration : pouvant être liées à une sécheresse vulvaire ou vaginale, à une vestibulodynie, un vaginisme, une fissure de la fourchette postérieure de la vulve.

4.6.1.1. La sècheresse vulvo-vaginale

- Asymptomatique en dehors de l'activité sexuelle, la sécheresse vulvaire et/ou vaginale peut être responsable d'un inconfort ou de véritables douleurs à la pénétration.
- **Étiologies :** La sécheresse vulvo-vaginale est fréquemment de cause organique. La cause la plus fréquente de sécheresse vulvo-vaginale est **l'hypoestrogénie liée à la ménopause** (ou à d'autres causes d'hypoestrogénie). Elle peut également parfois être favorisée par **certains traitements** (hormonothérapie du cancer du sein, antécédent de radiothérapie, de curiethérapie...), par des **infections répétées** avec déséquilibre de la flore vaginale. Elle est parfois associée à d'autres symptômes du **syndrome génito-urinaire de la ménopause**.
- Il est à noter que la chimiothérapie, la radiothérapie (incluant le pelvis dans le champ d'irradiation) et/ou la curiethérapie peuvent également entraîner une fragilité des muqueuses, une rigidité des parois vaginales voire une sténose vaginale, qui aggravent les dyspareunies.
- **L'examen clinique** retrouve une sécheresse des muqueuses, et parfois une atrophie (fragilité et pâleur des muqueuses).

4.6.1.2. Vestibulodynie provoquée

- Il s'agit de la dyspareunie d'intromission la plus fréquente. La vestibulodynie provoquée se développe lorsque le système nerveux, des récepteurs périphériques au cortex cérébral, est sensibilisé et remodelé (parfois suite à des infections vulvovaginales provoquant une irritation ou des symptômes douloureux, ou suite à des rapports douloureux répétés).
- **Symptomatologie et diagnostic positif :** Du fait de la sensibilisation, l'inconfort dû à un simple stimulus (toucher) est perçu comme une douleur importante (allodynie). La pression à la pénétration, le mouvement du pénis ou l'éjaculation provoquent généralement une douleur immédiate. Généralement la douleur diminue lorsque les mouvements du pénis (ou de l'objet de stimulation sexuelle) s'arrêtent et recommence lorsqu'ils reprennent. Ce trouble peut être l'un des symptômes d'un syndrome de **douleur chronique.**
- Le diagnostic repose sur les symptômes et est confirmé par le test au coton tige pour l'allodynie.

4.6.1.3. Vaginisme

- Il s'agit d'un spasme involontaire, répété ou persistant, de la musculature du tiers externe du vagin perturbant les rapports sexuels.
- Le vaginisme entraîne des douleurs semblables à la pression de l'intromission et aux mouvements durant l'acte sexuel. Classiquement, le vaginisme, contrairement à la vestibulodynie, ne provoque pas de symptômes post-coïtaux ou d'allodynie.
- La vestibulodynie peut être secondaire au vaginisme.

4.6.1.4. Fissures de la fourchette postérieure

- Fissures de la fourchette postérieure : très douloureuses lors de l'intromission, mais aussi lors du passage de l'urine, il faut les rechercher soigneusement lors de l'examen de la vulve en dépliant les éléments cutanéomuqueux de la fourchette postérieure. Elles peuvent être secondaires à des mycoses ou infections répétées ou sans cause reconnue. Les traitements locaux à type de crèmes protectrices ou cicatrisantes, après désinfection en cas de surinfection ou de mycoses, peuvent être efficaces. Dans certains cas, un recours chirurgical peut être proposé.

4.6.2. Les dyspareunies profondes

- Les dyspareunies profondes sont des douleurs présentes pendant les rapports, et situées dans le bas ventre.
- **L'étiologie** des dyspareunies profondes est le plus souvent organique. Elles peuvent orienter vers la recherche d'une pathologie pelvienne :
  - endométriose pelvienne : l'interrogatoire recherchera en particulier des dysménorrhées associées et l'examen gynécologique, souvent reproduisant la douleur, pourra trouver un nodule du fond vaginal, des ligaments utérosacrés, un utérus fixé, peu mobile, arguments pour une endométriose profonde ;
  - infections génitales hautes : l'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront la présence de leucorrhées, fièvre, douleur à la mobilisation utérine au toucher vaginal ;
  - adhérences pelviennes : l'interrogatoire recherchera des antécédents chirurgicaux, infectieux.
- Si les dyspareunies profondes se chronicisent, elles peuvent induire des vestibulodynies.

4.7. Paraphilies

- Le terme de paraphilies regroupe des comportements sexuels non normatifs dans lesquels le patient montre une dépendance absolue à cet objet ou comportement pour obtenir du plaisir. Certaines des paraphilies les plus courantes sont : l'exhibitionnisme, le fétichisme, le frotteurisme, le masochisme sexuel et le sadisme sexuel.

B

5. Principes de la prise en charge des troubles de la sexualité

- Si les patient(e)s consultent parfois pour des troubles de la sexualité, il est important de se rappeler que tous n'osent pas aborder ce sujet lors d'une consultation avec leur médecin. Il est donc important de **dépister ces troubles et notamment d'interroger systématiquement à la recherche de troubles** dans le cadre d'une **consultation de suivi en gynécologie, de suivi d'une femme ménopausée**, de **suivi d'un patient polymorbide ou polymédiqué,** de **suivi d'une pathologie chronique, ou d'une consultation de suivi en cancérologie.**
- Les antécédents de **violences sexuelles** ou de violence de façon générale peuvent induire des dysfonctions sexuelles à type de troubles du désir, troubles de l'excitation, dyspareunies d'intromission. L'interrogatoire doit donc également veiller à dépister ce type de problématique en cas de trouble sexuel.

- **L'origine des dysfonctions sexuelles** est en règle générale **multifactorielle et intriquée**. Elles peuvent être d'origine somatique (pathologies cardiométaboliques, endocriniennes…), psychogène (maladies psychiatriques, terrain hyperanxieux, méconnaissance…), iatrogène (médicamenteuse, chirurgicale…) et/ou socioculturelle (difficultés conjugales, isolement, défaut d'apprentissage…). De nombreux troubles, particulièrement au niveau affectif et comportemental, sont interdépendants, conséquences d'interactions complexes entre les facteurs biologiques, les pratiques culturelles et les représentations éducatives et médicales de la sexualité.
- La différenciation du psychogène *vs.* organique est jugée simpliste et restrictive.
- Ainsi, l'intrication habituelle des dysfonctions sexuelles et de leurs facteurs étiologiques nécessite une **approche globale** du malade et de son environnement socioculturel.
- Cette approche globale est donc nécessaire pour **personnaliser le traitement** en fonction du trouble sexuel, de l'étiologie, du patient, et/ou de l'environnement (partenaire avant tout).
- Une prise en charge **multidisciplinaire** (médecin, sexologue, psychologue, psychiatre…) est souvent nécessaire pour un accompagnement adapté.
- **Dans tous les cas, la prise en charge devra inclure :**
  - une **information**, une approche éducative ;
  - une **réassurance ;**
  - une **approche médicamenteuse, par traitement local, prothétique ou par prescription d'un appareillage simple :**
    - traitements médicaux et/ou prothétiques et/ou appareillage (système vacuum, pompe à érection) de la dysfonction érectile ;
    - traitements locaux de la sécheresse vaginale (ovules et crèmes non hormonales, ou estrogènes locaux en traitements de fonds, lubrifiants pour les rapports, traitements physiques de l'atrophie vaginale (laser…) ;
    - sondes de dilatations vaginales en cas de rétrécissement/sténose vaginale.
  - une prise en charge **des facteurs de risques associés** (**prévention des maladies cardiovasculaires** en cas de dysfonction érectile) ;
  - une prise en charge des **pathologies associées** (endocrinopathie) ;
  - une discussion **d'adaptations thérapeutiques** (dans le cas de dysfonctions sexuelles iatrogènes) ;
  - une approche **psychocomportementale** / thérapie cognitivo-comportementale ;
  - la thérapie de **couple ;**
  - la réduction de l'**anxiété** (exercices comportementaux).

Principales situations de départ en lien avec l'item 58 : « Sexualité normale et ses troubles »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec les symptômes et signes cliniques	
21. Asthénie	Une altération de l'état général, une asthénie, une dyspnée peuvent être associées à des troubles sexuels.
162. Dyspnée	
33. Difficulté à procréer	Les **troubles de l'orgasme** chez l'homme avec **anéjaculation** peuvent être responsables de difficulté à procréer. D'autre part, une difficulté à procréer peut induire une **anxiété**, ou des **troubles du désir ou de l'excitation**.
35. Douleur chronique	La **vestibulodynie** peut être un symptôme d'un syndrome de douleur chronique.
63. Troubles sexuels et troubles de l'érection	La détection d'un trouble sexuel ou d'un trouble de l'érection nécessite une prise en charge avec une **approche globale**.
40. Écoulement mamelonnaire	L'écoulement mamelonnaire, la gynécomastie, les troubles du cycle menstruel peuvent être des symptômes évocateurs d'**endocrinopathie**, pouvant être responsable de dysfonctions sexuelles à type de troubles du désir, trouble de l'excitation.
41. Gynécomastie	
94. Trouble du cycle menstruel	
91. Anomalie des muqueuses	Une sècheresse vaginale, une fragilité des muqueuses vulvo-vaginales peuvent être responsables de **dyspareunies d'intromission**.
99. Douleur pelvienne	Des douleurs pelviennes ou testiculaires peuvent être associées à des **dyspareunies** (profondes pour la femme), et doivent faire rechercher une **cause organique**.
100. Douleur testiculaire	
101. Écoulement urétral	Des leucorrhées ou un écoulement urétral peuvent être des symptômes évocateurs d'une infection génitale, pourvoyeuse de **dyspareunies** (profondes chez la femme).
104. Leucorrhées	
116. Anxiété	L'anxiété, l'apathie, une humeur triste peuvent être responsables de dysfonctions sexuelles à type de **trouble du désir, trouble de l'excitation**.
117. Apathie	
123. Humeur triste/douleur morale	
121. Déficit neurologique sensitif et/ou moteur	Certaines **dysfonctions érectiles** peuvent être liées à une étiologie neurologique centrale (traumatisme crânien ou rachidien, lésion médullaire, vasculaire (AVC), ou périphérique : polyneuropathie (diabète, alcool), SEP).
172. Traumatisme crânien	
175. Traumatisme rachidien	
En lien avec la prise en charge aiguë et chronique	
245. Prescription d'un appareillage simple	Le traitement d'une **dysfonction érectile** peut nécessiter la prescription d'un appareillage type vacuum (pompe à érection).
266. Consultation de suivi d'un patient polymédiqué	Certains médicaments peuvent induire des dysfonctions sexuelles **(troubles du désir, troubles de l'excitation, sécheresse vaginale...)**
267. Consultation de suivi d'un patient polymorbide	Du fait du potentiel retentissement sur la sexualité de toute pathologie chronique, la consultation de suivi devrait intégrer un **interrogatoire sur d'éventuels troubles sexuels**.
279. Consultation de suivi d'une pathologie chronique	
278. Consultation de suivi d'une femme ménopausée	La cause la plus fréquente de **sécheresse vulvo-vaginale** est l'hypoestrogénie liée à la ménopause. La recherche de troubles sexuels fait partie de l'interrogatoire systématique lors de la consultation de suivi gynécologique d'une femme ménopausée.

294. Consultation de suivi en gynécologie	La recherche de troubles sexuels fait partie de l'interrogatoire systématique lors de la consultation de suivi gynécologique.
297. Consultation du suivi en cancérologie	Du fait du potentiel retentissement sur la sexualité des traitements du cancer (chimiothérapie +/- radiothérapie +/- hormonothérapie +/- chirurgie), la consultation de suivi devrait intégrer un interrogatoire sur d'éventuels troubles sexuels.
280. Prescription d'une insulinothérapie, consultation de suivi, éducation d'un patient diabétique de type 1	Pathologies associées à un sur-risque de **dysfonction érectile**. La recherche de dysfonction érectile doit faire partie de l'interrogatoire systématique de suivi.
281. Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire	
282. Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient hypertendu	
En lien avec la prévention	
305. Dépistage et conseils devant une infection sexuellement transmissible	Une infection sexuellement transmissible peut être diagnostiquée suite à des **dyspareunies**.
317. Dépistage et prévention des violences faites aux femmes	Un antécédent ou une situation de violence peuvent être la cause de dysfonctions sexuelles **(troubles du désir, troubles de l'excitation, dyspareunies d'intromission)**.
320. Prévention des maladies cardiovasculaires	La **dysfonction érectile** chez les hommes de plus de 40 ans est associée de manière significative à la présence de facteurs de risque cardiovasculaire. La prise en charge d'une dysfonction érectile doit intégrer la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire.
En lien avec les situations diverses	
350. Violences sexuelles	Un antécédent ou une situation de violence peuvent être la cause de dysfonctions sexuelles **(troubles du désir, troubles de l'excitation, dyspareunies d'intromission)**.
351. Violences psychologiques et/ou physiques	

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Les **composantes impliquées** dans la sexualité sont la **dimension biologique**, la dimension **psychoaffective**, la dimension **relationnelle et sociale**, et le **couple**.
2. **L'identité de genre** fait référence à l'expérience intime et personnelle de son genre vécue par chaque personne.
3. **L'orientation sexuelle** correspond à l'attirance émotionnelle, affective et /ou sexuelle envers des individus.
4. L'activité sexuelle se divise schématiquement en plusieurs phases : **phase de désir, phase d'excitation, phase de plateau, phase d'orgasme, phase de résolution.**
5. Les **dysfonctions sexuelles** se définissent comme une diminution ou absence d'une partie ou de la totalité de la réponse sexuelle, en présence de stimulations considérées comme appropriées par le patient.
6. Un trouble sexuel est considéré comme une dysfonction s'il est **présent depuis au moins 6 mois et dans au moins 75 % des situations** et s'il est **responsable d'une souffrance,** d'une détresse personnelle et/ou relationnelle.
7. Les **troubles du désir sexuel** regroupent la baisse du désir sexuel (ou désir sexuel hypoactif), et l'aversion sexuelle.
8. La **dysfonction érectile** fait partie des troubles de l'excitation. La dysfonction érectile chez les hommes de plus de 40 ans est associée de manière significative à la présence de **facteurs de risque cardiovasculaire** et à la maladie coronarienne.
9. Les **troubles de l'orgasme** regroupent la dysorgasmie, l'anorgasmie, l'éjaculation précoce.
10. Au sein des **troubles sexuels avec douleurs**, il faut distinguer chez la femme les **dyspareunies d'intromission** (pouvant être liées à une sécheresse vaginale, des vestibulodynies, un vaginisme, des fissures) ; des **dyspareunies profondes** (qui peuvent évoquer une étiologie organique).
11. **L'origine des dysfonctions sexuelles** est en règle générale **multifactorielle et intriquée**. La prise en charge des dysfonctions sexuelles nécessite donc une **approche globale.**

CHAPITRE 15

Ménopause, insuffisance ovarienne prématurée, andropause, déficit androgénique lié à l'âge

Pr Florence Trémollieres, Dr Anna Gosset
Centre de Ménopause, Hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse

OBJECTIFS : N°124. MÉNOPAUSE, INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉMATURÉE, ANDROPAUSE, DÉFICIT ANDROGÉNIQUE LIÉ À L'ÂGE

- Diagnostiquer la ménopause et ses conséquences pathologiques.
- Connaitre les principes de la prise en charge d'une femme ménopausée (voir item 330).
- Connaitre les éléments cliniques positifs et/ou biologiques qui permettent de poser le diagnostic d'andropause.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition de la périménopause et ménopause	
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître les caractéristiques épidémiologiques de la ménopause naturelle	
B	Diagnostic positif	Savoir définir et diagnostiquer une insuffisance ovarienne prématurée	
A	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques positifs et/ou biologiques qui permettent de poser le diagnostic de ménopause	
A	Diagnostic positif	Connaître les symptômes du syndrome climatérique	
B	Diagnostic positif	Savoir distinguer des bouffées de chaleur typiques et atypiques	
A	Diagnostic positif	Connaître les signes d'hypœstrogénie, d'hyperœstrogénie	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les effets de la ménopause à court, moyen et long terme	
B	Prise en charge	Connaître les principes du traitement hormonal de la ménopause (THM)	
B	Prise en charge	Connaître les examens complémentaires nécessaires avant utilisation d'un THM	
B	Prise en charge	Connaître les contre-indications du THM	
B	Prise en charge	Connaître la balance bénéfice-risque du THM en cas de ménopause naturelle et en cas d'insuffisance ovarienne prématurée et les alternatives au THM	
B	Prise en charge	Savoir informer des mesures éducatives et hygiéno-diététiques de la femme ménopausée	
A	Diagnostic positif	Savoir que toute métrorragie chez une femme ménopausée doit être explorée afin d'éliminer un cancer endométrial	
A	Définition	Connaître la définition de l'andropause ou du déficit androgénique lié à l'âge	

B	Éléments physiopathologiques	Connaître l'évolution de la fonction testiculaire avec l'âge	
A	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques positifs et/ou biologiques qui permettent de poser le diagnostic d'andropause	
B	Diagnostic positif	Connaître les principaux diagnostics différentiels des déficits androgéniques liés à l'âge	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les effets à court, moyen et long terme d'un déficit androgénique lié à l'âge non traité	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A

1. La ménopause

1.1. Définition de la périménopause et ménopause

- La ménopause se définit comme **un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne** (définition OMS 1996).
- Les critères du STRAW *(Stages of Reproductive Aging Workshop+10)* sont actuellement considérés comme les critères *"gold standard"* d'évaluation de l'âge reproductif **(Figure 1)**. Ils reposent principalement sur le changement de durée des cycles menstruels (raccourcissement puis allongement), avec comme point « pivot » le dernier saignement menstruel.
- La définition de la ménopause est avant tout une définition rétrospective, puisqu'elle est basée **sur une période d'aménorrhée consécutive de 12 mois sans cause physiologique ou pathologique évidente chez une femme de plus de 45 ans,** associée à des signes cliniques évocateurs dits climatériques (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, sueurs nocturnes…).
- Pour le diagnostic, on peut s'aider du test à la progestérone en sachant que le diagnostic ne sera probable que lorsque le test est négatif au moins 2 mois consécutivement (*cf. infra*).
- **La périménopause inclut la période précédant l'installation de la ménopause, avant la période d'une année d'aménorrhée ;** elle est la traduction des derniers stades de la fonction cyclique ovarienne. Elle est très variable en durée et en intensité, les troubles des cycles en étant les manifestations cliniques les plus courantes. Les symptômes vasomoteurs peuvent être présents lors des stades où la fonction reproductive ovarienne est encore présente.

Les dosages biologiques n'ont aucun intérêt pour le diagnostic de ménopause ou de périménopause en dehors de cas particuliers (dosage de la FSH et de l'estradiol plasmatique).

B

1.2. Caractéristiques épidémiologiques de la ménopause naturelle

- L'âge médian de la ménopause naturelle dans la population européenne est compris entre 50 ans et 51 ans et demi. Environ 10 à 15 % des femmes seront ménopausées avant l'âge de 45 ans, la moitié d'entre elles le seront avant 50 ans et globalement, 90 à 95 % des femmes seront ménopausées à l'âge de 55 ans.
- Certains facteurs d'environnement peuvent être à l'origine d'une avance de l'âge de la ménopause. C'est le cas du tabac qui avance de 1 à 2 ans l'âge moyen de la ménopause.

- On estime qu'environ 450 000 femmes débutent leur ménopause chaque année en France. Selon le recensement de 2020, il y a plus de 14,5 millions des femmes de plus de 50 ans, ce qui représente 21,7 % de la population française (contre 19,9 % en 1990). Parmi les sujets de plus de 75 ans (soit 9,5 % de la population), près des deux tiers sont des femmes.

Figure 1. Stades de la transition ménopausique, d'après le STRAW+10

1 éres règles — DDR

Stade	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologie	Vie reproductive				Transition ménopausique		Postménopause			
	Précoce		Tardive		Précoce	Tardive	Précoce			Tardive
					Péri-ménopause					
Durée	Variable				Variable	1-3 ans	2 ans		3-6 ans	
Principaux critères										
Cycles menstruels	Irréguliers à réguliers	Réguliers	Réguliers	Changements minimes en durée et abondance	Durée variable, Différence ≥ 7j entre 2 cycles consécutifs	Périodes d'aménorrhée ≥ 60 j				
Critères secondaires										
Hormonologie FSH AMH Inhibine B			 Basse Basse	 Variable Basse Basse	 ↑ variable Basse Basse	 ↑ >25 UI/l* Basse Basse	 ↑ variable > 25 UI/l Basse Basse		 ↑ Stable Très basse Très basse	
CFA			Bas	Bas	Bas	Très bas			Très bas	
Caractéristiques descriptives										
Symptômes						Symptômes vasomoteurs peu fréquents	Symptômes vasomoteurs fréquents			Augmentation des symptômes du SGUM

Stades de la transition ménopausique d'après le STRAW+10. D'après Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. J Clin Endocrinol Metab (2012)
* dans les 5 premiers jours du cycle; DDR : date des dernières règles; CFA: compte des follicules antraux; SGUM: syndrome génito-urinaire de la ménopause

1.3. Savoir définir et diagnostiquer une insuffisance ovarienne prématurée

- L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par la survenue d'une aménorrhée primaire ou secondaire de plus de 4 mois avant l'âge de 40 ans associée à une augmentation des gonadotrophines hypophysaires. La confirmation diagnostique est basée sur l'augmentation de FSH > 40 UI/l associée à un estradiol < 20 pg/ml à 2 reprises à 4 semaines d'intervalle.
- L'IOP peut-être secondaire à une déplétion primitive du stock des follicules primordiaux, à une atrésie folliculaire accélérée avec épuisement du stock de follicules ou à un blocage de la maturation folliculaire **(Tableau 1)**.
- Sa prévalence est de l'ordre de 1 à 2 %, en fonction de l'âge, de l'ordre de 1 % avant 40 ans, de 0,1 % avant 30 ans et de 0,01 % avant 20 ans. Elle représente 10 à 28 % des aménorrhées primaires et 4 à 18 % des aménorrhées secondaires. Les formes familiales représentent 10 à 15 % des cas, mais dans 80 % des cas, aucune étiologie n'est retrouvée.

- Les principales étiologies sont représentées dans le **Tableau 1** :

Tableau 1. PRINCIPALES ÉTIOLOGIES DE L'IOP		
Causes	**Pathologies**	**Mécanismes**
Génétiques	**Syndrome de Turner** **Prémutation du gène FMR1** Autres causes génétiques : *Dysgénésies gonadiques* *Mutation du gène DIA, Mutation du gène XPNPEP2*	Accélération de l'apoptose
	BPES, Mutation inactivatrice du gène du récepteur de FSH/ du récepteur de LH, Mutation du gène StAR, BMP15, Déficit en aromatase...	Blocage de la maturation folliculaire
Auto-immunes	APECED ou polyendocrinopathie de type I Polyendocrinopathie de type II **IOP associée à d'autres maladies auto-immunes** Insuffisance ovarienne isolée	Blocage de la maturation folliculaire
Toxiques	**Chimiothérapie** **Radiothérapie** Iode radioactif ? Tabac ?	Accélération de l'apoptose

1.4. Éléments cliniques positifs et/ou biologiques permettant de poser le diagnostic de ménopause

- **Dans sa forme typique, le diagnostic positif est avant tout clinique** et repose sur l'association d'une **aménorrhée** d'au moins 12 mois survenant autour de l'âge de 50 ans et associée à des symptômes climatériques **(Tableau 2).**
- Dans certaines situations, le test à la progestérone/progestatif peut être utilisé (administrés 10 jours/mois suivi de saignement qui signe la persistance d'une imprégnation estrogénique), notamment pendant la periménopause. Il n'a de valeur qu'en cas de positivité pour infirmer l'installation de la ménopause.
- **Dans la forme typique, il n'y a aucune place pour une confirmation biologique du diagnostic.**

Tableau 2. PRINCIPAUX SYMPTÔMES RAPPORTÉS EN RELATION AVEC LA MÉNOPAUSE. Les symptômes directement attribuables à la carence estrogénique sont signalés en gras.	
Signes physiques	**Signes mentaux**
Bouffées vasomotrices	**Troubles du sommeil**
Sueurs nocturnes	Insomnies
Sécheresse vulvo-vaginale	Asthénie
Prise de poids	Perte d'attention
Céphalées	Manque de motivation
Étourdissements, vertiges	Irritabilité
Constipation	Dépression nerveuse
Arthralgies, myalgies	Perte de mémoire
Prurit	

- La ménopause peut se révéler par une aménorrhée muette sans symptôme associé. Les signes fonctionnels peuvent être rares et d'intensité faible, voire absents. La recherche des autres diagnostics d'aménorrhée sera à prendre en considération en fonction de l'âge de la patiente (nécessaire si avant 40 ans).

- L'hystérectomie (sans ovariectomie) étant par définition responsable d'une aménorrhée, le diagnostic de ménopause est parfois difficile à affirmer. Il va reposer sur les conditions de l'hystérectomie, l'existence de symptômes du climatère et/ou sur des critères d'âge de la patiente.
- **En cas d'aménorrhée associée à la prise d'une contraception orale (œstro-progestatif ou progestatifs à action anti-gonadotrope), leur arrêt suivi d'un test au progestatif permet le diagnostic. En cas de DIU au lévonorgestrel, ou d'implant progestatif, il peut être difficile d'affirmer l'installation de la phase post-ménopausique. La persistance de mastodynies est un argument contre la ménopause.** La stratégie proposée est le plus souvent l'interruption de la contraception hormonale en proposant une contraception barrière. Ceci plus que des dosages hormonaux car la fluctuation des dosages de FSH et d'estradiol durant la périménopause est très importante.

A 1.5. Symptômes du syndrome climatérique

- Ils sont dominés par **les troubles vaso-moteurs et les troubles du sommeil** (plus ou moins associés à des sueurs nocturnes) qui sont présents chez plus de 80 % des femmes **(Tableau 2)**. Les bouffées vaso-motrices (BVM) sont les conséquences cérébrales directes de l'hypo-estrogénie et de l'élévation de la FSH. Leur expression, durée, date d'apparition et intensité sont très variables d'une femme à l'autre. Elles peuvent être responsables de malaises avec tachycardie et sensations d'angoisse. Le maximum de fréquence des BVM se situe 1 à 2 ans après la ménopause ; la durée moyenne des symptômes est de 5 à 7 ans mais les BVM peuvent parfois être observées jusqu'à 15 ans après l'installation de la ménopause.
- **Les troubles de l'humeur** sont également fréquents, les principales plaintes étant une irritabilité, une labilité thymique et/ou une tendance dépressive.
- **Des arthralgies** touchant toutes les articulations, mais plus particulièrement les petites articulations (doigts de la main, notamment), **de type inflammatoire associées à un dérouillage matinal** sont souvent présentes. Les poussées arthrosiques (notamment des doigts) sont également plus fréquentes en début de postménopause.

B 1.6. Savoir distinguer des bouffées vaso-motrices (BVM) typiques et atypiques

- Il n'y a pas de consensus sur la définition des BVM atypiques. Elles seront évoquées en pratique :
  - lorsque les BVM ne cèdent pas avec l'utilisation d'un traitement hormonal de ménopause adapté (observance et bonne utilisation) ;
  - lorsqu'elles apparaissent ou réapparaissent à distance de la ménopause ;
  - lorsqu'il existe des modifications des BVM habituelles ;
  - lorsqu'elles sont associées à d'autres signes fonctionnels tels des céphalées, des palpitations, des **malaises**, des diarrhées, des poussées hypertensives.
- La démarche clinique s'attachera à préciser à l'interrogatoire leur sémiologie, leur fréquence, horaire, durée, intensité, l'existence d'un éventuel facteur déclenchant : effort, stress, repas, cause alimentaire ou médicamenteuse et à rechercher l'existence de signes associés : céphalées, flush, palpitations, malaises, diarrhées, poussée hypertensive, situation à risque de contage tuberculeux ou infectieux.
- L'examen clinique éliminera une fièvre, une hypertension artérielle, des palpitations, une altération de l'état général. Un examen pulmonaire, abdominal, thyroïdien, neurologique, cutané et des aires ganglionnaires est nécessaire.
- On s'aidera d'examens complémentaires en sachant toutefois qu'il n'existe pas d'algorithme diagnostique ni d'arbre décisionnel validé actuellement concernant la prise en charge des BVM atypiques.

A 1.7. Signes d'hypœstrogénie, d'hyperœstrogénie

- Les principaux **symptômes fonctionnels du climatère** sont les conséquences et l'expression clinique de l'hypœstrogénie **(Tableau 3)** tout comme une sècheresse vaginale ou des troubles urinaires ou sexuels avec dyspareunie, caractéristiques du **syndrome génito-urinaire de la ménopause** (SGUM) (*cf. infra*).

- Les signes d'hyperestrogénie sont fréquents au cours de la périménopause, alternant souvent avec des phases d'hypœstrogénie plus ou moins cycliques. Ils sont le plus souvent la conséquence d'une reprise de l'activité folliculaire dans les 2 à 5 premières années suivant la date des dernières règles ou le témoin d'un surdosage estrogénique chez les femmes prenant un traitement hormonal. Les principaux symptômes sont des **mastodynies bilatérales, des douleurs pelviennes, une prise de poids avec sensation de gonflement ou des pertes vaginales « blanches ».** Une irritabilité peut également être présente.

B 1.8. Effets de la ménopause à court, moyen et long terme

- On distingue classiquement les effets de la ménopause à court ou moyen termes qui regroupent les **symptômes fonctionnels du climatère** ***(cf. supra)*** **et le SGUM,** des conséquences tissulaires survenant à moyen et long terme et qui sont représentées par l'augmentation du risque **d'ostéoporose et des maladies cardio-vasculaires** secondaire à la progression de l'athérosclérose. Ces conséquences pathologiques de la ménopause sont directement liées à la carence hormonale, notamment en oestrogènes et dont les effets se surajoutent à ceux du vieillissement. Ce sont elles qui justifient la prise en charge de la phase post-ménopausique tant dans ses aspects de dépistage, qu'éventuellement de leur prise en charge thérapeutique. Également, la plus grande fréquence des démences d'Alzheimer chez les femmes que chez les hommes a conduit à l'hypothèse d'un effet favorisant de la carence estrogénique dans la genèse de cette affection.

1.8.1. Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM)

- Il correspond depuis 2014 à la nouvelle terminologie de l'atrophie vulvo-vaginale. Il inclut l'atrophie vulvo-vaginale, l'atrophie urogénitale ou la vaginite atrophique.
- Le SGUM est défini comme un ensemble de symptômes et de signes associés à une diminution des œstrogènes et d'autres stéroïdes sexuels impliquant des modifications des petites et grandes lèvres, du clitoris, du vestibule / introïtus, du vagin, de l'urètre et de la vessie. Il s'accentue avec l'âge.
- Trois groupes de troubles composent ce syndrome :
  - **des symptômes vulvo-vaginaux :** sécheresse (78 %), brûlures et irritation (30 %) ;
  - **des symptômes sexuels :** dyspareunie (31 %) ;
  - **des symptômes urinaires :** douleurs à la miction, infections à répétition (5 à 17 %), pollakiurie, nycturie, incontinence par urgenturie (15 à 35 % chez les femmes de plus de 60 ans).
- La prévalence globale du syndrome est très diversement appréciée entre 10 % et 70 % des femmes ménopausées. Le SGUM entraîne un impact négatif sur la qualité de vie, la santé et sur la sexualité de la femme en particulier lors des rapports sexuels.
- Le diagnostic de SGUM est principalement clinique ; un seul symptôme étant suffisant pour décrire ce syndrome.

Tableau 3. PRINCIPAUX SYMPTÔMES ET SIGNES DU SGUM

Symptômes	Signes
Sècheresse génitale	Diminution des sécrétions
Baisse de la lubrification	Diminution de l'élasticité
Inconfort ou douleur aux rapports sexuels	Atrophie des petites lèvres
Saignement post-coïtal	Pâleur/érythème
Diminution de l'excitation sexuelle, orgasme et désir	Disparition des crêtes vaginales
Irritation, brûlure, prurit vulvaire ou vaginal	Fragilité des tissus, pétéchies, fissures
Douleur à la miction	Éversion ou prolapsus urétral
Urgenturie	Disparition des vestiges de l'hymen
Pollakiurie	Saillie du méat urétral
	Rétrécissement de l'introïtus
	Infections urinaires à répétition

1.8.2. L'ostéoporose post-ménopausique

- L'**ostéoporose** se définit par un état de fragilité diffuse du squelette lié à une diminution de sa masse minérale et des altérations de la microarchitecture osseuse pouvant se compliquer de fractures à l'occasion de traumatismes minimes.
- A la ménopause, la carence estrogénique entraîne des modifications de l'activité du remodelage osseux caractérisées par une hyperactivité ostéoclastique. Il en résulte une accélération de la perte osseuse qui peut conduire à un état de fragilité suffisant pour entraîner des fractures. Les fractures les plus typiques sont représentées par la fracture du poignet, le tassement des vertèbres et la fracture du col du fémur.
- Le risque d'ostéoporose va dépendre à la fois du capital osseux avec lequel la femme aborde sa ménopause (reflet de l'acquisition du « capital osseux maximum » pendant l'adolescence) et de sa vitesse de perte osseuse post-ménopausique.
- En pratique, le dépistage des femmes « à risque » est surtout basé sur la mesure du capital osseux sur 2 sites de référence (rachis lombaire et extrémité supérieure du fémur) par **ostéodensitométrie** par la technique de référence d'**absorptiomètrie biphotonique à rayons X** (DEXA) base de la définition de l'ostéoporose : tout sujet sera considéré comme étant ostéoporotique, **lorsque sa valeur de densité minérale osseuse sera inférieure à 2,5 écart-types en dessous de la moyenne de l'adulte jeune (T-score < -2,5).**

1.8.3. Les maladies cardio-vasculaires

- La pathologie cardio-vasculaire est avec l'ostéoporose un des problèmes de santé favorisés par la carence estrogénique post-ménopausique. Les données épidémiologiques ont bien établi que la survenue de la ménopause, naturelle ou chirurgicale, était associée à une perte de l'avantage que la femme possède sur l'homme vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires.
- L'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez la femme ménopausée est sous-tendue par un certain nombre de perturbations secondaires à la carence estrogénique qui peuvent être regroupées en 2 grandes catégories :
  - **des perturbations métaboliques**, qui touchent le métabolisme des lipides et des lipoprotéines, le métabolisme de l'insuline, la répartition des masses adipeuses ainsi que des perturbations de l'hémostase **(Tableau 4) ;**
  - **des altérations directes de la structure et de la réactivité de la paroi vasculaire,** la carence estrogénique diminuant la vaso-réactivité artérielle et favorisant la progression de l'athérosclérose. De plus, des modifications du système immuno- inflammatoire contribuent au développement de l'athérosclérose.

Tableau 4. PRINCIPALES MODIFICATIONS MÉTABOLIQUES ET VASCULAIRES CONSÉCUTIVES À L'INSTALLATION DE LA MÉNOPAUSE

Métabolisme des lipides et des lipoprotéines	• Augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol (et à un degré moindre du VLDL-cholestérol, de l'apoB et de la Lp(a)) • Diminution du HDL-cholestérol • Augmentation des triglycérides • Augmentation de l'oxydation des LDL
Métabolisme des hydrates de carbone	• Développement d'une résistance à l'insuline
Composition corporelle	• Redistribution abdominale des masses adipeuses (« androïde »)
Facteurs de l'hémostase	• Augmentation du fibrinogène • Augmentation du facteur VII • Augmentation du PAI-1
Facteurs vasculaires	• Tendance à une augmentation de la pression artérielle systolique • Augmentation de la rigidité artérielle • Développement de l'athérosclérose (dysfonctions endothéliales)

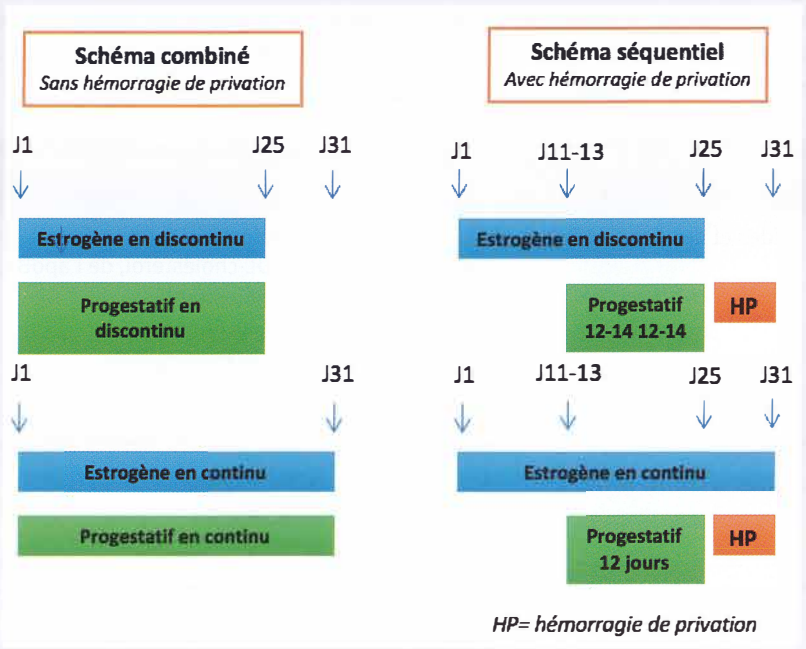
- En pratique, le **dépistage du risque cardio-vasculaire** reste basé sur la recherche des facteurs de risque classique et la prise en charge doit intégrer la notion de ménopause qui constitue un facteur de risque additionnel. Un certain nombre de facteurs de risque dits émergents et propres à la femme contribuent également à l'augmentation du risque cardio-vasculaire de la femme après la ménopause (HTA gravidique, diabète gestationnel, migraines avec aura…).

1.9. Principes du traitement hormonal de la ménopause (THM)

- **Le traitement hormonal de ménopause (THM) reste la pierre angulaire de la prise en charge médicale de la postménopause.** Il permet de corriger la symptomatologie fonctionnelle du climatère (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, troubles de l'humeur et du sommeil...) et contribue à prévenir les conséquences tissulaires à long terme de la carence estrogénique (ostéoporose, développement de l'athérosclérose).
- Il repose sur l'administration **d'estrogènes qui doivent être obligatoirement associés à un progestatif chez la femme non hystérectomisée,** en raison du risque de cancer de l'endomètre induit par les traitements estrogéniques seuls. Il est fondamentalement différent de la contraception œstro-progestative qui impose l'utilisation de stéroïdes de synthèse dont l'activité estrogénique et progestative doit être suffisamment puissante pour bloquer l'axe gonadotrope.
- Le 17ß-estradiol est l'estrogène de référence du THM, ce qui a permis de lever la plupart des contre-indications d'ordre métabolique (tabac, obésité, diabète, hypercholestérolémie) de la pilule œstro-progestative. Celui-ci peut être administré par voie orale, mais de préférence par voie parentérale (percutanée, transdermique), ce qui permet d'éviter le catabolisme digestif et l'effet de premier passage hépatique et donc de s'amender de l'augmentation du risque thrombo-embolique veineux et d'AVC associé à la voie orale des estrogènes. Les progestatifs à utiliser en raison de leur meilleur profil de risque en termes de risque thrombo-embolique veineux et surtout de cancer du sein sont la progestérone naturelle et la rétroprogestérone ou dydrogestérone.

1.9.1. *Les différents schémas thérapeutiques*

Figure 2. Les différents schémas thérapeutiques



- Les estrogènes peuvent être administrés soit de manière discontinue, 21 jours ou de préférence 25 jours par mois, soit de manière continue. Pour prévenir l'hyperplasie endométriale, la séquence progestative ne doit pas être inférieure à 12 jours par cycle de traitement. Selon le mode d'administration du progestatif, de manière séquentielle ou continue, on distingue les schémas thérapeutiques dits « avec règles », des schémas thérapeutiques dits « sans règles » **(Figure 2)**.
- L'estradiol est associé à un progestatif de manière discontinue, 25 jours par mois ou en continu sans fenêtre thérapeutique. La posologie de la progestérone ou de la dydrogestérone est habituellement de moitié dans les traitements continus par rapport à celle utilisée dans les schémas séquentiels (100 mg/j pour la progestérone ou 10 mg/j pour la dydrogestérone en combiné et 200 mg/j pour la progestérone et 20 mg/j pour la dydrogestérone pour les schémas séquentiels).
- Le choix entre schéma séquentiel ou combiné (continu ou discontinu) doit tenir compte du désir de la patiente d'avoir ou non des hémorragies de privation.

1.10. Examens complémentaires nécessaires avant utilisation d'un THM

- Avant la prescription du THM, il est important de vérifier l'absence de contre-indications cliniques. Dans tous les cas, la prescription d'un THM ne modifie pas la surveillance proposée aux femmes ménopausées avec notamment, au minimum une mammographie tous les deux ans. **Les examens complémentaires doivent donc être limités :**
  - **la mammographie** (qui devra dater de moins de 2 ans en conformité avec les recommandations du dépistage systématique de 50 à 74 ans) ;
  - **un bilan biologique minimum** comportant un dosage du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun ;
  - **l'ostéodensitométrie : l'HAS ne recommande de rembourser la DMO qu'en cas de facteurs de risque** d'ostéoporose (corticothérapie, antécédent d'aménorrhée, tabagisme, alcool, faible IMC, antécédents familiaux de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, alitement prolongé). En pratique cependant, cette recommandation ne prend pas en compte la possibilité d'une diminution du capital osseux même chez une femme qui aborderait la ménopause sans antécédent particulier (et d'autant que la valeur prédictive des facteurs de risque cliniques est à cet âge médiocre : *cf.* 1.8.2).
  - **l'échographie utéro-ovarienne** ne s'impose qu'en cas de symptôme anormal (ou bien sûr d'anomalie à l'examen clinique) : métrorragies, spottings, douleurs pelviennes/pesanteur …

1.11. Contre-indications du THM

- **Il existe un certain nombre de situations cliniques qui sont des <u>contre-indications absolues du THM</u> :** il s'agit essentiellement des **cancers gynécologiques hormono-dépendants (Tableau 5)** et des **pathologies thrombo-emboliques artérielles, coronaropathie ou AVC** (tout AVC même transitoire (AIT) doit être considéré comme une contre-indication absolue), **tout comme certaines pathologies thrombo-emboliques veineuses (Tableau 6).** Un antécédent de macro-adénome à prolactine, de méningiome, l'insuffisance hépato-cellulaire ou un état de souffrance hépatique aiguë ainsi que certaines maladies auto-immunes (LEAD) doivent également contre-indiquer le THM.
- **D'autres pathologies sont considérées comme des contre-indications relatives (Tableaux 5, 6 et 7),** nécessitant de bien évaluer la balance bénéfices/risques du traitement et une concertation étroite entre le praticien prescripteur et le(s) spécialiste(s) concerné(s) avant la mise en route éventuelle du THM.
- D'autres situations ne constituent pas à proprement parler des contre-indications du THM mais imposent **le choix de la voie d'administration non orale (estradiol en gel ou patch).** Il s'agit essentiellement de l'hypertriglycéridémie ou de l'HTA. Un antécédent de thrombophlébite veineuse profonde (TVP) ancienne et surtout si survenue dans un contexte favorisant est considérée comme une CI relative **(Tableau 6)**, mais **impose l'utilisation des estrogènes par voie non orale** (CI absolue aux estrogènes par voie orale).

Tableau 5. PATHOLOGIES GYNÉCOLOGIQUES ET CONTRE-INDICATIONS DU THM	
Contre-indications absolues	**Contre-indications relatives (prendre un avis d'expert ou RCP)**
Cancer du sein	Mastopathies évolutives, micro-calcifications groupées
Nodule mammaire non exploré	Mastoses proliférantes avec atypies cellulaires
Cancer de l'endomètre (sauf stade IA et IB)	Endométriose sévère et/ou étendue
Cancers séreux de bas grade et endométrioïdes de l'ovaire	Fibrome symptomatique

Tableau 6. PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES ET CONTRE-INDICATIONS DU THM	
Contre-indications absolues	**Contre-indications relatives (prendre un avis d'expert ou RCP)**
• Infarctus du myocarde/coronaropathies • Ischémie aigüe des membres inférieurs • Accident vasculaire cérébral (y compris AIT)	• Athérosclérose infra-clinique • Valvulopathies thrombogènes (en l'absence d'antécédent thrombotique) • Troubles du rythme auriculaire ou supra-ventriculaire équilibré • HTA mal équilibrée
• Embolie pulmonaire • Thrombophlébite veineuse sévère	• Thrombophlébite veineuse profonde (TVP) isolée et ancienne (surtout si survenue dans un contexte favorisant : immobilisation, chirurgie...). Se méfier des TVP survenues sous contraception EP orale ou au cours de la grossesse • Thrombophilie familiale de découverte biologique • Thrombose de la veine centrale de la rétine

Tableau 7. PRINCIPALES CONDITIONS CONSIDÉRÉES COMME DES CONTRE-INDICATIONS RELATIVES DEVANT CONDUIRE À UNE ÉVALUATION DE LA BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES DU THM	
Pathologies hépatiques	• Angiome hépatique (taille < 5 cm) • Hyperplasie nodulaire focale (< 3 cm) • Cirrhose biliaire primitive sans cytolyse, ni cholestase majeure (TG < 2 x N) • Hépatite chronique stabilisée
Otospongiose	• En l'absence de déficit auditif évolutif (forme stabilisée et/ou après chirurgie)
Lupus érythémateux disséminé si formes systémiques sévères avec antécédents thrombotiques et/ou anti-SAPL	• Formes cutanées • Lupus quiescent sans atteinte sévère (CNS, rein, c-v)

1.12. Balance bénéfices-risques du THM en cas de ménopause naturelle et en cas d'insuffisance ovarienne prématurée et les alternatives au THM

1.12.1. En cas de ménopause naturelle

a. Les bénéfices

- Le THM est le traitement le plus efficace des symptômes fonctionnels de la ménopause. Il réduit de l'ordre de 90 % la fréquence et l'intensité des bouffées vaso-motrices. Toutes les molécules à activité estrogénique sont efficaces quelle que soit la voie d'administration, cutanée ou orale et quel que soit le type de schéma thérapeutique (combiné ou séquentiel, continu ou discontinu). L'efficacité est dose-dépendante avec une variabilité inter-individuelle ; toutes les doses d'estrogènes, y compris les faibles doses sont efficaces sur la fréquence et l'intensité des BVM.

Il doit donc représenter l'alternative de 1ère intention à discuter chez une femme symptomatique.

- Le THM s'opposent à la perte osseuse ainsi qu'à la dégradation de la microarchitecture osseuse quelque soit la voie d'administration des estrogènes ou le type de schéma thérapeutique. Les dernières RPC émises sous l'égide du CNGOF et du GEMVi, recommandent de le proposer en 1ère intention pour prévenir l'ostéoporose chez des femmes débutant leur ménopause avec un risque majoré.

b. Impact cardio-vasculaire

- Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) n'est pas augmenté et apparaît significativement diminué lorsque le THM est utilisé moins de 10 ans après la ménopause ou avant l'âge de 60 ans. À distance de la ménopause, il existe une augmentation du risque d'IDM associé à l'initiation du THM et il n'est pas recommandé de le prescrire au-delà d'une ancienneté de 10 ans de ménopause.
- Le risque d'AVC ischémique est significativement augmenté pour les estrogènes utilisés par voie orale, tout comme avec la dose des estrogènes. Ce sur-risque existe quels que soient l'âge et l'ancienneté de ménopause en sachant qu'il reste faible en début de ménopause. L'estrogénothérapie par voie transdermique à doses faibles ou modérées associée à la progestérone naturelle ne semble pas associée au risque d'AVC ischémique.
- Les estrogènes par voie orale augmentent le risque de maladie veineuse thrombo-embolique en population générale par 1,7 par rapport au placebo. Le risque semble neutre avec l'association d'estradiol administré par voie cutanée associé à la progestérone micronisée ou la dydrogestérone.

c. Impact cognitif

- Les essais randomisés réalisés chez des femmes jeunes, ne montrent majoritairement aucun bénéfice, ni aucune dégradation des fonctions cognitives associé au THM.

d. Les risques

- ***Le risque de cancer du sein :***

  Il existe une augmentation du risque de cancer du sein avec la durée du THM et selon le type de THM. Le risque est plus faible avec les estrogènes seuls que avec le traitement combiné, il est plus important avec les progestatifs de synthèse qu'avec la progestérone naturelle ou la dydrogesterone. Le THM agit avec un effet promoteur (et non initiateur) vraisemblablement sur des lésions préexistantes, hormonodépendantes. La mortalité liée à un cancer du sein survenant chez une femme traitée est plus faible que chez les femmes non traitées avec des formes plus différenciées, de plus faible grade et habituellement avec peu d'envahissement à distance.

- ***Le risque de cancer de l'endomètre :***

  Toutes les études montrent une augmentation du risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre, avec les estrogènes seuls de manière proportionnelle à la durée du traitement. L'association d'un progestatif annihile ce risque à condition qu'il soit donné au minimum 12 jours par mois. Les schémas combinés apparaissent associés à une meilleure protection que les schémas séquentiels avec la durée du THM. Ce risque serait un peu plus marqué avec la progestérone naturelle qu'avec les progestatifs de synthèse après 5 ans de traitement et chez les femmes obèses.

- ***Le risque de cancer de l'ovaire :***

  Le risque absolu de cancer de l'ovaire est 10 fois plus faible après 50 ans que celui de cancer du sein, mais grevé d'une forte mortalité, en raison souvent d'un diagnostic tardif. Il existe un faible sur-risque de cancer de l'ovaire associé au THM dans une méta-analyse de 52 études (RR = 1,14 (IC à 95 % 1,10-1,19).

- ***Le risque de cancers digestifs :***

  Il existe une diminution du cancer colo-rectal chez les femmes recevant un THM dans les méta-analyses d'études d'observation comme dans l'essai randomisé WHI. La diminution du risque est de l'ordre de 15 à 20 % par rapport aux femmes non traitées. Quelques données indiquent que le THM auraient également un effet favorable sur le risque des cancers de l'œsophage, du pancréas et du foie.

e. La mortalité

- Toutes les méta-analyses d'études d'observation et incluant les essais randomisés confirment une diminution de la mortalité globale associée au THM pour les femmes âgées de moins de 60 ans (NP2). Cette diminution apparaît liée à la moindre mortalité cardio-vasculaire des femmes lorsque le THM a été instauré moins de 10 ans après la survenue de la ménopause.

Au total, la balance bénéfices/risques du THM est toujours considérée comme positive chez une femme symptomatique et/ou à risque d'ostéoporose, sans facteurs de risque cardio-vasculaires ou de cancer du sein élevés, dans les 10 premières années de la ménopause ou avant 60 ans.

Réévaluation du THM par la HAS le 16 Juillet 2014

- La HAS propose un maintien du remboursement mais recommande des doses minimales et une durée limitée.
- La HAS maintient le service médical rendu (SMR) important des traitements hormonaux des symptômes de la ménopause (THM) lorsqu'ils sont gênants **au point d'altérer la qualité de vie des femmes**. La HAS rappelle que les risques connus de ces traitements se confirment et recommande un traitement **aux doses les plus ajustées et le plus court possible, réévalué au moins chaque année.**

1.12.2. *En cas d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP)*

- Toutes les études montrent une augmentation significative de l'incidence tout comme de la mortalité cardio-vasculaire mais également de l'ostéoporose et des dégénérescences cognitives chez les femmes présentant un IOP ne recevant pas un traitement hormonal qui sera alors dit substitutif (THS). Ces risques sont particulièrement nets lorsque l'IOP survient avant 40 ans et atténués en cas de ménopause (dite anticipée) survenant entre 40 et 45 ans.
- En cas d'IOP, la règle est la mise en route d'un THS permettant d'annuler ces risques de santé. Aucun sur-risque du THS n'a été identifié dans cette situation d'IOP avec un risque, notamment de cancer du sein équivalent à celui des femmes de même âge toujours réglées. La règle est de poursuivre le THS (quel que soit l'âge auquel il a été débuté) jusqu'à l'âge théorique de la ménopause physiologique (50-51 ans).

Au total, la balance bénéfices/risques du THS est toujours positive en cas d'IOP en annulant les risques cardio-vasculaires et osseux induits par la carence estrogénique précoce.

1.12.3. *Les alternatives au THM*

- De manière générale, leur efficacité sur les bouffées vaso-motrices (BVM) est plus faible que celle du THM ; dans les essais randomisés, la différence avec le placebo est faible (de l'ordre de 10 à 40 % selon les molécules et les doses). L'effet placebo permet une réduction, en moyenne de 25 à 58 %, de fréquence des BVM.
- En dehors de la béta-alanine, aucune des interventions citées dans le **Tableau 8** ne disposent d'une AMM pour le traitement des BVM. Leur usage est limité par le niveau des effets indésirables. Les plus efficaces sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline avec des posologies journalières efficace inférieures en moyenne à celles utilisés dans le traitement des troubles dépressifs.

Tableau 8. ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES POUR LES BVM

Molécules	Effet pharmacologique principal
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline • Venlafaxine • Paroxetine	Anti-dépresseurs
Clonidine	Alpha-bloquant Traitement de l'HTA
Gabapentine	Traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques périphériques

- Différents compléments alimentaires à base de phyto-estrogènes ou d'extraits de pollen n'ont pas une efficacité démontrée dans les essais randomisés contre placebo. Compte tenu du mécanisme d'action des phyto-estrogènes via le récepteur des estrogènes, ils sont contre-indiqués pour toutes les pathologies estrogéno-dépendantes, notamment le cancer du sein.
- Pour les alternatives non pharmacologiques, l'acupuncture, le yoga ou l'hypnose permettraient de réduire la fréquence et l'intensité des BVM. C'est également le cas des thérapies comportementales et en pleine conscience pour la sévérité des BVM mais peu sur leur fréquence.

1.13. Savoir informer des mesures éducatives et hygiéno-diététiques de la femme ménopausée

- L'amélioration de l'hygiène de vie et de la nutrition, l'éviction de facteurs de risque (tabac, alcool), ou l'activité physique, pourraient contribuer à limiter l'impact à long terme de la carence estrogénique sur le développement de nombreuses pathologies.
- De manière générale, il est conseillé d'augmenter les dépenses énergétiques grâce à l'activité physique et de modérer l'apport énergétiques (glucidique et lipidique). Les bénéfices de ces modifications concernent avant tout le risque métabolique et cardio-vasculaire, au travers du contrôle pondéral et peu le risque d'ostéoporose qui en début de ménopause est avant tout sous la dépendance de la carence estrogénique. Il est nécessaire d'avoir des apports suffisants diversifiés en protéines (pour s'opposer à la diminution de la masse maigre), un apport suffisant en calcium, en privilégiant le calcium alimentaire (les produits laitiers) et un apport suffisant en vitamine D (essentiellement sous l'effet de l'exposition solaire). En cas de défaut d'exposition, une supplémentation d'apport de l'ordre de 800 UI à 1200 UI de vitamine D3 peut être conseillée, en particulier en cas d'ostéoporose.
- L'activité physique est bénéfique sur le risque cardio-vasculaire, le risque de cancers (sein, endomètre, colon), les troubles cognitifs, les troubles du sommeil, le maintien d'un IMC normal, l'image de soi, doit être adaptée aux préférences de chaque patiente. Au mieux, il est conseillé d'associer des exercices en charge avec impact (par exemple marche active à raison de 3 à 4 séances de 30-45 minutes par semaine) à des exercices de renforcement musculaire.

A 1.14. Savoir que toute métrorragie chez une femme ménopausée doit être explorée afin d'éliminer un cancer endométrial

Tout saignement utérin anormal (SUA) survenant chez une femme ménopausée doit faire éliminer un cancer endométrial.

- L'interrogatoire vise à rechercher les facteurs de risque du cancer de l'endomètre (obésité, HTA, diabète de type 2, prise d'un THM, traitement par tamoxifène, antécédents familiaux) et l'examen doit permettre d'éliminer une cause vaginale ou cervicale. En l'absence de cause évidente, **l'échographie pelvienne endovaginale permettant notamment la visualisation et la mesure de l'épaisseur de l'endomètre est l'examen de 1ère intention.** Une biopsie de l'endomètre par pipelle de Cormier peut y être associée en sachant qu'elle n'est de valeur qu'en cas de positivité. **L'hystéroscopie diagnostique est l'examen de choix pour explorer les saignements.** Lors d'un épisode unique de saignement utérin anormal, **en cas de saignements utérins anormaux récidivants ou lorsque l'épaisseur de l'endomètre est supérieure à 4 mm, des explorations utérines complémentaires (hystéroscopie et histologie) sont nécessaires.**

A

2. Andropause ou déficit androgénique lié à l'âge

2.1. Définition de l'andropause ou du déficit androgénique lié à l'âge

- Le déficit androgénique lié à l'âge (DALA) se substitue au terme andropause pour définir le **vieillissement de la fonction endocrine du testicule marqué par la diminution progressive des concentrations de testostérone,** responsable d'une altération de la qualité de vie et d'un impact sur la fonction de plusieurs organes. Il s'agit d'un phénomène inconstant, d'importance et de fréquence variable qui ne peut représenter l'image masculine en miroir de la ménopause.

B

2.2. Évolution de la fonction testiculaire avec l'âge

- Le déficit testiculaire lié à l'âge est marqué globalement par une réduction du nombre de cellules de Leydig et de Sertoli, une sclérose artériolaire, une fibrose de l'albuginée et une réduction du volume du parenchyme testiculaire. Il en résulte une diminution de la stéroïdogenèse leydigienne marquée par une réduction de la production de testostérone. Elle répond à des mécanismes physiopathologiques composites associant réduction du nombre des cellules de Leydig, réduction de la capacité sécrétoire de la stimulation de Leydig à l'augmentation progressive des taux de LH (elle-même conséquence de la levée du rétrocontrôle négatif par la diminution de la testostérone) et réduction de la sécrétion gonadotrope (réduction en fréquence et intensités des pics de LH) d'origine hypothalamique. Ces modifications physiologiques ne sont pas systématiques et d'intensité très variable selon les hommes.

2.3. Éléments cliniques positifs et/ou biologiques qui permettent de poser le diagnostic d'andropause

Les troubles de la sexualité avec diminution des érections nocturnes ou matinales est un signe d'appel essentiel évoquant DALA chez l'homme âgé.

- L'érection est généralement plus longue à obtenir malgré des stimuli toujours plus importants. La détumescence est également plus rapide et la phase réfractaire s'allonge. Une baisse de la libido et une réduction de la fréquence des rapports sexuels sont souvent présentes. Il peut être également signalé une réduction du volume et faiblesse de l'expulsion du sperme. D'autres symptômes aspécifiques peuvent également être retrouvés avec asthénie, perte de l'élan vital, tendance dépressive, troubles de l'attention d'installation insidieuse ou troubles vasomoteurs. Les signes cliniques n'ont également pas de spécificité pour affirmer un DALA. Un déficit de la masse musculaire (jusqu'à la sarcopénie) avec répartition abdominale de la masse graisseuse, une diminution de la pilosité (diminution de la fréquence des rasages), une atrophie cutanée ou une gynécomastie peuvent être retrouvés.
- Compte tenu des variations physiologiques du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique inhérentes à l'âge, il est difficile de définir le DALA. Ce seuil est de 2.8 ng/ml pour la testostérone totale et de 0,7-0,8 ng/ml pour la testostérone biodisponible. Un dosage complémentaire de la LH, en particulier en présence d'une augmentation de plus 10 UI/l est un élément confirmatif, en faveur de son caractère primaire mais inconstant du fait des altérations associées de la sécrétion gonadotrope avec l'âge.

2.4. Principaux diagnostics différentiels des déficits androgéniques liés à l'âge

- Devant une diminution de la testostérone et particulièrement en cas de diminution importante de la testostéronémie < 2 ng/ml, chez l'homme âgé associée à des signes d'hypogonadisme, il est nécessaire de distinguer l'insuffisance testiculaire primitive d'un hypogonadisme hypogonadotrophique. En cas d'insuffisance testiculaire primitive, il existe une atteinte préférentielle de la fonction exocrine avec augmentation des taux de FSH. Si les gonadotrophines ne sont pas majorées ou basses, un déficit central doit être évoqué avec dosage de la prolactine et évaluation des autres fonctions antéhypophysaires pour ne pas méconnaître un panhypopituitarisme. Une évaluation morphologique par IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est alors à réaliser pour rechercher un processus infiltratif ou tumoral.

2.5. Effets à court, moyen et long terme d'un déficit androgénique lié à l'âge non traité

- Les conséquences cliniques du DALA sont comparables à celles de l'hypogonadisme masculin. Les troubles de la libido, la dysfonction érectile sont les effets à court terme les plus fréquents. À plus ou moins long terme, les conséquences de la diminution de la testostérone concernent la diminution du capital osseux avec ostéoporose et augmentation du risque fracturaire ainsi que l'augmentation du risque cardio-vasculaire favorisée par l'augmentation de l'adiposité viscérale abdominale et la modification athérogène du profil lipidique.

Principales situations de départ en lien avec l'item 124 : « Ménopause, insuffisance ovarienne prématurée, andropause, déficit androgénique lié à l'âge »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec le diagnostic de périménopause, ménopause et le syndrome climatérique	
94. Troubles du cycle menstruel 112. Saignement génital anormal 24. Bouffées de chaleur 25. Hypersudation 67. Douleurs articulaires 135. Trouble du sommeil 123. Humeur triste, douleur morale 21. Asthénie 63. Troubles sexuels	En faveur de la périménopause à âge compatible et après avoir éliminé les autres étiologies de troubles menstruels. Symptômes du syndrome climatérique secondaires à la carence œstrogénique.
178. Demande/ Prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique	Dans la grande majorité des cas, le diagnostic de ménopause est clinique et ne nécessite aucun examen complémentaire.
En lien avec le diagnostic d'insuffisance ovarienne prématurée	
33. Difficultés à procréer	L'IOP est une cause fréquente d'infertilité.
En lien avec le suivi des conséquences de la ménopause	
278. Consultation de suivi d'une femme ménopausée 57. Prise de poids 320. Prevention des maladies cardiovasculaires 195. Analyse d'un bilan lipidique 306. Depistage et prévention de l'ostéoporose 131. Trouble de la mémoire, déclin cognitif	Le suivi de la femme ménopausée doit évaluer un certain nombre de paramètres : évaluation et prévention des risques cardiovasculaire, osseux, oncologiques et des troubles cognitifs.
En lien avec les conséquences de l'andropause	
63. Troubles sexuels et troubles de l'érection	L'andropause est une cause de dysfonction éréctile.

FICHE DE SYNTHÈSE

• Définition et diagnostic :

- La ménopause se définit comme un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne.
- Le diagnostic est clinique et rétrospectif basé sur une période d'aménorrhée consécutive de 12 mois sans cause physiologique ou pathologique évidente chez une femme de plus de 45 ans. Lorsqu'un bilan est nécessaire, il retrouve une FSH > 30 UI/ml et associée à des concentrations d'estradiol < 10-20 pg/ml.
- Lorsque l'aménorrhée associée à la perte de l'activité folliculaire ovarienne survient avant l'âge de 40 ans on parle alors d'insuffisance ovarienne prématurée qui peut être d'origine iatrogène (chimiothérapie) ou spontanée. Dans ce cadre il est recherché une étiologie génétique ou auto-immune
- La périménopause précède l'installation de la ménopause et est souvent marquée par une variabilité de l'activité ovarienne et par conséquences une alternance de signes d'hypoœstrogénie (syndrome climatérique) et signes d'hyperœstrogénie : mastodynies, ménorragies, ballonements abdominal.

• Conséquences de la ménopause :

- Le syndrome climatérique associe plusieurs symptômes présents chez 80 % des femmes à la ménopause : bouffées vasomotrices, sueurs nocturnes, douleurs articulaires, syndrome génito-urinaire de la ménopause.
- Les principales conséquences de la carence hormonale sont la déminéralisation osseuse et l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire.

• Prise en charge :

- Le traitement hormonal de la ménopause est le traitement le plus efficace pour traiter le syndrome climatérique et la perte osseuse post ménopausique, sa principale contre-indication est un antécédent de cancer du sein.
- Un saignement d'origine utérine après la ménopause doit toujours être exploré de manière histologique avec la réalisation d'une hystéroscopie diagnostique pour éliminer un cancer de l'endomètre.

• Diagnostic du déficit androgénique lié à l'âge :

- Les troubles de la sexualité avec diminution des érections nocturnes ou matinales est un signe d'appel essentiel évoquant DALA chez l'homme âgé.

CHAPITRE 16

Troubles de la miction

et incontinence urinaire de l'adulte et de la femme âgée appliqué à la Gynécologie médicale

Pr Anne Gompel
Service de Gynécologie médicale endocrinienne, Hôpital Port-Royal Cochin

OBJECTIFS : N°125. TROUBLES DE LA MICTION ET INCONTINENCE URINAIRE DE L'ADULTE ET DE LA FEMME ÂGÉE APPLIQUÉ À LA GYNÉCOLOGIE MÉDICALE

- Devant un trouble de la miction ou une incontinence urinaire de l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Connaître les signes d'alerte devant faire rechercher une cause grave d'incontinence.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic positif	Définition des symptômes du bas appareil urinaire SBAU (= LUTS anglosaxon) (examen clinique, démarche diagnostique)	Définition et description clinique des SBAU des 3 phases du cycle mictionnel (remplissage - vidange - post vidange)
A	Définition	Définitions incontinence urinaire	
B	Définition	Définitions les types d'incontinence (homme et femme)	Tous les Types de l'ICI 2017 focus sur IUE IUU IUF et/ou par rétention chronique y compris IU par regorgement
B	Diagnostic positif	Diagnostic positif d'une incontinence urinaire d'effort (IUE) et d'une incontinence urinaire sur urgenturies (IUU)/quantification/retentissement	Interrogatoire /le stress test et le test de remplissage vésical/questionnaire de Sandvick USP pad test / principe des questionnaires de QDV
B	Prévalence, épidémiologie	Prévalence avec l'âge de l'IUE, de l'IUU et de l'incontinence urinaire mixte (IUM) - facteurs de risque homme - femme - sujet âgé (DIAPPERS)	Augmentation avec l'âge fréquence H et F modification du type avec l'age/ Facteurs de risques démontrés et surtout facteurs de risque modifiables
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les mécanismes physiopathologiques de l'incontinence urinaire d'effort, de l'urgence mictionnelle	Insuffisance sphinctérienne/ hypermobilité (femme) - Insuffisance sphinctérienne de l'homme/ Mécanismes en cause dans l'IUU : obstruction/IUU neurogène/IUU idiopathique
B	Diagnostic	Connaître les signes d'alerte devant faire rechercher une cause grave d'incontinence	Infection/Corps étranger / tumeurs / maladie neurologique
A	Diagnostic	Bilan de première ligne d'une IU (après diagnostic quantification et retentissement)	ECBU - Cytodiagnostic urinaire - Débimetrie mesure de résidu
B	Examens complémentaires	Indication et apport des examens d'imagerie devant des troubles mictionnels, dysurie, incontinence urinaire	

B	Diagnostic	Bilan étiologique et principes thérapeutiques d'une Nycturie	(la pollakiurie est traitée dans l'IUU qui est une forme de syndrome d'hyperactivité)
A	Étiologies	Principales étiologies de la dysurie de l'homme et de la femme	item ajouté
B	Prise en charge	Principe de traitement des principales étiologies de dysurie chez l'homme et chez la femme	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A 1. Définitions

1. **La miction normale** permet de vider complètement la vessie. Elle est entièrement contrôlée, volontaire, indolore et prédomine dans la journée. Sa fréquence dépend des apports hydriques mais survient environ toutes les 3 - 4 h dans la journée. Elle dépend du fonctionnement du détrusor et des sphincters (lisse et strié) et de leur bonne coordination. Le système parasympathique médullaire activé contrôle la contraction du détrusor et les systèmes sympathiques inhibent le relâchement des sphincters.
2. **Définitions et description clinique des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) des 3 phases du cycle mictionnel :**

– **Phase de remplissage :**
  - pollakiurie diurne : augmentation de la fréquence mictionnelle pendant la journée ;
  - nycturie : besoin d'uriner réveillant le patient ;
  - énurésie : miction involontaire, énurésie nocturne : miction involontaire pendant le sommeil (qui ne seront pas traités dans ce chapitre) ;
  - urgenturie : envie soudaine, impérieuse et irrépressible d'uriner ;
  - **l'incontinence urinaire** (IU) est la perte involontaire d'urine par l'urètre non précédée de sensation de vessie pleine. On distingue :
    - l'IU d'effort (IUE) : survenant lors d'un effort physique (course, tennis…) ou lors de la toux, d'éternuements, rire, non précédée de la sensation de besoin, liée à une insuffisance sphinctérienne, une cervico-cystoptose et ou hypermobilité urétrale ;
    - l'IU par urgenturie par hyperactivité du détrusor/vésicale (urgenturie + pollakiurie) ;
    - l'IU mixte (effort + urgenturie) ;
    - l'IU permanente.

– **Phase de vidange :**
  - anomalie du jet ;
  - dysurie, miction avec poussée abdominale.

– **Phase post mictionnelle :**
  - sensation de vidange incomplète ;
  - perte d'urine suivant la fin de la miction.

B

2. Interrogatoire

- **Il fait le diagnostic du type d'IU et fait préciser le mode de survenue des troubles mictionnels et les signes associés :**
  - s'agit-il d'un IUE et pour quel type d'effort ?
  - s'agit-il d'une urgenturie : impossibilité de retenir ses urines longtemps quand la vessie est pleine, urgence à la vider ?
  - s'agit-il d'une IU mixte ?
- **L'interrogatoire recherche :**
  - **les facteurs de risque ou favorisants :**

    Il précise l'histoire gynécologique et médicale générale et en particulier le déroulé des **accouchements** (traumatismes périnéaux, accouchement par le siège), la parité (le risque d'IU augmentant avec la parité), le poids de naissance des enfants (poids > 4 kg est un facteur de risque), la rééducation du post-partum, la **constipation** (poussées abdominales), les bronchopathies chroniques (**toux** fréquentes), l'**obésité**, les traitements subis comme une radiothérapie ou des interventions chirurgicales pelviennes (notamment hystérectomie), la prise d'anticholinergiques ou de dérivés morphiniques (mictions par regorgements), de diurétiques, le métier (port de charges lourdes). L'existence de pathologie neurologique (SEP, Parkinson, traumatisme médullaire ou pelvien, diabète) et une exposition à des facteurs de risque de tumeur vésicale : tabac, exposition professionnelle (amines aromatiques) ;
  - **le degré de gêne fonctionnelle,** la nécessité de se garnir, et l'impact sur la qualité de vie (voir scores de qualité de vie). Il existe un score qui fait préciser et permet de coter les symptômes mictionnels. Il s'agit du score USP ; (https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/scores/USP.pdf). Un calendrier mictionnel pourra être éventuellement ultérieurement rapporté en notant la fréquence des mictions diurnes et nocturnes.
  - **préciser les signes associés :**
    - cystalgies/cystites : douleur siégeant au niveau de la vessie. La douleur augmente habituellement au fur et à mesure du remplissage vésical et peut persister après la miction et est souvent associée à l'hyperactivité vésicale ;
    - urétrites/urétralgies : douleurs siégeant au niveau de l'urètre, symptôme fréquent après la ménopause et lié à l'atrophie vulvo-vaginale ;
    - **brûlures/douleurs mictionnelles** et pollakiurie, IU ou urgenturie et parfois **hématurie** macroscopique évoquent une infection urinaire, **incontinence anale** associée.

A

  - Ces trois contextes cliniques font pratiquer un ECBU.
    - Un **prolapsus** peut être évoqué par une sensation de pesanteur pelvienne ou l'extériorisation d'une « boule » signalée par la patiente.

B

3. L'examen clinique

- L'examen clinique associe les **touchers pelviens** pour :

a. rechercher une compression locale, un corps étranger, une endométriose (dysurie et autres signes cliniques, voir chapitre correspondant) ;

b. évaluer les muscles du plancher pelvien en demandant à la patiente de les contracter dans le contexte d'une IU ;

c. repérer l'existence d'un **prolapsus** en cotant son degré (de 0-3 : 1 prolapsus intravaginal, 2 affleurant la vulve, 3 extériorisé) et en recherchant les trois composantes (à l'aide d'un speculum à valve, vésicale = cystocèle, utérine = hystéroptose ou rectale= rectocèle). Le refoulement du prolapsus démasque potentiellement l'IU ;

d. pratiquer les manœuvres qui permettent de mettre en évidence l'instabilité vésicale et prédire le succès des bandelettes sous urétrales (manœuvre de Bonney) ;

e. rechercher une **anomalie neurologique** : sensibilité périnéale, réflexes sphinctériens.

A 4. Les examens complémentaires

- **Plusieurs examens complémentaires peuvent être proposés :**

  a. une **bandelette urinaire** peut-être prescrite en consultation ;

  b. l'ECBU est systématique devant des signes cliniques évoquant une infection urinaire : brûlures mictionnelles, cystites, urétrites, hématurie, urgenturie, dysurie ;

  c. une cytologie urinaire si suspicion de tumeur vésicale ;

  d. une échographie pelvienne est prescrite en cas d'anomalie à l'examen clinique, pour éliminer une compression pelvienne, une endométriose ou en cas de miction par regorgement et peut aussi servir à évaluer le résidu post-mictionnel ;

  e. les explorations urodynamiques sont prescrites par l'urologue ou le gynécologue chirurgien en cas d'indication opératoire mais ne sont pas prescrites en cas d'IU avant la première ligne de traitement médical/rééducation.

B 5. Épidémiologie

- **L'incontinence urinaire** est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Dans la population féminine, la prévalence de l'IU varie selon les études de 10 à 57 %. Cette prévalence augmente avec l'âge. Elle survient surtout après la ménopause, favorisée par l'hypœstrogénie et l'atrophie vulvo-vaginale qui en découlent. Elle peut être transitoire pendant une grossesse ou dans le post-partum mais sa survenue dans ce contexte augmente le risque de réapparition à un âge plus tardif.

B 6. Les étiologies

- **Plusieurs étiologies sont possible :**

  a. **ménopause** : l'IU est alors volontiers associée à une dyspareunie et parfois à des cystites et/ou urétrites souvent abactériennes, occasionnellement à une dysurie avec sténose urétrale.

  Elle peut aussi survenir au décours des accouchements, ou dans un contexte de maladies du tissu conjonctif (ex. : syndrome d'Ehlers Danlos) ;

  b. les diagnostics différentiels de l'IU sont la miction par regorgement sur globe vésical chronique ou une fistule vésico-vaginale (perte d'urine par le vagin) favorisées par les antécédents de dystocies ;

  c. une pollakiurie peut être favorisée par une cause liée à une compression vésicale, notamment myome utérin, tumeur pelvienne ou abdominale et sera différenciée de la **polyurie** (augmentation du volume des urines) ;

  A **d.** une dysurie peut être associée à une endométriose, un obstacle local (corps étranger vaginal, urétral, rectal, lithiase enclavée dans l'urètre, tumeur pelvienne) et pourra être associée à un retentissement sur le haut appareil nécessitant la pratique d'une **créatinine** et d'une imagerie pour rechercher une dilatation pyélocalicielle.

- Il faut aussi reconnaître les vessies neurogènes liées à différentes pathologies neurologiques : centrales (SEP, traumatisme médullaire, Parkinson) ou périphériques (diabète, syndrome de la queue de cheval, éthylisme chronique).

A 7. Prise en charge

- En premier recours, il faut savoir éliminer les causes ou pathologies qui nécessiteraient d'adresser la femme à un urologue ou à un gynécologue chirurgien : **déficit neurologique,** histoire très ancienne d'IU, infections récidivantes de l'appareil urinaire, **prolapsus** extériorisé, résidu post-mictionnel important, argument en faveur d'un obstacle urétral : impossibilité de cathétériser l'urètre, échec du traitement médical de première intention, douleur persistante, **hématurie** sans infection.

- Le premier recours comporte la prescription de **rééducation périnéale** qui doit être poursuivie ensuite sans arrêt, les estrogènes vaginaux pour les femmes ménopausées (indispensables), avec les anticholinergiques pour l'urgenturie, les boissons abondantes en cas de cystites/urétrites et d'infections urinaires.
- En cas d'échec, après au moins 6 mois de rééducation périnéale associée aux traitements locaux, une exploration urodynamique sera prescrite et un avis spécialisé demandé.

Principales situations de départ en lien avec l'item 125 : « Troubles de la miction et incontinence urinaire de l'adulte et de la femme âgée appliqué à la Gynécologie médicale »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec la définition	
103. Incontinence urinaire	Objet du chapitre
En lien avec le diagnostic	
7. Incontinence anale	Peut être associée à l'IU.
61. Syndrome polyuro-polydypsique	Diagnostic différentiel entre pollakiurie et polyurie.
95. Découverte d'une anomalie au TR	Peut être associée à dysurie.
96. Brûlures mictionnelles	Peuvent être associées à IU ou dysurie.
97. Rétention aiguë d'urine	Diagnostic différentiel d'une IU : miction par regorgement d'un globe vésical. À éliminer par examen clinique.
En lien avec les étiologies	
1. Constipation	Favorise IU, peut témoigner d'une compression abdomino-pelvienne associée aux troubles urinaires.
102. Hématurie	Hématurie, signe associé à infection urinaire, Si associée à dysurie sans infection(adresser à consultation spécialisée).
106. Masse pelvienne	Responsable de dysurie, de rétention d'urine, d'hyperactivité vésicale.
121. Déficit neurologique sensitif ou moteur	Causes neurologiques d'IU.
175. Traumatisme rachidien	Cause d'IU ou de rétention d'urine.
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale	Cause de dysurie ou de rétention d'urines.
En lien avec les données paracliniques	
182. Analyse de la bandelette urinaire	Si signes en faveur d'une infection urinaire dans le contexte d'IU et amenant à demander un ECBU.
189. Analyse d'un ECBU	À demander devant dysurie, IU, brûlures mictionnelles , cystite, urétrite.
230. Rédaction d'un examen d'imagerie	Recherche de résidu post mictionnel, de pathologie pelvienne (endométriose, tumeur).
En lien avec la prise en charge	
247. Prescription d'une rééducation	Rééducation périnéale si IU.
255. Prescrire un anti-infectieux	Si infection urinaire.
278. Suivi d'une femme ménopausée	Recherche systématique d'IU.
294. Suivi en gynécologie	Dépister anomalies urinaires.
297 Suivi en cancérologie	Dépister anomalies urinaires pouvant révéler une compression pelvienne.
En lien avec la prévention	
314. Prévention des risques liés au tabac	Pour prévenir tumeurs vésicales.
315. Prévention des risques professionnels	Amines aromatiques, tumeur de vessie.

NB. Pour plus de détails et les explorations urologiques se rapporter au Référentiel du Collège d'Urologie.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. L'incontinence urinaire est très fréquente, invalidante et doit être recherchée systématiquement lors des consultations notamment gynécologiques et tout particulièrement chez les femmes ménopausées et au cours de la grossesse, les femmes n'en parlant pas forcément.
2. Il est important de déterminer le type d'incontinence.
3. Savoir éliminer une cause organique à traiter devant une dysurie.
4. Savoir demander un ECBU si nécessaire.
5. Savoir diagnostiquer une rétention d'urine et une miction par regorgement.
6. Savoir évoquer un trouble urinaire d'origine neurogène.

CHAPITRE 17

Infections sexuellement transmissibles : gonococcies, chlamydioses, syphilis, papillomavirus humains, trichomonose

Dr Geoffroy Robin[1], Dr Charlotte Sonigo[2], Pr Sophie Catteau-Jonard[3]
1. Service d'Assistance Médicale à la Procréation et Préservation de la Fertilité, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille
2. Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la Fertilité, Hôpital Antoine Béclère, Clamart
3. Service de Gynécologie Médicale, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille

OBJECTIFS : N°162. INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES : GONOCOCCIES, CHLAMYDIOSES, SYPHILIS, PAPILLOMAVIRUS HUMAINS, TRICHOMONOSE

- Diagnostiquer et traiter une gonococcie, une chlamydiose, une syphilis récente et tardive, une infection génitale à HPV, une trichomonose.
- Connaître les principes de la prévention et du dépistage des IST, notamment chez les partenaires.
- Connaître les principes de prévention et dépistage des infections à HPV, frottis et vaccination.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Étiologies	Connaître les causes des IST selon leur expression clinique	
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître la fréquence des différentes IST et leurs facteurs de risque	
A	Prise en charge	Connaître les mesures préventives des IST	Préservatif, vaccination
A	Prise en charge	Connaître les principes de prise en charge du ou des partenaires	
A	Étiologies	Connaître les causes des ulcérations génitales infectieuses ou non infectieuses	
A	Contenu multimédia	Herpès génital	
A	Contenu multimédia	Syphilis primaire (chancre)	
A	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques de l'urétrite masculine	Prostatite, orchiépididymite
B	Étiologies	Connaître les causes des urétrites chez l'homme	
A	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques d'une infection génitale basse chez la femme	
B	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques d'une infection génitale haute chez la femme (salpingite, endométrite)	
A	Étiologies	Connaître les causes d'infections génitales basses chez la femme	

B	Étiologies	Connaître les causes d'infections génitales hautes chez la femme	
B	Diagnostic positif	Connaître les manifestations extra génitales des IST	
A	Examens complémentaires	Connaître les examens complémentaires à réaliser en cas d'IST : ulcérations génitales, urétrites, orchites, infections basses de la femme, infections hautes de la femme, localisation extragénitales	
B	Prise en charge	Connaître les mesures générales de prise en charge des IST (médicamenteux et non médicamenteux)	
B	Examens complémentaires	Connaître les explorations à réaliser en cas d'infection génitale haute chez la femme	
A	Prise en charge	Connaître les modalités du traitement probabiliste des IST	
A	Prise en charge	Connaître les modalités de dépistage des infections à HPV	Prévention
A	Prise en charge	Savoir choisir les antibiotiques après documentation microbiologique de l'IST	
B	Prise en charge	Connaître les modalités thérapeutiques des infections génitales hautes de la femme	
A	Prise en charge	Connaître les modalités de prévention des IST	Prévention (vaccination comprise)
A	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques d'une syphilis précoce	
B	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques d'une syphilis tardive	
B	Diagnostic positif	Connaître les différentes présentations cliniques de la syphilis secondaire (formes neurologiques notamment)	
B	Contenu multimédia	Photographie d'une éruption au stade de syphilis secondaire	PUE6-158-3
A	Examens complémentaires	Connaître les tests sérologiques au cours de la syphilis	
A	Prise en charge	Savoir traiter la syphilis primaire	
B	Prise en charge	Savoir traiter la syphilis secondaire	
A	Diagnostic positif	Connaître les manifestations cliniques liées au HPV	
B	Prise en charge	Connaître les modalités de traitement des infections liées au HPV	
B	Étiologies	Connaître les étiologies parasitaires des IST	Trichomonose, Pthirose
B	Diagnostic positif	Connaître les examens complémentaires à réaliser pour le diagnostic d'une trichomonose, d'une infection à C Trachomatis et N Gonorrhae	Prélèvement à acheminer rapidement au laboratoire si examen direct
B	Prise en charge	Connaître les modalités du traitement d'une trichomonose, d'une infection à C Trachomatis et N Gonorrhae	Molécules, patient et partenaire(s) simultanément

A	Suivi et/ou pronostic	Principales conséquences à long terme des IGH chez la femme	
B	Diagnostic positif	Reconnaître les particularités des IST en fonction de l'âge	Étiologies chez la femme ménopausée et chez la jeune fille
B	Contenu multimédia	Condylome	Photographie de condylomes

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A

1. Généralités sur les infections sexuellement transmissibles

- Les infections sexuellement transmissibles (IST) regroupent l'ensemble des infections transmises par voie sexuelle. Elles peuvent être responsables d'atteinte génitales ou extra-génitales.
- **Les principaux agents pathogènes impliqués sont :**
  - des virus : HIV 1 et 2, VHB (virus de l'hépatite B), VHC (virus de l'hépatite C), papillomavirus (HPV) oncogènes et non oncogènes, HTLV 1 et 2, Herpès simplex virus (HSV) et probablement le SARS-COV2 (coronavirus responsable de la COVID-19) ;
  - des bactéries : *treponema pallidum* (Syphilis), *neisseria gonorrhae*, *chlamydia trachomatis*, mycoplasmes ;
  - des parasites : *trichomonas vaginalis.*
- Les hépatites B et C (item 167) ainsi que les infections à HSV (item 168) **(Figure 1)** et au HIV (item 169) seront traitées dans d'autres référentiels que celui de Gynécologie Médicale.
- Le *candida albicans* (champignon) et le *gardnerella vaginalis* (bactérie) ne sont pas des infections sexuellement transmissibles à proprement parler. Ces agents pathogènes peuvent induire respectivement une candidose vulvo-vaginale ou une vaginose bactérienne qui sont des diagnostics différentiels de certaines IST pouvant donner une infection génitale basse.

B
- **Les facteurs de risque communs à la majorité des IST sont :**
  - le bas niveau socio-économique ;
  - les partenaires multiples ;
  - un âge jeune ;
  - un antécédent personnel d'IST ;
  - les rapports sexuels à un âge précoce selon certains auteurs.

A
- **Sur le plan gynécologique, les IST peuvent être responsables de deux tableaux cliniques distincts** dont les modalités de prise en charge diagnostique et surtout thérapeutique sont différentes :
  - **les infections génitales basses** : elles sont définies par une atteinte de la vulve (vulvite) et/ou du vagin (vaginite) et/ou du col utérin (cervicite). Le principal signe est la survenue de **leucorrhées** d'aspect pathologique avec des signes locaux d'inflammation, sans **hyperthermie/fièvre** ;

B
  - **les infections génitales hautes** : elles sont définies par une atteinte de l'utérus (endométrite), des trompes (salpingite) et parfois même des ovaires (dans le cas des abcès tubo-ovariens). Elles peuvent être associées à des signes d'infection génitale basse. **L'hyperthermie/fièvre** est un signe constant dans les formes dites aiguës. Elle est volontiers associée à des **douleurs pelviennes**, des **leucorrhées** d'aspect pathologique et/ou à des métrorragies **(saignement génital anormal)**. La complication principale à long terme des infections génitales hautes chez la femme est le risque de **difficulté à procréer** (infertilité tubaire).

A

Deux « règles d'or » en matière d'IST :

- le dépistage et le traitement du ou des partenaire(s) sexuel(s) lorsque cela est possible ;
- le dépistage des autres IST chez tout(e) patient(e) présentant une IST donnée.

B

2. Gonococcies

2.1. Généralités

- Les gonococcies sont des IST graves par leur contagiosité et leurs potentielles complications.
- L'agent causal est une bactérie gram négatif, en forme de diplocoque, appelé *neisseria gonorrhae* ou gonocoque.
- En France, il existe une recrudescence modérée des infections génitales à gonocoque mais aussi ano-rectales depuis le début des années 2000. Le sexe ratio serait de 10 hommes pour une femme.

2.2. Formes cliniques et complications

- Les manifestations cliniques sont plus fréquentes chez l'homme. Chez la femme, l'infection serait en effet asymptomatique dans 70 % des cas. La durée d'incubation, silencieuse, est de 2 à 7 jours.
- Le **Tableau 1** reprend les signes cliniques observés en fonction du sexe.

A

Tableau 1. GONOCOCCIES : SIGNES CLINIQUES OBSERVÉS EN FONCTION DU SEXE

Chez la femme	Chez l'homme	Dans les deux sexes
Asymptomatique dans 70 % des cas +++	Urétrite antérieure aiguë : **brûlures mictionnelles** intenses avec **écoulement urétral** purulent (jaune verdâtre le plus souvent) ; c'est le tableau clinique de « chaude pisse »	Oropharyngite possible mais asymptomatique chez 80 % des personnes infectées au niveau ORL
Cervicite : aspect très inflammatoire de l'endocol avec leucorrhée purulente (pus s'écoulant de l'orifice endocervical)	Prostatite aiguë : **hyperthermie/fièvre**, frissons associés à des **douleurs pelviennes** et périnéales, pollakiurie, **brûlures mictionnelles**, dysurie, voire rétention aiguë d'urine	Anorectite le plus souvent asymptomatique **(douleurs anales)** mais pouvant se compliquer d'abcès périanaux, ischio-rectaux et de fistules anales
Urétrite : **brûlures mictionnelles**, dysurie, méatite purulente, souvent associée à une skenite (infection des glandes de skène)	Orchi-épididymite uni- ou bilatérale occasionnant des **anomalies des bourses** : pesanteur voire **douleurs testiculaires** (scrotales) avec épididyme dilaté et très sensible, très souvent associé à une **hyperthermie/fièvre**	Gonoccocie disséminée : **hyperthermie/fièvre, douleurs articulaires** (arthralgies), arthrite, ténosynovites, petites et multiples pustules **(lésions cutanées)** entourées d'un halo érythémateux au niveau des extrémités (gonococcie cutanée)
Salpingite aiguë et subaiguë : **hyperthermie/fièvre**, leuccorhées purulentes, **saignement génital anormal** à type de métrorragies avec risque élevé d'atteinte tubaire (risque de **difficulté à procréer**)		Gonococie ophtalmique : conjonctivite pouvant se compliquer d'une kératite, d'une panophtalmie voire d'une cécité
		Autres formes : méningites, endocardites, myocardites et périhépatites

B

A

2.3. Diagnostic microbiologique des infections à gonocoque

- Le diagnostic bactériologique d'une infection à *Neisseria Gonorrhae* se fait à partir de prélèvement d'une ou plusieurs zones pouvant potentiellement être infectées (prélèvement de leucorrhée, 1er jet d'urine, **écoulement urétral** purulent…). À l'examen direct, lors de la coloration de Gram, la présence de diplocoques gram négatif en grain de café et de localisation intra- et extracellulaire est très sensible (sensibilité proche de 100 % chez l'homme symptomatique, un peu moins chez la femme). La mise en culture de ce germe est délicate et nécessite des conditions pré-analytiques et analytiques rigoureuses et complexes. La culture ne peut se faire que sur un milieu spécifique appelé « gélose chocolat ».
- Le diagnostic bactériologique d'une infection à *Neisseria Gonorrhae* a été révolutionné ces dernières années par l'avènement des techniques de PCR permettant la détection élective des acides nucléiques spécifiques de ce germe. Cette technique a une très grande sensibilité. Une PCR à la recherche d'acides nucléiques spécifiques du *Chlamydia Trachomatis* est couplée dans la plupart des automates disponibles en France.

2.4. Traitement des infections à gonocoque

- Il repose sur la **prescription d'agents anti-infectieux** type antibiotiques.
- Le traitement des infections à gonocoque est une urgence en raison des risques de complications importantes, et notamment d'infertilité chez la femme comme chez l'homme. D'après les données actuellement disponibles et validées récemment par l'HAS (juin 2015), **la ceftriaxone (une injection intramusculaire d'une dose unique de 500 mg) serait l'antibiotique à utiliser en 1ère intention pour les urétrites et les cervicites non compliquées.**
- En raison de l'augmentation des résistances bactériennes, les pénicillines, les cyclines (dont la doxycycline) et les fluoroquinolones (dont la ciprofloxacine) ne devraient plus être utilisées pour le traitement probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. La spectinomycine est un traitement de deuxième intention en cas d'allergie aux bêtalactamines (risque d'échec plus important de la spectinomycine dans les formes atteintes ORL). D'après l'HAS (juin 2015), le cefixime ne devrait être utilisé qu'en dernier recours, en raison des données de résistance et des échecs thérapeutiques qui ont été rapportés pour des souches de Neisseria gonorrhoeae en Asie, en Europe, en Afrique du Sud et au Canada.
- Dans les urétrites compliquées et les infections génitales hautes et/ou atteintes extra-génitales, la durée du traitement antibiotique sera prolongée et adaptée au contexte clinique comme cela sera développé dans le chapitre consacré au *Chlamydia Trachomatis* (prise en charge spécialisée).

B

3. Chlamydioses génitales

3.1. Généralités

- L'agent causal est le *Chlamydia Trachomatis* (dont il existe plusieurs sérovars). Ce germe intracellulaire est de transmission interhumaine. Il a un tropisme pour les cellules épithéliales du tractus génital masculin et féminin, mais aussi pour les cellules épithéliales oculaires.
- *Chlamydia Trachomatis* se multiplie au sein des cellules infectées. Initialement, l'infection à *Chlamydia Trachomatis* va induire une réaction d'inflammation d'intensité variable. Puis, secondairement, un processus de fibrose tissulaire va s'installer progressivement au sein des tissus infectés : il sera à l'origine des séquelles de cette infection (fibrose tubaire rétractile induisant une stérilité chez la femme par exemple).
- Ce germe est impliqué dans 30 à 50 % des IST non gonococciques chez l'homme comme chez la femme. Il existe un portage latent chez 30 à 80 % des partenaires d'individus infectés par ce germe. Ce portage asymptomatique constitue le réservoir principal de germe dans les deux sexes. Dans les pays industrialisés, la prévalence de cette infection chez les adultes est de 3 à 4 % selon les séries.

- **Les facteurs de risque identifiés de l'infection à *Chlamydia Trachomatis* sont :**
  - âge inférieur à 25 ans ;
  - utilisation de la contraception hormonale ;
  - au moins 2 partenaires sexuels dans l'année ;
  - présence d'une autre IST.

A

3.2. Formes cliniques et complications

- **Chez la femme,** l'infection génitale à *Chlamydia Trachomatis* symptomatique peut prendre plusieurs formes cliniques, éventuellement associées :
  - urétrite non spécifique : brûlures mictionnelles, **écoulement urétral**, dysurie ;
  - cervicite non spécifique : **saignement génital anormal** à type de métrorragies post-coïtales sur col d'aspect inflammatoire, pouvant saignoter au contact ;

B

  - salpingite aiguë ou subaiguë (pouvant passer inaperçue), dont la principale complication est la stérilité tubaire (voir item 40). La forme aiguë n'est pas spécifique à l'infection à *Chlamydia Trachomatis* : **hyperthermie/fièvre** supérieure à 38°C, **douleurs pelviennes** volontiers associées à des **leucorrhées** d'aspect non physiologique et/ou à des **saignements génitaux anormaux** (métrorragies). Les formes subaiguës peuvent être frustes et passer inaperçues (tableau de douleurs pelviennes chroniques intermittentes sans fièvre).
- **Chez l'homme,** les atteintes génitales peuvent également toucher plusieurs organes : épididymites occasionnant des **douleurs testiculaires**/scrotales ainsi que des **anomalies des bourses** dans les formes aiguës, urétrites non spécifiques (aiguës ou subaiguës). L'atteinte prostatique reste aujourd'hui controversée.
- Des atteintes ano-rectales (proctites occasionnant généralement de vives **douleurs anales**) ont également été décrites (surtout chez hommes).
- Les atteintes oculaires : conjonctivites à inclusion, trachome sont possibles et seront traitées dans le référentiel ECN dédié à l'ophtalmologie.
- **Les 4 principales complications d'une infection à *Chlamydia Trachomatis* chez la femme sont représentées par :**
  - le syndrome de Fitz-Hugh Curtis : il s'agit d'une périhépatite secondaire à l'inflammation de la capsule de Glisson. En phase aiguë, elle peut mimer un tableau de cholécystite aiguë (**hyperthermie/fièvre, douleurs abdominales** prédominant au niveau de l'hypochondre droit voire de l'épigastre avec nausées et vomissements). À distance, elle peut être constatée fortuitement lors d'une coelioscopie exploratrice : présence de nombreuses adhérences hépato-pariétales et hépato-diaphragmatiques en cordes de violon/guitare ;
  - le risque de stérilité tubaire (révélé par une **difficulté à procréer**) ;
  - le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter : syndrome multifactoriel, dont l'infection à *Chlamydia Trachomatis* constitue une des composantes physiopathologiques, qui associe urétrite, conjonctivite et polyarthrite. Concernant ce dernier signe, il est intéressant de noter que plus de 3 sujets/4 atteints de ce syndrome sont HLA B27 positifs ;
  - complications obstétricales et néonatales d'une infection à *Chlamydia Trachomatis* pendant la grossesse (un peu moins de 5 % des femmes enceintes) :
    - fausses-couches tardives, chorioamniotite, menace d'accouchement prématurée, rupture prématurée des membranes, prématurité…
    - transmission fœtale ascendante rare mais possible contamination lors de l'accouchement voie basse (risque de contamination néonatale de 25 à 70 % lors de l'accouchement) pouvant donner un tableau d'infection néonatale peu fébrile qui se déclare environ 1 à 2 semaines après accouchement : conjonctivite muco-purulente, rhinite, otite moyenne aiguë, possible pneumopathie alvéolo-interstitielle retardée.

Focus : La maladie de Nicolas Favre ou lymphogranulomatose vénérienne

- IST secondaire à une infection par les sérotypes L1, L2 et L3 de *Chlamydia trachomatis*. Elle est très répandue dans les pays tropicaux mais beaucoup plus rare dans les pays industrialisés.
- La période d'incubation est très variable (3 à 30 jours).
- **Cette maladie évolue en 3 stades successifs :**
  - **le stade primaire** correspond à une atteinte cutanéo-muqueuse à type de papules non indurées, indolores, parfois érosives, spontanément et rapidement résolutives dans la région ano-rectale ou oropharyngée selon le mode de transmission. Les lésions ano-rectales peuvent engendrer des signes fonctionnels proctologiques invalidants : **douleurs anales**, épreintes, ténesmes, écoulement anal sanglant ou muco-purulent.
  - **le stade secondaire** correspond à l'atteinte ganglionnaire qui survient 2 à 6 semaines après le début du stade primaire : présence d'**adénopathies** crurales et/ou inguinales, volontiers homolatérales et indolores. Elles sont associées à la présence d'une **hyperthermie/fièvre** avec frissons, myalgies et arthralgies (**douleurs articulaires**) diffuses. Une périadénite extensive se développe progressivement et induit une fixation à la peau de ces **adénopathies**.
  - **le stade tertiaire est tardif :** il est secondaire à des lésions destructives avec fibrose des tissus infectés, ainsi qu'à des lymphoedèmes. Une fistulisation chronique peut également être observée chez 5 % des sujets ayant présenté une lymphogranulomatose vénérienne.
  - Des formes avec méningo-encéphalites, kératoconjonctivite et/ou **érythème** noueux ont également été décrites.

A

3.3. Diagnostic microbiologique des infections à Chlamydia Trachomatis

- Le diagnostic d'une infection à *Chlamydia Trachomatis* se fait grâce aux techniques d'amplification de séquences d'acides nucléiques spécifiques (PCR) de *Chlamydia Trachomatis* sur :
  - 1er jet d'urine dans les deux sexes ;
  - prélèvement endocervical ;
  - auto-prélèvement vaginal : cette méthode est aujourd'hui une des plus simples à réaliser et qui offre le meilleur compromis sensibilité/spécificité pour un dépistage chez les femmes.
- La quasi-totalité des automates de PCR actuellement disponibles en France métropolitaine pour le diagnostic des infections à *Chlamydia Trachomatis* recherche également de manière systématique la présence d'acides nucléiques de *Neisseria Gonorrhae* même si cela n'est pas spécifié sur l'ordonnance. Seule une recherche positive (confirmant une co-infection par le gonocoque) apparaîtra sur le résultat final. Il reste néanmoins souhaitable sur le plan médico-légal de faire systématiquement la demande de recherche de *Chlamydia Trachomatis* et de gonocoque par PCR sur l'échantillon souhaité dans tout bilan d'IST (dépistage systématique ou diagnostic étiologique d'une urétrite, cervicite, salpingite, épididymite…).
- Les techniques très délicates de diagnostic positif d'une infection à *Chlamydia Trachomatis* sur frottis de cellules infectées et les délicates méthodes d'isolement sur culture cellulaire ne sont plus guère utilisées.

B

- Le sérodiagnostic *Chlamydia Trachomatis* n'a aucun intérêt pour le diagnostic positif d'une infection à *Chlamydia Trachomatis* en cours ou pour dépister un portage asymptomatique. Les anticorps peuvent rester présents de longues années après une infection génitale des voies génitales profondes (IgG et IgA principalement). Ainsi, **l'interprétation du résultat d'une sérologie** *Chlamydia Trachomatis* pourra être intéressante dans le diagnostic étiologique rétrospectif des infections génitales profondes (salpingites, syndrome de Fitz-Hugh-Curtis, épididymites) ayant donné lieu à des séquelles obstructives mises en évidence ou suspectées lors d'un bilan d'infertilité.

A

3.4. Traitement des infections génitales à Chlamydia Trachomatis

- Le traitement des infections génitales à *Chlamydia Trachomatis* repose sur une antibiothérapie **(prescription d'agents anti-infectieux)** qui sera initiée le plus rapidement possible.
- D'après les recommandations de la HAS (2015), le traitement des urétrites et cervicites non compliquées mais aussi des portages asymptomatiques repose sur une antibiothérapie par cyclines per os : doxycycline 100 mg x 2/jour pendant 7 jours (en 2 prises/jour). Seulement en cas de doute sur l'observance, une dose unique d'azithromycine per os (1 gramme) peut être proposée. Le traitement minute n'est pas recommandé d'emblée chez tous les patients présentant une infection en raison de problématiques de résistance à l'azithromycine qui serait en augmentation (pour plusieurs bactéries).

B

- Dans le cas particulier des salpingites aiguës, la co-infection avec d'autres germes est très fréquente et justifie en général une association d'antibiotiques (RPC du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) et de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) 2018) : 1 dose unique de ceftriaxone 1 gramme en IM, associée à doxycycline per os (100 mg x 2/jour) et métronidazole per os (500 mg x 2/jour) pendant 10 jours.
- Les fluoroquinolones qui ont une bonne pénétration tissulaire au niveau des organes génitaux profonds sont utiles dans les épididymites : ofloxacine per os : 200 mg x 2/jour pendant 10 jours.

A

4. La syphilis

4.1. Généralités

- La syphilis est une pathologie humaine, majoritairement à contamination vénérienne (via les muqueuses buccales, génitales ou ano-rectales), impliquant une bactérie appartenant à l'ordre des spirochètes appelée *treponema pallidum*. De rares transmissions transfusionnelles ou transplacentaires ont été décrites.
- Il s'agit d'une maladie chronique avec des phases symptomatiques ou asymptomatiques (phases de latence).
- On parle de syphilis précoce lorsque la maladie évolue depuis moins de 12 mois ; par opposition aux syphilis tardives qui évoluent depuis plus d'une année.

B

- Peu de données épidémiologiques récentes sont disponibles concernant cette IST.
- Dans certaines zones endémiques, il existe d'autres tréponèmes qui peuvent également infecter des Hommes (*Treponema Pertenue* responsable du pian et *Treponema Carateum* responsable de la pinta). Il est d'emblée important de savoir que les tests sérologiques actuellement utilisés pour le diagnostic de syphilis ne permettent pas de distinguer entre elles les différentes trépanomatoses.

4.2. Clinique et complications

- La maladie évolue en trois formes qui sont résumées dans le **Tableau 2**.

A

Tableau 2. LA SYPHILIS : LES DIFFERENTS STADES DE L'INFECTION				
	Notion de temporalité	**Symptômes spécifiques**	**Adénopathies**	**Autres signes**
Syphilis primaire = Réplication du *Treponema Pallidum* au niveau du site d'entrée de *treponema Pallidum*	Délai d'incubation moyen de 21 jours (10 à 100 jours) Disparition du chancre et des adénopathies en 3 à 5 semaines	Présence d'une **lésion cutanée** appelée chancre syphylitique : ulcération superficielle, indolore, circonscrite, lisse, rosée et propre avec une base indurée **(Figure 2)**. Le chancre siège le plus souvent au niveau des muqueuses génitales dans les deux sexes (rarement au niveau des muqueuses buccales ou au niveau cutané)	Présence d'une ou plusieurs **adénopathies** inguinales indolores et froides	Non
Syphilis secondaire = Dissémination hématogène du *treponema Pallidum*	Peut débuter 6 semaines après l'apparition du chancre Peut durer jusque 6 mois	Expression cutanée polymorphe (**lésions cutanées**) : • Phase précoce = roséole → macules non prurigineuses, roses pâles, régulières, séparées par des intervalles de peau saine (1 à 2 mois) • Phase tardive = syphylides → papules rouges, à base indurée, parfois squameuses, localisées sur le tronc, les paumes des mains et au niveau des pieds Présence de lésions érythémateuses très contagieuses génitales et buccales (**anomalies des muqueuses**)	Possible apparition d'autres **adénopathies** superficielles à distance de la région initiale	Alopécie, fébricule, **céphalées**, hépatosplénomégalie, **douleurs articulaires** (arthralgies)/arthrites non spécifiques, uvéite, rétinite, kératite, méningite.... **Possible Neurosyphilis**
Syphilis tertiaire = Séquelles granulomateuses multi-viscérales	Peut se voir jusque 30 ans après la contamination	Regroupe l'ensemble des séquelles secondaires aux infections non traitées ou insuffisamment traitées : • Gommes syphilitiques sous-cutanées et/ou muqueuses (**lésions cutanées et anomalies des muqueuses**) • Périostites syphilitiques • Syphilis cardio-vasculaire = aortite isolée ou associée à une insuffisance valvulaire aortique et/ou à un anévrysme aortique • Autres atteintes viscérales	Non	**Possible Neurosyphilis**

B

B • La neurosyphilis correspond à une atteinte du système nerveux central qui peut être présente aux stades de syphilis secondaire et/ou de syphilis tertiaire :

- la neurosyhilis précoce peut induire des pathologies neurologiques variées : méningite, atteintes des paires crâniennes et possibles atteintes neuro-ophtalmiques ;
- la neurosyphilis tardive peut induire des séquelles neurologiques à type de troubles comportementaux, troubles de la mémoire, **confusion mentale**, démences, syndrome radiculo-cordonal postérieur appelé tabès syphilitique (coexistence de signes d'atteinte radiculaire, d'une abolition des réflexes concernés, avec parfois douleurs fulgurantes et troubles trophiques dont la topographie dépend du niveau d'atteinte).

4.3. Diagnostic microbiologique

- Un diagnostic direct peut être réalisé grâce à un prélèvement de sérosité (par vaccinostyle) à partir :
  - du chancre ou d'un produit de ponction ganglionnaire (syphilis primaire) ;
  - de plaques de muqueuses génitales érythémateuses et/ou de syphylides cutanées érosives (syphilis secondaire).
- À partir de ces prélèvements, il est possible d'identifier des bactéries mobiles et spiralées évocatrices de *Treponema Pallidum* sur un examen à l'état frais avec un microscope à fond noir.
- Néanmoins, la sérologie reste un examen très performant et techniquement plus simple pour faire le diagnostic positif d'une syphilis. Le sérodiagnostic de la syphilis est commun à celui des autres trépanomatoses.

A • La stratégie actuelle de diagnostic sérologique consiste à d'abord réaliser un test tréponémique spécifique automatisé (EIA, ELISA : technique immuno-enzymologique ciblant les immunoglobulines totales (IgG et IgM) spécifiques des tréponèmes). Si ce test est positif, la réalisation d'un test non tréponémique, c'est-à-dire non spécifique (VDRL ou RPR), sera réalisé à partir du même prélèvement sanguin :

- le test tréponémique (EIA, ELISA) permet de faire le diagnostic d'une infection en cours ou passée (même guérie) par des tréponèmes ;
- le test non tréponémique (VDRL ou RPR) n'est pas spécifique des infections tréponémiques mais pourra en revanche donner des informations sur l'évolution de l'infection.

- **L'interprétation du résultat d'une sérologie** syphilitique se fait de la façon suivante (**Tableau 3**) :

Tableau 3. L'INTERPRÉTATION DU RÉSULTAT D'UNE SÉROLOGIE SYPHILITIQUE

	Test non tréponémique (VDRL ou RPR) positif	Test non tréponémique (VDRL ou RPR) négatif
Test tréponémique (EIA, ELISA) positif	• Tréponématose vénérienne (Syphilis) ou non vénérienne (zones endémiques)	• Syphilis guérie • Syphylis tertiaire • Séquelle sérologique d'une trépanomatose non vénérienne (zones endémiques)
Test tréponémique (EIA, ELISA) négatif	• Faux positif (syndrome des antiphospholipides, autres pathologies auto-immunes)	• Absence de Tréponématose • Sérologie trop précoce (Syphilis en incubation ou Syphilis primaire dans les 5 à 10 premiers jours du chancre)

4.4. Traitement

- Le traitement repose sur une antibiothérapie adaptée **(prescription d'agents anti-infectieux)** qui sera instaurée le plus précocement possible.
- Les recommandations de prise en charge sont résumées dans le **Tableau 4** :

Tableau 4. SYPHILIS : RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE		
	Pas d'allergie à la pénicilline	**Allergie à la pénicilline**
Syphilis précoce (Évolution < 1 an)	Pénicilline G retard : 1 injection intramusculaire unique (2,4 millions d'UI/injection)	Doxycycline per os pendant 14 jours (100 mg matin et soir)
Syphilis tardive (Évolution > 1 an)	Pénicilline G retard : 1 injection intramusculaire/semaine pendant 3 semaines consécutives (= 3 injections) (2,4 millions d'UI/injection)	Doxycycline per os pendant 28 jours (100 mg matin et soir)
Neurosyphilis	Pénicilline G par voie intraveineuse pendant 2 à 3 semaines (18-28 millions d'UI/24 heures en 6 perfusions quotidiennes)	**Une désensibilisation à la pénicilline est fortement encouragée avant de débuter le traitement dans cette situation clinique particulière**

B

- Les tests non tréponémiques permettent de s'assurer de la guérison : la décroissance du VDRL ou du RPR doit être confirmée à 6 mois du début du traitement (titre du VDRL ou du RPR doit au moins être divisé par 4) puis la négativation du test non tréponémique sera attendue à 1 ou 2 ans selon le stade précoce ou tardif de la syphilis.
- Une réascencion du test non tréponémique au cours du suivi post-traitement doit faire évoquer une réinfection.

A

5. Papillomavirus humain (HPV) et infections génitales

5.1. Généralités

- Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN dont les cellules hôtes sont les kératinocytes qu'ils infectent au niveau des épithéliums malpighiens (kératinisés comme la peau ou non kératinisés comme les muqueuses génitales, ano-rectales et buccales). Plus de 100 types d'HPV ont été identifiés. Ils vont perturber les mécanismes de régulation du cycle cellulaire des cellules épithéliales infectées induisant ainsi chez certains individus un processus de prolifération tumorale localisée :
  - le plus souvent, il s'agit de tumeurs bénignes : formation de lésions verruqueuses (**lésions cutanées**) ou de condylomes (**anomalies des muqueuses**) ;
  - néanmoins, certains HPV présentent un pouvoir oncogène et sont capables d'induire des lésions précancéreuses puis des cancers épithéliaux (carcinomes épidermoïdes essentiellement), comme par exemple au niveau du col utérin et au niveau de l'anus.

B

- Près de 75 % des individus ayant une activité sexuelle présenteront une infection par un HPV (au moins une fois dans leur vie) en sachant néanmoins que la majorité des infections resteront asymptomatiques. L'élimination spontanée du virus (clairance virale) est la règle dans la très grande majorité de ces infections (notamment chez les femmes de moins de 25 ans). Près de 15 % des individus en population générale seraient porteurs d'une forme latente, qui pourrait induire des contaminations lors des rapports sexuels.
- Le mode de transmission sexuel est clairement établi mais n'est pas exclusif. Des transmissions verticales mère-enfants ont également été rapportées. Des cas d'auto-contaminations et d'hétéro-inoculations à partir de verrues sont également possibles. Une transmission « sexuelles » par des objets de toilette « souillés » n'est pas exclue mais plus difficile à identifier de façon formelle.

https://www.univers-medecine.com

A

5.2. Clinique et complications

- **Au niveau cutané**, les HPV vont induire la formation de verrues (papules rugueuses kératosiques).
- **Au niveau des muqueuses génitales et ano-rectales**, ils peuvent induire des condylomes acuminés (ou végétations vénériennes) : papules (le plus souvent multiples) proliférant à la surface des muqueuses concernées **(Figure 3)**. Un épaississement important de l'épiderme qui se charge de kératine peut donner un aspect particulier de condylomes hyperkératosiques **(Figure 4)**. La gêne fonctionnelle locale (dyspareunies, **douleurs anales**…) peut être importante dans les formes florides. Ce sont des tumeurs bénignes.

B

- **Au niveau du larynx**, des papillomatoses laryngées ont été décrites chez des nourrissons dont la mère est porteuse de condylomes (après accouchement par voie basse).

A

- Enfin, le pouvoir oncogène de certains HPV va induire localement dans certains tissus infectés des états dysplasiques pré-cancéreux, puis des carcinomes épidermoïdes *in situ* puis des cancers invasifs. Cette séquence est clairement démontrée dans le modèle du cancer du col utérin HPV-induit.

5.3. Diagnostic paraclinique

- En gynécologie, le diagnostic des infections à HPV est uniquement clinique dans les formes « bénignes » (verrues, condylomatose génitale caractéristique). Les prélèvements ne sont donc pas nécessaires dans ce contexte et ce d'autant que le pouvoir oncogène des HPV incriminés dans ce type de lésion (essentiellement HPV 6 et 11) est faible.
- En revanche, les PCR permettant de rechercher les HPV oncogènes sont très utiles dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (voir item 300). Ce dépistage débute à 25 ans chez les femmes ayant débuté une vie sexuelle et sera réalisé de la manière suivante :
  - de 25 à 29 ans : deux frottis cervico-utérins à un an d'intervalle puis tous les 3 ans. Une PCR à la recherche d'HPV oncogène sera demandé essentiellement en cas d'anomalies sur le frottis ;
  - à partir de 30 ans et jusqu'à 65 ans : test HPV (PCR à la recherche d'HPV oncogène, réalisée de la même manière qu'un frottis cervico-utérin) tous les 5 ans si négatif ; le frottis cervico-utérin « réflexe » (c'est-à-dire fait à partir du même prélèvement) ne sera réalisé que si le test HPV est positif (*cf.* item 300).

B

5.4. Traitement

- Les verrues cutanées HPV-induites peuvent régresser spontanément. Une destruction de la lésion peut être réalisée par cryothérapie ou application d'acide salicylique.
- Pour les lésions muqueuses bénignes comme les condylomes, des traitements locaux seront également proposés en fonction de l'étendue des lésions. L'imiquimod, puissant immunomodulateur, peut être appliqué sous forme d'une crème sur les lésions pendant plusieurs semaines : en freinant la prolifération tumorale HPV-induite, il va permettre d'induire une régression des lésions. D'autres traitements pourront être discutés secondairement (avis gynécologique spécialisé).
- Concernant les lésions dysplasiques pré-cancéreuses, les carcinomes *in situ* et les carcinomes invasifs du col utérin, la prise en charge de ces lésions est largement développée dans l'item ECN dédié aux tumeurs du col utérin.

A

5.5. Prévention

- Les infections à HPV oncogènes sont accessibles à une prévention primaire par la vaccination : 2 vaccins (un bivalent (CERVARIX® contre les virus HPV 16 et 18) et un nonavalent (GARDASIL 9® contre les virus HPV oncogènes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) sont actuellement commercialisés. Le vaccin tétravalent n'est plus commercialisé. Depuis janvier 2021, cette vaccination concerne aussi bien les garçons que les filles. L'utilisation du vaccin nonavalent reste recommandée par les autorités de santé. Le schéma vaccinal du vaccin nonavalent GARDASIL 9® dépend du sexe et de l'âge au moment de la vaccination (**Tableau 5**).

Tableau 5. SCHÉMA VACCINAL DU VACCIN NONAVALENT GARDASIL 9® EN FONCTION DU SEXE ET DE LA TRANCHE D'ÂGE

Sexe	Tranche d'âge	Vaccin nonavalent GARDASIL 9®
Féminin	De 9 à 14 ans révolus	Schéma à 2 doses : Mo puis M6
	De 15 à 19 ans révolus	Schéma à 3 doses : Mo, M2 et M6
Masculin	De 11 à 14 ans révolus	Schéma à 2 doses : Mo et M6
	De 15 à 19 ans révolus	Schéma à 3 doses : Mo, M2 et M6
	Recommandé jusqu'à 26 ans révolus en cas de relations sexuelles avec des hommes	Schéma à 3 doses : Mo, M2 et M6
(M = mois)		

- La prévention des infections HPV par l'utilisation du préservatif est relativement efficace même si un certain nombre d'études ont confirmé que cette efficacité est moindre que celle constatée avec les autres agents infectieux impliqués dans les IST.

B

6. Trichomonose

6.1. Généralités

- Cette IST est liée à un protozoaire flagellé (parasite) appelé *trichomonas vaginalis*. Cette IST est surtout symptomatique chez les femmes.
- Les trichomonoses seraient l'IST la plus fréquente dans le monde (plus de 200 millions de personnes infectées par an dans le Monde selon l'OMS).
- *Trichomonas vaginalis* serait retrouvé dans :
  - 1 vaginite aiguë sur 10 ;
  - 1 urétrite aiguë masculine sur 4.
- Les hommes restent le plus souvent des porteurs asymptomatiques. Le taux de transmission au cours d'un rapport sexuel est élevé (entre 70 et 90 %).
- Une transmission non sexuelle a également été documentée par les linges souillés humides ainsi que lors de l'accouchement.
- La durée d'incubation varierait de 4 à 30 jours.

A 6.2. Clinique

- Le **Tableau 6** résume les différentes formes cliniques en fonction du sexe.

Tableau 6. TRICHOMONOSES : LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES EN FONCTION DU SEXE	
Chez la femme	**Chez l'homme**
Asymptomatique dans 15 % des cas environ	Asymptomatique ++++ (80-90 % des cas)
Vaginites aiguës de sémiologie caractéristique : • **Leucorrhées** assez abondantes, spumeuses (aspect d'écume) ou purulentes, volontiers nauséabondes, associées à un **prurit** parfois intense et des dyspareunies d'intromission. • Parois vaginales inflammatoires d'aspect rouge vif et col d'aspect framboisé (exocervicite) ; absence d'atteinte de l'endocol (endocervicite) • Urétrite aiguë volontiers associée (**brûlures mictionnelles** ++, pollakiurie)	Urétrite aiguë mais d'intensité modérée : méatite volontiers prurigineuse, suintement urétral, goutte matinale
Rares cystites isolées et répétées (surtout chez les femmes ménopausées)	Atteinte des voies génitales profondes rare et même discutée par certains auteurs : Prostatite, vésiculite (avec hémospermie), épididymite voire orchite
Complications gynécologiques exceptionnelles : skénite, bartholinites, endométrites et salpingites	
Complications obstétricales exceptionnelles : rupture prématurée des membranes, prématurité, fausses-couches tardives	

6.3. Diagnostic microbiologique de l'infection à trichomonas vaginalis

- Le diagnostic parasitologique se fait :
  - sur prélèvement de leucorrhées chez la femme (pas dans les urines car mauvaise sensibilité chez les femmes) ;
  - sur une goutte matinale, sur 1er jet d'urine ou plus rarement sur prélèvement urétral antérieur chez l'homme.
- Le diagnostic positif peut être fait sur l'examen direct du prélèvement à l'état frais au microscope : en effet, il est possible d'observer les mouvements caractéristiques du protozoaire flagellé, souvent entouré de nombreux polynucléaires. Chez la femme, les **leucorrhées** sont volontiers plus alcalines (pH > 4,5) avec une raréfaction voire une absence de lactobacilles (flore de Döderlein).
- Une PCR permettant l'amplification de séquences d'acides nucléiques spécifiques de *trichomonas vaginalis* peut être proposé, soit lorsque l'examen direct n'était pas contributif ou possible, soit pour dépister des patients asymptomatiques.
- La culture est longue et fastidieuse : elle n'est en principe pas nécessaire.

6.4. Traitement

- Le traitement – idéalement « minute » (monodose) – repose sur les agents anti-infectieux imidazolés **(prescription d'agents anti-infectieux)** :

- Metronidazole per os :
  - soit en traitement minute : dose unique de 2 grammes (4 comprimés à 500 mg) ;
  - soit en traitement long : 500 mg x 2/jour pendant 7 jours.
- Secnidazole per os en traitement minute : dose unique de 2 grammes ;
- Tinidazole per os en traitement minute : dose unique de 2 grammes.

- Certains auteurs proposent également des traitements longs par voie vaginale : 1 ovule de métronidazole matin et soir pendant 14 jours consécutifs.
- Le métronidazole n'est pas tératogène et, selon le Centre de Recherche sur les Agents Tératogènes, il peut être prescrit quel que soit le terme de la grossesse (quelle que soit la voie d'administration).

A

7. Prévention des IST

- Elle repose essentiellement sur le **dépistage et les conseils devant une IST**. Elle fait partie intégrante de la **consultation de suivi en gynécologie**.

7.1. Prévention primaire des IST

- La prévention primaire repose essentiellement sur la modification des comportements sexuels et surtout sur l'utilisation du préservatif la plus fréquente possible, notamment en cas de partenaires sexuels multiples ou lors de tout changement de partenaire sexuel. Le préservatif masculin correctement utilisé reste la méthode de protection la plus facile à utiliser et est d'une très grande efficacité sur l'ensemble des germes impliqués dans les IST (un peu moins efficace pour les virus HPV). Depuis quelques années, il existe des préservatifs remboursés par l'assurance médicale lorsqu'ils sont prescrits par un médecin ou une sage-femme (préservatifs EDEN®). L'utilisation du préservatif féminin est plus délicate et plus onéreuse (non remboursé par l'assurance maladie).
- Deux IST peuvent bénéficier d'une prévention primaire par une vaccination : les infections par le virus de l'hépatite B (cf. référentiel d'hépato-gastro-entérologie) et les infections par les HPV oncogènes.

7.2. La prévention secondaire des IST

- La prévention secondaire repose sur le dépistage et le traitement précoce des sujets infectés et de leur(s) partenaire(s). Il convient donc de connaître les principaux facteurs de risque individuels et les situations cliniques qui doivent faire rechercher une IST.

B

- Les principaux facteurs de risque identifiés et communs à toutes les IST sont :
  - âge inférieur à 25 ans ;
  - partenaire récent de moins de 3 mois ;
  - partenaires multiples (au moins 2) dans la dernière année ;
  - antécédent personnel d'IST ;
  - rapports sexuels non protégés ;
  - précocité des 1ers rapports sexuels.

A

- Le **Tableau 7** rappelle les circonstances cliniques très évocatrices qui doivent faire rechercher une IST, notamment lors d'une **consultation de suivi en gynécologie**.

Tableau 7. CIRCONSTANCES CLINIQUES TRÈS ÉVOCATRICES QUI DOIVENT FAIRE RECHERCHER UNE IST		
Signes/circonstances cliniques	**Chez la femme**	**Chez l'homme**
Ulcérations génitales	++	++
Adénopathies inguinales	++	++
Anorectites/proctites symptomatiques **Douleurs anales**	++	++
Condylomes	++	++
Brûlures et/ou **prurit** urétraux Syndrome urétral (**brûlures mictionnelles,** pollakiurie +/- dysurie)	++	++
Écoulement urétral	+/-	++
Leucorrhées pathologiques	++	NA
Prurit vulvo-vaginal	++	NA
Cervicite	++	NA
Infections génitales hautes féminines : salpingites et endométrites aiguës, autres maladies inflammatoires pelviennes et pelvipéritonites	++	NA
Œdème vulvaire	++	NA
Dyspareunies d'intromission et/ou de présence et/ou profondes	++	NA
Balanites et/ou balanoposthites	NA	++
Atteinte des glandes annexes masculines : épididymite, orchite, (prostatite ?)	NA	++
Hémospermie (sang dans le sperme)	NA	++
Légende : ++ : fréquent ; +/- : signe peu fréquent mais possible ; NA : non applicable		

- La prise en charge optimale des IST fait partie intégrante du processus de prévention secondaire et repose sur des règles simples mais essentielles :
  - réaliser un prélèvement adapté pour faire le diagnostic étiologique d'IST en identifiant l'agent causal et proposer l'antibiothérapie adaptée dans les meilleurs délais ;
  - traitement du ou des partenaires autant que possible ;
  - rapports sexuels protégés (ou abstinence) au minimum jusqu'à la fin du traitement (au minimum 7 jours pour les traitements « minute » en prise unique) mais idéalement surtout jusqu'à la vérification microbiologique de guérison ;
  - dépister les autres IST dès qu'une IST est diagnostiquée +++ : prélèvements bactériologiques complémentaires si besoin mais aussi sérologies HIV, Syphilis, Hépatites B et C ;
  - encourager la vaccination contre l'hépatite B chez les sujets non immunisés ;
  - encourager la vaccination contre l'HPV chez les sujets concernés selon l'âge et les circonstances cliniques.

▶ Pour aller plus loin :

- Urétrites et cervicites non compliquées : stratégie diagnostique et thérapeutique de prise en charge. HAS 2015.
- Infections Génitales hautes : Recommandations pour la Pratique Clinique sous l'égide du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. 2018.
- Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du Treponema pallidum (bactérie responsable de la syphilis). HAS 2015.
- E. Pilly 2020 : Maladies Infectieuses et Tropicales. 2020 (27e édition). Par le Collège des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). Alinéa Plus.
- Pilly étudiant 2021 : Maladies Infectieuses et Tropicales. 2021. Par le Collège des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). Alinéa Plus.

Contenu multimédia

Figure 1. Contenu multimédia.
Récidive d'herpès génital

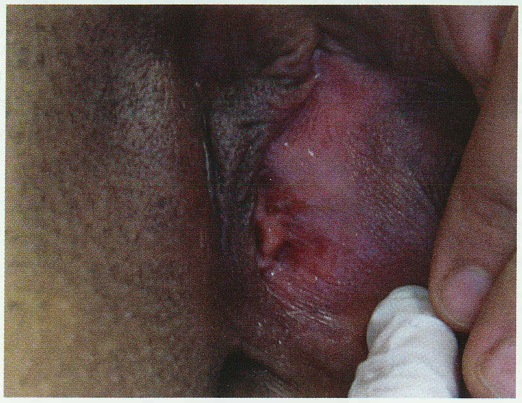


Figure 2. Contenu multimédia.
Chancre syphilitique

Figure 3. Contenu multimédia.
Condylomes acuminés

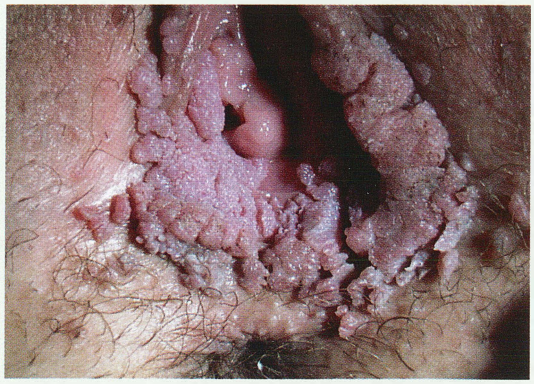


Figure 4. Contenu multimédia.
Condylomes (forme hyperkératosique)

Remerciements au Dr Katty Ardaens gynécologue, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, Service du Pr Sophie Jonard-Catteau pour ces 4 figures.

Principales situations de départ en lien avec l'item 162 : « Infections sexuellement transmissibles : gonococcies, chlamydioses, syphilis, papillomavirus humains, trichomonose »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec la symptomatologie des IST	
5. Douleurs anales **16.** Adénopathies **44.** Hyperthermie/fièvre **67.** Douleurs articulaires **84.** Lésion cutanée **85.** Érythème **88.** Prurit **91.** Anomalie des muqueuses **96.** Brûlures mictionnelles **99.** Douleurs pelviennes **100.** Douleurs testiculaires **101.** Écoulement urétral **104.** Leucorrhées **108.** Anomalies des bourses **112.** Saignement génital anormal **118.** Céphalées **119.** Confusion mentale	Devant de tels symptômes, il faut penser à dépister les infections sexuellement transmissibles par un examen clinique et des examens paracliniques adaptés au contexte clinique.
En lien avec les complications des IST	
33. Difficultés à procréer	L'infertilité obstructive est une des principales complications des IST.
En lien avec le diagnostic étiologique des IST	
236. Interprétation du résultat d'une sérologie	La plupart des IST sont diagnostiquées sur des prélèvements microbiologiques sauf la syphilis qui peut être diagnostiquée grâce à un sérodiagnostic.
En lien avec le traitement des IST	
255. Prescrire des anti-infectieux	Les IST bactériennes et parasitaires relèvent d'une antibiothérapie adaptée et ciblée sur le germe pathogène mis en cause.
En lien avec le dépistage des IST	
305. Dépistage et conseils devant une IST **294.** Consultation de suivi en gynécologie **33.** Difficultés à procréer	Devant une IST, il faut dépister systématiquement d'autres IST associées et penser à dépister (et traiter) ces IST chez le(s) partenaire(s) sexuel(s). Proposer un dépistage des IST en consultation de suivi gynécologique fait partie des bonnes pratiques cliniques recommandées.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Les infections sexuellement transmissibles (IST) sont des pathologies relativement fréquentes, impliquant des virus, des bactéries et/ou des parasites, qui doivent être systématiquement recherchées chez des patients présentant une symptomatologie évocatrice.
2. Le diagnostic d'une IST donnée doit faire dépister (puis traiter) toutes autres IST qui pourraient volontiers être associées.
3. La notion de dépistage chez les patients « à risque » est essentielle car un certain nombre d'IST sont majoritairement asymptomatiques ou paucisymptomatiques.
4. Les facteurs de risque d'IST pouvant justifier un dépistage lors d'une consultation de suivi gynécologique et/ou avant un geste endo-utérin sont :
   - âge inférieur à 25 ans ;
   - partenaire récent de moins de 3 mois ;
   - partenaires multiples (au moins 2) dans la dernière année ;
   - antécédent personnel d'IST ;
   - rapports sexuels non protégés ;
   - précocité des 1ers rapports sexuels.
5. Le dépistage et/ou le diagnostic sont basés sur des tests sérologies et des prélèvements microbiologiques spécifiques :
   - Sérologies : Syphylis, HIV, Hépatite B et C (+/- HTLV 1 et 2) selon le contexte ;
   - Prélèvements microbiologiques : recherche de chlamydia trachomatis et gonocoque par PCR, recherche de trichomonas vaginalis (examen direct de leucorrhées ou d'écoulement urétral +/- PCR chez patients asymptomatiques) +/- recherche de mycoplasmes (selon contexte clinique).
6. Le traitement repose sur des traitements spécifiquement adaptés au(x) germe(s) pathogène(s) identifié(s).
7. Le recherche des infections à HPV oncogènes par PCR est désormais recommandée dans le cadre du dépistage des cancers du col utérin chez les femmes de plus de 30 ans. La prévention des cancers HPV-induits repose sur la vaccination des adolescents et jeunes adultes, quel que soit leur sexe biologique.

Chapitre 18

Épidémiologie, facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers

Dr Anne-Sophie Hamy-Petit[1], Dr Victoire De Castelbajac[2]

1. Service de chirurgie Sénologique, gynécologique et reconstructrice, Institut Curie, Paris
2. Sénopôle, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris

OBJECTIFS : N° 290. ÉPIDÉMIOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE, PRÉVENTION ET DÉPISTAGE DES CANCERS

- Décrire l'épidémiologie des cancers les plus fréquents (sein, côlon-rectum, poumon, prostate). Incidence, prévalence, mortalité.
- Connaître et hiérarchiser les facteurs de risque de ces cancers.
- Expliquer les principes de prévention primaire et secondaire.
- Connaitre les principes du dépistage du cancer (sein, côlon-rectum, col utérin).

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Prévalence, épidémiologie	Méthodes d'estimation de l'incidence, de la prévalence et de la mortalité des cancers	
B	Prévalence, épidémiologie	Registres de cancers	
A	Prévalence, épidémiologie	Incidence et mortalité des cancers en France : données générales des principaux cancer, variations selon l'âge et le sexe et tendances évolutives	Données sur cancers gynécologiques et mammaire et autres cancers les plus fréquents en France
A	Prévalence, épidémiologie	Savoir quels sont les cancers les plus fréquents	Poumon, côlon-rectum, sein, prostate
A	Prévalence, épidémiologie	Connaître l'incidence et la prévalence et la mortalité du cancer du sein	Mortalité : globale, âge type histologique
A	Étiologies	Connaître la notion de risque attribuable et les caractéristiques des 3 niveaux de risque	Moyen, élevé et très élevé
A	Étiologies	Connaître les principaux facteurs de risque de cancer	Tabac, alcool, nutrition, environnement, expositions professionnelles, infection
A	Étiologies	Connaître les facteurs de risque génétiques, comportementaux, environnementaux, professionnels et les hiérarchiser	
B	Étiologies	Connaître les facteurs de risque génétiques	
A	Étiologies	Connaître les facteurs de risque spécifiques des cancers du sein, du col, de l'endomètre, de l'ovaire	

A	Étiologies	Connaître les facteurs de risque du cancer du sein et leurs niveaux de risque	Facteurs de risque du cancer du sein à impact important (ex : ATCD personnels ou familliaux) ; Facteurs de risque du cancer du sein à impact limité (ex: exposition hormonale)
A	Étiologies	alcool, tabac, sédentarité, surpoids, obésité, régime pauvre en fibre	
A	Définition	Niveau de prévention : définitions et principes de prévention primaire, secondaire et tertiaire	Distinguer les principes de prévention primaire, secondaire et tertiaire
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principaux types d'HPV oncogènes	
A	Définition	Prévention selon la population : universelle, sélective ou ciblée	
A	Définition	Connaître les modalités de prévention primaire du cancer épidermoïde du col de l'utérus	Vaccination HPV et ses différents types
A	Définition	Connaître les définitions du dépistage des cancers, modalités et principes	Dépistage organisé versus individuel – notions générales de dépistage – dépistages systématique, organisé, opportuniste, principaux biais
A	Définition	Dépistage des cancers : conditions pour réaliser un dépistage organisé	
A	Définition	Connaître les modalités de dépistage individuel du cancer du sein et le programme de dépistage organisé	
A	Définition	Connaître les modalités de dépistage individuel du cancer du col de l'utérus et le programme de dépistage organisé	Objectifs, modalités

NB : Dans cet item, seuls les aspects relevant de la gynécologie seront abordés. Pour les autres aspects, voir le Référentiel R2C du Collège de Cancérologie.

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

- Les cancers représentent en France la **première cause de décès chez l'homme et la deuxième cause de décès chez la femme.**

B 1. Méthodes d'estimation de l'incidence, de la prévalence et de la mortalité des cancers

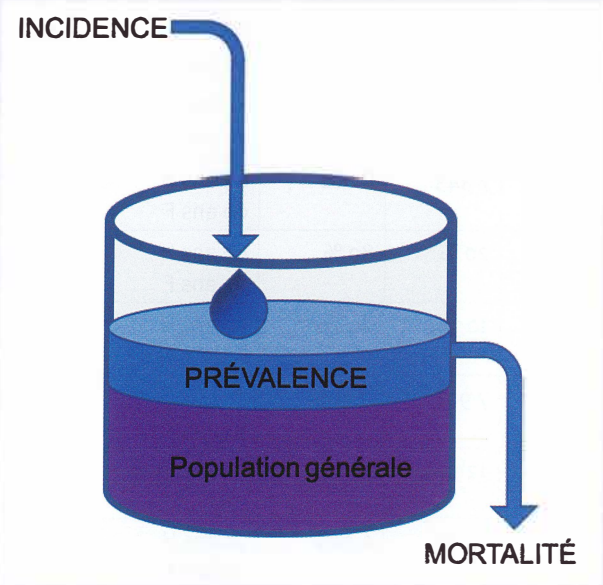
- En épidémiologie **l'incidence** d'une maladie est une mesure de l'état de santé d'une population dénombrant le nombre de nouveaux malades sur une période donnée. Le taux d'incidence est calculé en rapportant l'incidence à la taille de la population considérée, toujours sur une période donnée.

Incidence = (nombre de nouveaux cas/population totale) sur une certaine durée

- Le **taux de mortalité** correspond au nombre de décès en rapport avec une cause précise observé dans une population donnée, et pendant une période donnée.
- La **prévalence** est une mesure de l'état de santé d'une population, dénombrant le nombre de cas de maladies, à un instant donné ou sur une période donnée. Pour une affection donnée, on calcule le taux de prévalence en rapportant ce nombre à la population considérée. Le taux de prévalence est une proportion (typiquement exprimée en pourcentage).

Prévalence = nombre de cas mesuré à un instant t/population totale

Figure 1. Représentation schématique de l'incidence/prévalence/mortalité



- L'incidence et la mortalité par cancers sont des indicateurs épidémiologiques indispensables pour appréhender l'impact de cette pathologie.

B

2. Registres de cancers

- Un registre des cancers (ou registre des tumeurs) est un outil d'étude épidémiologique ou éco-épidémiologique rassemblant des données sur l'occurrence spatiale et temporelle d'un type spécifique de cancer ou de l'ensemble des cancers détectés par les médecins.
- C'est un type de registre de population informatisé.
- Santé publique France, en partenariat avec l'Institut national du cancer (INCa), le réseau FRANCIM des registres des cancers et le service de biostatistique-bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), publie régulièrement des estimations d'incidence des cancers, de mortalité et de survie en France.
- Ces informations contribuent à orienter, suivre et évaluer les politiques de lutte contre le cancer.

A

3. Incidence et mortalité des cancers en France

3.1. Les cancers les plus fréquents

- Le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2018 est de **382 000** (54 % chez l'homme, 46 % chez la femme) et celui de décès par cancer, à **157 400** (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme).
- Le **Tableau 1** récapitule l'incidence et la mortalité et les tendances évolutives des principaux types de cancer.

Tableau 1. INCIDENCE, MORTALITÉ ET TENDANCES ÉVOLUTIVES DES PRINCIPAUX TYPES DE CANCER EN FRANCE, PAR SEXE

		TOTAL	FEMMES	HOMMES	ÂGE MÉDIAN	TENDANCE ÉVOLUTIVE
INCIDENCE	Sein	58 459	58 459	< 1 %	61 ans	Incidence en augmentation
	Prostate	50 430	0	50 430	68 ans	Incidence en baisse
	Poumon	46 363	15 132	31 231	67 ans H 65 ans F	Incidence stable chez l'homme, en augmentation chez la femme
	Colo-rectum	43 336	20 120	23 216	71 ans H 73 ans F	Incidence en baisse
	Mélanome cutané	15 404	7 343	8 061	63 ans H 60 ans F	Incidence en forte augmentation (double tous les 15 ans)
	Foie	8 200	20 %	80 %	69 ans H 74 ans F	Augmentation due à l'alcool et aux hépatites virales
MORTALITÉ	Poumon	33 117	10 356	22 761	69 ans H 68 ans F	Diminution chez l'homme, progression chez la femme
	Colo-rectum	17 117	7 908	9 209	77 ans H 81 ans F	Mortalité en baisse
	Sein	12 146	12 146	< 1 %	74 ans	Le plus meurtrier chez la femme même si mortalité en baisse
	Foie	8 150	2 394	6 303	71 ans H 76 ans F	Diminution de la mortalité
	Prostate	8 115	0	8 115	83 ans	Mortalité en baisse
	Mélanome cutané	1 783	747	1 036	70 ans H 72 ans F	Mortalité en augmentation

- **Le cancer du sein est à la fois le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme.** Le taux de survie nette à 5 ans est de 87 %.

3.2. Les cancers gynécologiques

- Le **Tableau 2** récapitule l'incidence, la mortalité et les tendances évolutives pour les cancers gynécologiques.

Tableau 2. INCIDENCE, MORTALITÉ ET TENDANCES ÉVOLUTIVES DES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES EN FRANCE

	Incidence	Mortalité	Âge médian	Tendance évolutive
Corps de l'utérus	8 000	2 400		Incidence stable
Ovaire	4 617	> 3 000		Baisse de l'incidence liée à l'utilisation de la contraception
Col de l'utérus	3 000	1 000		Baisse de l'incidence et mortalité depuis le **dépistage** par FCU

3.2.1. Le cancer du col de l'utérus *(voir item 300)*

- L'incidence et la mortalité du cancer de l'utérus baissent depuis le **dépistage** par FCU. Son incidence est élevée au niveau mondial, mais il est le onzième cancer en France (3000 nouveaux cas/an). Sa survie relative à 5 ans est de 75 %.

3.2.2. Le cancer du corps de l'utérus (endomètre) *(voir item 300)*

- Premier cancer gynécologique, le cancer de l'endomètre représente le 4e cancer de la femme en France en termes d'incidence (8000 nouveaux cas/an) et le cinquième en termes de mortalité (2400 décès/an). Son incidence est stable. L'âge moyen au diagnostic est de 68 ans. Son diagnostic est souvent fait à un stade précoce. La survie relative à 5 ans de 76 %.

3.2.3. Le cancer de l'ovaire *(voir item 306)*

- L'incidence du cancer de l'ovaire et sa mortalité diminuent en raison de l'utilisation croissante de la contraception orale. Il représente le 2e cancer gynécologique en termes de fréquence (4617 nouveaux cas/an) et le 4e en termes de décès chez la femme. Du fait de sa découverte tardive dans 75 % des cas, il reste très meurtrier (plus de 3000 décès/an).

A 4. Prévalence, épidémiologie

- Les cancers les plus fréquents en France sont par ordre de fréquence le cancer de la prostate, le cancer du sein, le cancer du poumon puis le cancer colorectal.
- Le **Tableau 3** représente l'incidence, la prévalence et la mortalité des principaux cancers en France.

Tableau 3. INCIDENCE, PRÉVALENCE ET MORTALITÉ DES PRINCIPAUX TYPES DE CANCERS EN FRANCE. Données issues des registres de cancers regroupés au sein du réseau Francim, le service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France (SPF) et l'Institut national du cancer (INCa).
(*Patients vivants avec diagnostic de cancer dans 5 dernières années/an)

	Incidence *(Nouveaux cas/an)*	Prévalence*	Mortalité *(Nombre décès/an)*
Sein	58 459	254 000 cas	12146
Prostate	50 430	200 000 cas	8 115
Poumon	46 363 Hommes : 31 231 Femmes : 15 132	86 000 cas avec 54 000 cas chez les hommes et 32 000 cas chez les femmes	33 117 Hommes : 22 761 Femmes : 10 356
Colo-rectal	43 336 Hommes : 23 216 Femmes : 20 120	132 000 cas soit 83 000 chez les hommes et 69 000 cas chez les femmes	17 117 Hommes : 9 209 Femmes : 7 908

A 5. Risque attribuable et niveaux de risque

- La notion de **risque attribuable** correspond à la proportion de cas qui pourraient être évités si ce facteur de risque était absent.
- Les facteurs de risque de cancers peuvent être liés à **l'âge**, aux **antécédents personnels** ou **familiaux**. Ils varient d'une personne à l'autre et permettent de déterminer différents **niveaux de risque**, dont dépendent les modalités de **dépistage** ou de **surveillance** qui doivent être adaptées pour chaque patient.

- Un **niveau de risque moyen** est principalement déterminé par **l'âge** et/ou le **sexe**. Par exemple le fait d'être une femme et d'avoir plus de 50 ans pour le cancer du sein ; ou bien d'avoir plus de 50 ans pour le cancer colo-rectal. Dans ces cas il peut exister des **programmes de dépistages organisés**.
- Un **niveau de risque élevé** concerne des personnes ayant des facteurs de risque autres que l'âge comme des **antécédents familiaux ou personnels**. Peuvent être cités en exemple un antécédent familial de cancer du sein ou antécédent personnel d'irradiation thoracique pour le cancer du sein ; un antécédent de maladie chronique inflammatoire de l'intestin (MICI) évoluant depuis plus de 20 ans pour le cancer colo-rectal. Une **surveillance spécifique** peut être proposée dans ces situations (début plus précoce, fréquence rapprochée, différentes modalités d'examens...).
- Un **niveau de risque très élevé** concerne les personnes ayant des **prédispositions génétiques** authentifiées : mutations *BRCA1* et *BRCA2* pour le cancer du sein, polypose adénomateuse familiale (PAF) ou syndrome de Lynch pour le cancer colo-rectal. Cela implique une **surveillance spécifique** rapprochée. Ces prédispositions génétiques peuvent être évoquées devant des critères tels que la précocité de survenue d'un cancer, la présence de plusieurs cas dans une même branche familiale. Les patients concernés doivent se voir proposer une **consultation d'oncogénétique**.

A 6. Principaux facteurs de risque de cancer

- Les facteurs de risque externes sont liés aux **comportements** et à **l'environnement**. Parmi les nouveaux cas de cancers diagnostiqués chaque année en France, environ 40 % seraient attribuables à des facteurs de risque évitables.
- Parmi eux, les plus fréquents sont :
  - la consommation de **tabac** (19,8 %) ;
  - la consommation d'**alcool** (8 %) ;
  - **l'alimentation** (consommation insuffisante en fibres, fruits et légumes, produits laitiers ; consommation excessive de viandes rouges et charcuteries) (5,4 %) ;
  - le **surpoids/l'obésité**, le **manque d'activité physique** (5,4 %) ;
  - l'exposition à certains **agents infectieux**, virus (papillomavirus, hépatite B, hépatite C, virus Ebstein Barr...) ou bactéries (Helicobacter Pylori…) (4 %) ;
  - les **expositions professionnelles** à des substances cancérigènes (3,6 %) ;
  - **l'environnement** : l'exposition aux rayons ultraviolets solaires et artificiels (3 %), les radiations ionisantes (radons, radiations médicales…), la pollution de l'air extérieur (0,4 %).

A 7. Facteurs de risque génétiques, comportementaux, environnementaux, professionnels

- Certains facteurs de risque, dits « ***internes*** », sont liés à notre âge ou à notre histoire familiale, ou notre **patrimoine génétique**. Certaines formes de cancers sont liées à la présence d'une altération génétique constitutionnelle, c'est-à-dire présente dans toutes les cellules de l'organisme et transmissible à la descendance.
- D'autres facteurs de risque, dits « ***externes*** », sont liés à nos comportements ou à notre environnement. Parfois sous-estimés, ils sont pourtant responsables de plus de cas de cancers que ceux générés par l'âge ou l'hérédité. On estime ainsi que 4 cancers sur 10 pourraient être prévenus. Les facteurs dits externes n'ont pas tous le même impact sur le risque de développer un cancer.

7.1. Hiérarchie des facteurs de risque de cancer

7.1.1. Au sein des facteurs de risque environnementaux

- **Le tabac** serait à lui seul à l'origine de **19,8 %** des cancers.

  Chaque année en France, le tabac est responsable de 45000 décès par cancer. **Il s'agit du facteur de risque évitable de cancer le plus important.** Il est responsable de plus de 8 cancers du poumon sur 10, près de 70 % des cancers des voies aéro-digestives supérieures (bouche, larynx, pharynx, œsophage) et de 35% des cancers de la vessie. Il serait aussi impliqué dans le développement des cancers du foie, du pancréas, de l'estomac, du rein, du col de l'utérus, du sein, du côlon-rectum, de l'ovaire et de certaines leucémies soit 17 localisations différentes de cancers.
- **La consommation d'alcool,** à l'origine de **8 %** des cancers, serait la deuxième cause évitable de mortalité par cancer. L'effet de la consommation de boissons alcoolisées dépend principalement de la quantité d'alcool apportée et non du type de boisson (vin, bière, apéritif). Le risque de cancer augmente avec la dose totale d'alcool consommée (relation dose-effet). L'alcool augmente le risque de développer plusieurs cancers : le sein, le cancer colorectal, le cancer des VADS en synergie avec le tabac, le cancer du foie, de l'œsophage et de l'estomac. Pour le cancer du sein, le risque augmente dès une consommation d'au moins un verre par jour alors que pour le cancer du foie, ce risque apparaît à partir d'une consommation supérieure à 4 verres par jour.
- **L'alimentation déséquilibrée** serait en cause dans **5,4 %** des cancers, notamment en cas de consommation insuffisante de fibres, de fruits et légumes, de produits laitiers (effets protecteurs) et de consommation excessive de viandes rouges et de charcuteries, une alimentation trop salée ou riches en nitrosamines.
- **Le surpoids et l'obésité** seraient également en cause dans **5,4 %** des cancers ; en particulier dans certains cancers hormonodépendants (sein, endomètre).
- **L'exposition aux rayons ultraviolets** solaires et artificiels serait à l'origine de 3 % des cancers (mélanome, basocellulaire et carcinome épidermoïde).
- **Le manque d'activité physique** et la sédentarité seraient à l'origine de 0,9 % des cancers.
- **Le fait de ne pas avoir allaité** serait en cause dans 0,5 % des cancers.
- **La pollution de l'air extérieur** (avec les particules fines) serait liée à environ 0,4 % des cancers.

7.1.2. Au sein des facteurs de risque infectieux

- L'exposition à certains **agents infectieux** sont en cause dans 4 % des cancers :
  - Parmi **les virus** : HTLV (lymphome), EBV (nasopharynx, lymphome de Burkitt), VIH (Lymphome malin non Hodgkinien, cancer du col de l'utérus), HHV8 (sarcome de Kaposi), HPV (cancer du col de l'utérus, de la verge, de l'anus et des VADS) et les hépatites (carcinome hépatocellulaire) ;
  - Parmi **les bactéries** : *Helicobacter Pilori* (cancer de l'estomac, lymphome gastrique du MALT) et parmi **les parasites** : Bilharziose (carcinome épidermoïde de la vessie).

7.1.3. Au sein des facteurs de risque professionnels

- **Les expositions professionnelles à des substances cancérigènes** sont en cause dans 3,6 % des cancers et incluent notamment l'amiante, les poussières de bois, la silice, les métaux, le benzène, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les rayonnements ionisants, le radon.

7.1.4. Au sein des facteurs de risque iatrogènes

- **Les radiations ionisantes** (radon, expositions diagnostiques) sont attribuables à 1,8 % des cancers. Parmi les cancers radio-induits, les plus fréquents sont les hémopathies malignes, les cancers du poumon, de la thyroïde et du sein.
- **Les traitements hormonaux** (la pilule contraceptive et le traitement hormonal de la ménopause) ou anti-hormonaux (tamoxifène) seraient en cause dans 0,6 % des cancers. Le **tamoxifène**, utilisé comme hormonothérapie dans le cancer du sein hormonodépendant, peut provoquer un **cancer de l'endomètre.**

B

8. Facteurs de risque génétiques

- Les altérations génétiques sont des modifications du génome qui peuvent être localisées au sein d'un gène (mutations, délétions, insertions, réarrangements de grande taille) ou bien correspondre à de grands remaniements chromosomiques (perte/duplication d'un chromosome ou d'une partie d'un chromosome, translocation entre deux chromosomes). Elles peuvent être à l'origine de la cancérogénèse, en particulier lorsqu'elles touchent des gènes impliqués dans les processus de contrôle de la croissance et de la mort cellulaires. Il peut s'agir par exemple :
  - **d'un gène suppresseur de tumeur,** correspondant à un gène freinant la prolifération cellulaire (réparation de l'ADN, apoptose…). C'est le cas des gènes ***BRCA1-2*** dans le syndrome sein-ovaire, du gène ***APC*** dans la polypose adénomateuse familiale (PAF), ***TP53*** dans le syndrome de Li Fraumeni ou encore des gènes des protéines de mésappariements **(MMR)** dans le syndrome de Lynch.
  - **d'un proto-oncogène** qui favorise la prolifération cellulaire. C'est le cas pour le gène ***RET*** dans la NEM de type 2, le gène ***RAS*** ou encore **Erb**.
- Dans l'immense majorité des cas, ces altérations génétiques sont acquises au cours de la vie et ne sont pas présentes dans toutes les cellules de l'organisme, elles sont dites **somatiques**.
- **Dans près de 5 % des cas, ces altérations génétiques sont dites constitutionnelles.** On parle alors de prédispositions génétiques qui se traduisent par une augmentation du risque de cancer par rapport au risque moyen de la population générale. Plus de 80 gènes de prédisposition génétique aux cancers ont été identifiés. Les principales prédispositions génétiques et gènes associés sont listées ci-après :
  - **le syndrome sein-ovaire**

    Principalement représenté par des mutations germinales des **gènes *BRCA*** (BRCA1 et BRCA2), gènes suppresseurs de tumeurs, ce syndrome confère un risque très augmenté de survenue d'un cancer du sein et de l'ovaire. Les gènes PALB2 et RAD51C sont également associés à un risque accru de cancer de l'ovaire ;
  - **le syndrome de Lynch**

    Le syndrome de Lynch (ou anciennement appelé cancer colorectal héréditaire sans polypose et en anglais ***hereditary non-polyposis colorectal cancer*** **HNPCC**) est la forme la plus fréquente des cancers colorectaux héréditaires (2 à 3 %). Sa transmission est **autosomique dominante**. L'anomalie touche les gènes des protéines de mésappariements (MMR) des erreurs de réplication de l'ADN : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Elle confère un risque accru de cancer colorectal, cancer de l'endomètre, des voies excrétrices urinaires (bassinet et uretère essentiellement), et de l'intestin grêle. Les tumeurs développées dans le cadre du syndrome de Lynch présentent quasiment toujours une déficience du système MMR révélée par une **instabilité microsatellitaire** en anglais *MicroSatellite Instability* **(MSI)** et une perte d'expression d'une ou deux protéines MMR ;
  - **syndrome de la polypose adénomateuse familiale**

    Les polyposes adénomateuses familiales **(PAF)** sont caractérisées par la présence de centaines de milliers **d'adénomes au niveau du côlon ou du rectum** ;
  - **autres syndromes**

    Il existe d'autres syndromes qui se caractérisent par la présence d'un très grand nombre de polypes dans le côlon (syndromes de polypose) tel que la maladie de Cowden (gène PTEN), ou encore le syndrome de Peutz-Jeghers (gène STK11).

A 9. Facteurs de risque spécifiques des cancers du sein, du col, de l'endomètre et de l'ovaire

9.1. Cancer du sein

- **Les facteurs de risque de cancer du sein sont :**
  - **âge** > 50 ans ;
  - **antécédents familiaux** dans lesquels on tiendra compte du degré de parenté, du jeune âge de la survenue, de la bilatéralité, de la multifocalité et de l'existence de cancer associé ;
  - **antécédent personnel** de cancer du sein (invasif ou *in situ*), ou lésion/mastopathie à risque histologique ;
  - **prédisposition génétique** (*BRCA1, BRCA2* principalement, *PALB2, RAD51C*) ;
  - antécédent d'irradiation thoracique ;
  - vie génitale prolongée (ménarche précoce et ménopause tardive) ;
  - première grossesse tardive et pauciparité ;
  - absence d'allaitement maternel ;
  - contraception orale et traitement hormonal de la ménopause ;
  - autres facteurs de risque incriminés : consommation régulière d'alcool, obésité post-ménopausique, haut niveau socio-économique, tabac, peu ou pas d'activité physique.

9.2. Cancer de l'ovaire

- Les facteurs de risque des cancers ovariens sont mal connus et semblent peser d'un poids modeste (risque relatif = 2 pour la quasi-totalité de ces facteurs) :
  - **Âge > 50 ans** (50 % des cancers de l'ovaire surviennent après 50 ans) ;
  - **Antécédents personnels ou familiaux** de cancer de l'ovaire ou du sein ;
  - Syndrome sein-ovaire, avec mutation des gènes BRCA 1 ou BRCA 2 ;
  - Ethnie caucasienne ;
  - Infertilité et traitements inducteurs de l'ovulation ;
  - Vie génitale prolongée : ménarche précoce et ménopause tardive ;
  - Première grossesse tardive et pauciparité ;
  - Absence d'allaitement maternel ;
  - Facteurs liés à l'environnement : talc et amiante.
- Les facteurs protecteurs sont (sans doute en rapport avec une diminution du nombre d'ovulations) : les grossesses et l'allaitement maternel, ainsi que le fait de **prendre une contraception orale hormonale (effet durée de la prise et effet rémanent à long terme après l'arrêt).**
- Dans environ 1 cas sur 10, le cancer de l'ovaire a une cause génétique.

9.3. Cancer du col utérin

- Le Human Papilloma Virus (HPV) (principalement HPV 16 et 18) est considéré comme la cause principale du cancer du col utérin. Alors que plus de 50 types d'HPV peuvent infecter les voies génitales, 15 d'entre eux (les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, et 82) sont considérés à **fort potentiel oncogène pour le col utérin.**

- La grande majorité des femmes infectées par un type de HPV oncogène ne **développent pas de cancer du col.** D'autres facteurs, agissant en même temps que l'HPV, influencent le risque de provoquer la maladie.
- Ces « cofacteurs » sont :
  - tabac ;
  - immunodépression ;
  - infections dues à d'autres maladies sexuellement transmissibles ;
  - âge précoce du premier rapport sexuel ;
  - multiples partenaires sexuels au cours de la vie ;
  - multiparité ;
  - utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux ;
  - population défavorisée.

9.4. Cancer de l'endomètre

- La cause principale des cancers de l'endomètre est une exposition oestrogénique non ou mal compensée par une séquence progestative. Les facteurs de risque identifiés sont :
  - **âge** (75 % des cancers de l'endomètre surviennent après la ménopause) ;
  - **surpoids et obésité ;**
  - **diabète ;**
  - traitement par tamoxifène (après la ménopause) ;
  - puberté précoce et ménopause tardive ;
  - nulliparité ;
  - traitement oestrogénique seul (intérêt de l'ajout de progestatifs dans les traitements hormonaux de la ménopause).
- Sur le plan génétique, environ 2 à 5 % des cancers de l'endomètre seraient dus à une prédisposition génétique, la plus fréquente étant le **syndrome de Lynch, ou syndrome HNPCC**.

A

10. Facteurs de risque du cancer du sein et leurs niveaux de risque

- Le cancer du sein est une maladie plurifactorielle dont le développement est complexe, lié à des interactions entre de multiples facteurs environnementaux et génétiques.
- L'étiologie du cancer n'est que partiellement connue avec un rôle des facteurs hormonaux impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdienne sexuelles.

10.1. Niveaux de risque associés au cancer du sein

- Le **Tableau 4** présente les différents facteurs de risque du cancer du sein actuellement établis. Ils sont classés selon leur niveau de risque relatif (RR) de façon à définir trois groupes de risque pour le cancer du sein :
  - **RR de 2 ou moins :** le risque de cancer reste sensiblement le même que le facteur soit ou non présent. Ces facteurs sont peu utiles dans une approche de **prévention** ou pour définir des groupes à risque de cancer du sein ;
  - **RR entre 2 et 4 :** le risque de cancer est modérément augmenté. Ces facteurs définissent des femmes pouvant justifier de surveillance spécifique (début du dépistage par mammographie avant 50 ans par exemple) ;

– **RR de plus de 4 :** le risque de cancer est notablement augmenté. Ces facteurs sont utiles pour définir des femmes à haut risque de cancer du sein qui doivent bénéficier d'une prise en charge préventive spécifique et adaptée.

- Il est à noter que seules les prédispositions héréditaires au cancer du sein caractérisent des femmes à très haut risque de cancer du sein (RR de plus de 20) pour lesquelles la **prévention** chirurgicale est envisagée.

Tableau 4. FACTEURS DE RISQUE DE CANCER DU SEIN ÉTABLIS

Risque faible 1, 1 < RR ≤ 2, 0	Risque modéré 2, 0 < RR ≤ 4, 0	Risque élevé RR > 4, 0
• Puberté < 12 ans • Ménopause tardive • Nulliparité • Première grossesse tardive • Absence d'allaitement • Obésité post-ménopausique • Traitement hormonal substitutif • Oestroprogestatifs • Mastopathies prolifératives sans atypies cellulaire • Alcool • Niveau socio-économique élevé • ATCD familiaux de cancer du sein après 50 ans chez un apparenté au 1er degré ou quel que soit l'âge chez un apparenté au 2e degré • Polymorphismes de gènes mineurs	• Densité nodulaire à la mammographie • Mastopathies prolifératives avec cellules atypiques • ATCD familiaux de cancer du sein (un apparenté au 1er degré atteint avant 50 ans) • densité mammaire Birads 4	• Mastopathies prolifératives avec cellules atypiques et ATCD familiaux de cancer du sein • ATCD personnel de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) • ATCD personnel de cancer du sein • ATCD familiaux de cancer du sein (CS) • ATCD familiaux de cancer du sein précoce : deux apparentés au 1er degré atteints de CS avant 40 ans • Prédisposition génétique héréditaire (gènes majeurs - 5-10 % des cancers : BRCA1, BRCA2, p53, PTEN) • Irradiation thoracique (hautes doses) à un âge jeune

- Le **Tableau 5** présente les facteurs protecteurs de cancer du sein.

Tableau 5. FACTEURS PROTECTEURS DE CANCER DU SEIN

Facteurs protecteur du cancer du sein	Grossesse menée à terme jeune (vs 0)	RR = 0, 5
	Allaitement (période > 12 mois)	RR = 0, 96
	Ovariectomie < 40 ans (vs ménopause naturelle)	RR = 0, 5
	Activité physique régulière	RR = 0, 7

A

11. Alcool, tabac, sédentarité, surpoids, obésité, régime pauvre en fibre

- Sur **355 000 cancers diagnostiqués** en France chaque année, on estime que **142 000** auraient pu être évités, soit 40 %.
- Les modes de vie et comportements sont à l'origine de 4 cancers sur 10. **Le tabac, l'alcool, l'alimentation déséquilibrée, la sédentarité et le surpoids** font partie de ces facteurs modifiables.

11.1. Tabac

- En 2019, **24 %** des Français de 18 à 75 ans déclarent fumer quotidiennement. Il existe au moins 70 substances cancérigènes connues dans la fumée de tabac. **Il n'y a pas de seuil de consommation sans risque.**
- Le repérage des patients fumeurs, leur information sur les dangers d'une consommation et sur les bénéfices de son arrêt ainsi que l'aide à l'arrêt constituent des leviers possibles dans la lutte contre le cancer.

11.2. Alcool

- La consommation d'alcool représente la 2e **cause de mortalité évitable** par cancer.
- La relation entre l'alcool et les cancers est scientifiquement établie quel **que soit le type de boisson alcoolisée** consommée, le facteur cancérogène étant l'éthanol qu'elles contiennent toutes. **Il n'y a pas de seuil de consommation sans risque.**
- Le repérage des consommations, l'établissement d'un dialogue avec les patients, le rappel des repères de consommation à moindre risque et l'orientation lorsqu'un accompagnement est nécessaire sont des leviers possibles dans la lutte contre le cancer.
- Il est recommandé, pour limiter les risques sur la santé, de **limiter sa consommation à 10 verres par semaine et de ne pas boire tous les jours.**

11.3. Alimentation

- Une mauvaise alimentation est la cause de 19000 cas de cancers par an **(5,4 %)**, notamment de cancer colorectal ou de l'estomac. **L'alimentation** peut être à la fois **un facteur protecteur ou un facteur de risque.**
- La consommation de **fibres alimentaires** contenues dans les fruits, légumes, légumes secs et céréales complètes, de produits laitiers (hors produits à base de lait riche en graisse ou sucre) est par exemple un **facteur protecteur** contre l'apparition de cancer.
- La surconsommation de **viandes rouges et de charcuterie** constitue un **facteur de risque** de cancer colorectal. Les modes de cuisson avec une chaleur supérieure à 200 degrés ou exposant directement les aliments aux flammes pourraient entraîner la formation de substances cancérigènes mais les données scientifiques sont limitées.

11.4. Surpoids et obésité

- **Le surpoids** *(IMC ≥ à 25 kg/m²)* et **l'obésité** *(IMC ≥ à 30 kg/m²)* seraient à l'origine de 19 000 nouveaux cas de cancer par an **(5,4 %)** sur 14 localisations différentes dont le cancer du sein, colorectal, rein, endomètre, foie, pancréas, voies aérodigestives supérieures, œsophage, estomac, vésicule biliaire, ovaire et prostate.
- Il est conseillé de diminuer voire d'arrêter la consommation des sodas et boissons sucrées et d'augmenter celles des aliments riches en fibre et de pratiquer une activité physique.

11.5. Sédentarité

- L'activité physique est représentée par tous **les mouvements** de la vie quotidienne, professionnelle, domestique et des loisirs. **3000 nouveaux cas par an** seraient dus au manque d'activité physique, souvent en lien avec une augmentation du temps passé devant les écrans.
- On observe des effets bénéfiques de l'activité physique avant, pendant et après la survenue d'un cancer.
- Il est conseillé de **pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique dynamique par jour et 1 h d'activité plus soutenue par semaine.**

A

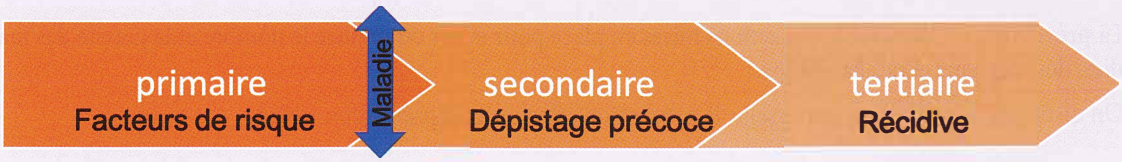
12. Niveau de prévention : définitions et principes de prévention primaire, secondaire et tertiaire

- Les 3 niveaux de **prévention** sont détaillés dans le **Tableau 6** et représentés dans la **Figure 2**.

Tableau 6. DÉFINITIONS ET BUTS DE LA PRÉVENTION PRIMAIRE, SECONDAIRE ET TERTIAIRE DU CANCER

Niveau	Définition et but	Exemples
Prévention primaire *Avant l'apparition de la maladie*	Prévenir l'apparition d'une maladie donc en **diminuer l'incidence**. En luttant contre des **facteurs de risque** dans les champs des conduites individuelles, environnementales ou sociétales. Améliorée par la connaissance des facteurs de risque.	• **Vaccination** contre l'HPV pour diminuer les lésions dysplasiques du col de l'utérus, des cancers ORL ou du canal anal. • Informations et conseils sur le tabac, l'alcool, la nutrition... • Diminution de l'exposition UV excessive pour diminuer l'incidence des mélanomes.
Prévention secondaire *Stade précoce de la maladie*	Toute action mise en œuvre pour prendre en charge la maladie précocement dans une population en apparente bonne santé dans le but d'en **diminuer la prévalence**. Actions de **dépistage**.	• FCV tous les 3 ans chez les femmes de 25 à 65 ans. • Recherche de sang dans les selles tous les 2 ans chez les personnes de 50 à 74 ans. • Éducation des patients "aux signes d'alerte".
Prévention tertiaire *Une fois la maladie installée*	**Diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou les rechutes.**	• Utilisation du Tamoxifène après la fin d'un traitement contre un cancer du sein hormono-dépendant. • Rééducation fonctionnelle après une chirurgie.

Figure 2. Types de prévention



B

13. Principaux types d'HPV oncogènes

13.1. Définition

- Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN très résistants, qui infectent les épithéliums. La plupart des types d'HPV infectent les épithéliums cutanés et causent des verrues cutanées courantes.

13.2. Sous-types

- Environ 40 types infectent les épithéliums muqueux ; ils sont classés en fonction de leur association épidémiologique avec le cancer du col de l'utérus.

- Une infection par des types à **faible risque ou non oncogènes**, tels que les types 6 et 11, peut provoquer des anomalies **bénignes** des cellules cervicales, des verrues génitales ou condylomes et des papillomes laryngés.
- Les HPV à haut risque (HR), ou oncogènes, agissent en tant que carcinogènes dans le développement du cancer du col de l'utérus et d'autres cancers ano-génitaux.
- Douze HPV sont aujourd'hui classés comme des agents cancérogènes avérés (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) et un 13e HPV, l'HPV 68, est un cancérogène probable.

13.3. Épidémiologie

- Ces HPV à haut risque peuvent causer des anomalies des cellules cervicales de bas grade, de haut grade (ou lésions précancéreuses), et des cancers ano-génitaux.
- Les HPV à haut risque sont détectés dans 99 % des cancers du col utérin.
- Le type 16 est la cause d'environ 50 % des cancers du col utérin et les types 16 et 18 représentent ensemble environ 70 % des cancers du col utérin.
- **À noter :** l'infection par un HPV à haut risque est considérée comme nécessaire mais non suffisante au développement du cancer du col ; la grande majorité des femmes infectées ne développent pas de cancer (phénomène de clairance).

Pour en savoir plus

- L'infection par l'HPV est également associée à des cancers anogénitaux moins courants que les cancers du col utérin, tels que les cancers de la vulve, du vagin, du pénis et de l'anus.
- L'association des types génitaux d'HPV aux cancers non génitaux est moins bien établie, mais des études confirment le rôle de ces types de HPV dans certains cancers de l'oropharynx.

A 14. Prévention selon la population : universelle, sélective ou ciblée

- La **prévention** est l'ensemble des actions mises en place pour éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps.
- On distingue la prévention universelle, la prévention sélective et la prévention ciblée.

14.1. Prévention universelle

- Destinée à **l'ensemble de la population**, quel que soit son état de santé. Elle fait donc partie intégrante de « l'éducation pour la santé » qui insiste notamment sur les grandes règles d'hygiène.

14.2. Prévention sélective

- Elle s'exerce en direction de **sous-groupes de population** spécifiques : automobilistes, travailleurs du bâtiment, jeunes femmes, hommes de plus de 50 ans, population défavorisée, etc.
- Ainsi, des campagnes telles que la promotion de la ceinture de sécurité, la promotion de l'activité physique ou encore de la contraception constituent des exemples d'actions de prévention sélective.

14.3. Prévention ciblée

- Établie à la fois selon des **sous-groupes de la population** mais aussi et surtout en fonction de l'existence de facteurs de risque spécifiques à cette partie identifiée de la population (glycosurie chez les femmes enceintes, hypercholestérolémie au-delà de 50 ans…).

A 15. Modalités de prévention primaire du cancer épidermoïde du col de l'utérus

- Les cancers HPV induits sont nombreux, concernent principalement les cancer ano-génitaux (col, vagin, vulve, pénis, anus) et les cancer ORL (oropharynx, cavité buccale, larynx).
- Les types de HPV à haut risque sont détectés dans 99 % des cancers du col utérin. Le type 16 est la cause d'environ 50 % des cancers du col utérin dans le monde et les types 16 et 18 représentent ensemble environ 70 % des cancers du col utérin.
- L'infection par le type HPV à haut risque est considérée comme nécessaire au développement du cancer du col utérin, mais elle ne suffit pas en elle-même pour provoquer le cancer, car la grande majorité des femmes infectées par l'HPV ne développent pas de cancer.
- Les HPV 6 et 11 sont responsables des verrues génitales ou condylomes.
- La prévention primaire du cancer du col de l'utérus passe par la **vaccination**. **Il existe 3 types de vaccins :**
  - **Cervarix*** (2008) vaccin recombinant bivalent, ciblant les HPV de type 16 et 18 ;
  - **Gardasil*** (2007) vaccin recombinant quadrivalent, ciblant les HPV de type 6, 11, 16 et 18 ;
  - **Gardasil 9*** (2019) vaccin recombinant nonavalent, ciblant les HPV de type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58.
- Le vaccin anti-HPV est recommandé (non obligatoire) et remboursé à 65 % par l'Assurance maladie pour **3 types d'indications :**
  - les **adolescentes de 11 à 14 ans** révolus, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus ; les recommandations s'appliqueront également à tous les garçons à partir de janvier 2021.
  - les **immunodéprimés des deux sexes** jusqu'à 19 ans et dès l'âge de 9 ans, chez les enfants (garçons et filles) candidats à une transplantation d'organe solide.
  - les **hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH),** jusqu'à 26 ans.
- L'efficacité de la **vaccination** est proche de 100 % lorsqu'elle est pratiquée avant le début de la vie sexuelle. Malgré une vie sexuellement active, on remarque une persistance de l'efficacité vaccinale chez les jeunes femmes de 15-19 ans d'environ 80 %.

> - **NB :** Pour les immunodéprimés et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, seul Gardasil* et Gardasil 9* sont recommandés.
> - La vaccination ne protège pas contre tous les HPV liés au cancer du col de l'utérus. Le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin et/ou test HPV doit être poursuivi de la même manière que dans la population générale.

- La **prévention** primaire passe également par la prévention des co-facteurs exogènes (prévention de l'usage de tabac, éducation sexuelle et prévention des co-infections par les infections sexuellement transmissibles (IST) (VIH1 et 2, virus herpès simplex 2 (HSV-2), Chlamydia trachomatis et Neisseria gonorrhoeae).

A 16. Dépistage des cancers : modalités et principes

16.1. Notions générales

- Le dépistage est une stratégie de prévention secondaire permettant un diagnostic et une prise en charge à un stade précoce du cancer (situation pré-néoplasique ou cancer localisé).

16.2. Dépistage individuel, dépistage organisé, dépistage opportuniste

- Dans un cadre **organisé**, le dépistage est proposé systématiquement à l'**ensemble d'une population cible**. Il s'inscrit dans une politique dont les stratégies ont été préalablement définies (tranches d'âges, fréquences, procédures) et s'appuie sur une équipe responsable de la gestion du programme. Il est caractérisé par la planification et la coordination de l'ensemble des activités qui constituent le processus de dépistage (développement, mise en place, suivi et évaluation de tous les aspects du programme) de l'identification de la population cible au diagnostic de la maladie et au traitement des individus atteints. Quel que soit le thème de santé concerné, un programme de dépistage repose toujours sur une population cible bien définie, une stratégie de recrutement, une gamme de services (dépistage, suivi et traitement), un système d'assurance qualité, un système d'information et une évaluation.
- **Le dépistage individuel (DI)** se pratique à la demande du médecin traitant (le plus souvent le médecin généraliste) ou du gynécologue, voire à l'initiative de la femme. Le DI se déroule en dehors de tout cadre contractuel et n'est donc pas soumis à un cahier des charges décrivant la procédure à suivre et les examens complémentaires à pratiquer. Il ne bénéficie pas non plus d'un suivi centralisé concernant sa qualité et ses résultats (notamment le nombre de cancers dépistés).
- **Les programmes de dépistage organisé** ont un impact supérieur au dépistage individuel, en particulier en termes de participation totale, d'amélioration de l'équité, d'une probabilité plus élevée de toucher les populations les plus à risque et du fait de la mise en place de mesures d'assurance qualité.
- **Dans le dépistage opportuniste,** la population est recrutée pour le dépistage lors d'un recours aux soins : hospitalisation, visite médicale, centre de santé ou de dépistage, médecine du travail.
- Le **Tableau 7** récapitule les principales caractéristiques des dépistages individuel et organisé.

Tableau 7. SPÉCIFICITÉS DU DÉPISTAGE INDIVIDUEL ET ORGANISÉ

Dépistage individuel	Dépistage organisé
• Adapté à chaque individu • Orienté par des antécédents et facteurs de risque spécifiques • Laissé à l'initiative des médecins • Non évalué	• Mesure de santé publique • Initiative des pouvoirs publics (invitations à domicile etc.) • Sur des populations bien définies • Régulièrement évalué

16.3. Principaux biais liés au dépistage

- Le **critère** absolu de **jugement** d'une campagne de dépistage est la **réduction** de la **mortalité** liée à cette maladie dans la population dépistée.
- **L'augmentation de la durée de survie des malades n'est pas évaluée, car elle est soumise à 3 biais :**
  - **l'avance au diagnostic :** diagnostic précoce mais traitement pas assez efficace pour empêcher ou retarder le décès ;
  - **le biais d'évolutivité :** dépistage préférentiel des tumeurs d'évolution spontanément plus lente entraînant une durée de vie plus longue du fait des intervalles réguliers (exemple 2 ans pour les mammographies) ;
  - **le biais de sur-diagnostic :** dépistage de tumeurs qui n'auraient jamais été diagnostiquées en l'absence de dépistage (tumeurs indolentes ou patients qui seraient décédés d'une autre cause que la maladie dépistée).

A 17. Conditions pour réaliser un dépistage organisé

- L'objectif du dépistage est d'effectuer un diagnostic de cancer à un stade précoce afin d'améliorer le pronostic.
- Les conditions pour réaliser un dépistage organisé répondent à plusieurs critères :
  - des critères liés à la **pathologie** :
    - la maladie doit être fréquente ;
    - la mortalité doit être importante ;
    - l'histoire naturelle de la maladie doit être connue ;
    - la maladie doit être décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
  - des critères liés au **test de dépistage** :
    - le test de dépistage doit être performant ;
    - il doit être acceptable par la population ;
    - le coût de la recherche des cas ne soit pas disproportionné.
  - des critères liés au **traitement** : il existe un traitement efficace.

A 18. Modalités de dépistage individuel du cancer du sein et le programme de dépistage organisé

18.1. Programme de dépistage organisé

- Le programme de dépistage organisé cible les femmes âgées de **50 à 74 ans** à risque **moyen**, c'est-à-dire **sans symptôme** apparent ni facteur de risque particulier.
- Tous les deux ans, les centres régionaux de coordination des dépistages (CRCDC) envoient un courrier d'invitation personnalisé aux femmes âgées de 50 à 74 ans, à partir des fichiers transmis par les régimes d'assurance maladie.
- Les femmes sont invitées à se rendre chez un radiologue agréé (centre devant effectuer au minimum 500 mammographies par an) dont les coordonnées figurent dans la liste jointe au courrier.
- L'examen comprend une mammographie (deux clichés par sein, face et oblique) et un examen clinique des seins. Il est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie, sans avance de frais :
  - si aucune anomalie n'est décelée une double lecture est effectuée par un centre expert (centre devant effectuer au minimum 1500 mammographies par an) ;
  - lorsqu'une anomalie est décelée un bilan diagnostique est effectué d'emblée sans 2e lecture.

18.2. Dépistage individuel

- Le dépistage individuel du cancer du sein concerne les femmes en dehors de la tranche d'âge 50-74 ans et/ou présentant un risque mammaire personnel ou familial supérieur à la population générale :
  - pour les femmes **avant l'âge de 50 ans et après 74 ans,** sans facteur de risque personnel ou familial particulier, les modalités de dépistage sont laissées à l'appréciation du médecin (évaluation des comorbidités en particulier après 74 ans) ;
  - pour les femmes présentant un **risque personnel ou familial accru** de cancer du sein, la surveillance mammaire est organisée en fonction de l'augmentation du risque de cancer du sein. On distingue :

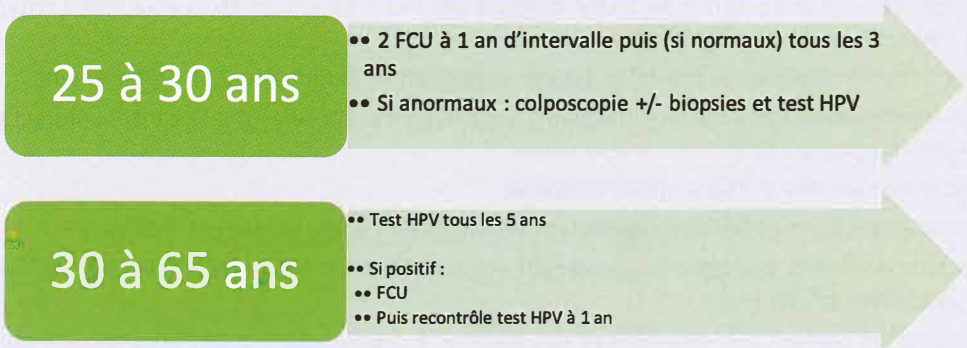
- **Les femmes à risque élevé de cancer du sein** (< 4 fois le risque des femmes de la population générale) :
  - risque personnel : antécédent personnel de cancer du sein ; image anormale lors de la dernière mammographie ; existence d'une néoplasie lobulaire ; existence d'une hyperplasie épithéliale atypique. Une surveillance spécifique est alors mise en place avec, le plus souvent, une mammographie annuelle.
- **Les femmes à risque très élevé de cancer du sein** (≥ 4 fois le risque des femmes de la population générale) :
  - forme héréditaire de cancer du sein avec présence d'une prédisposition génétique, notamment BRCA1/BRCA2, ou sans prédisposition identifiée mais avec histoire familiale forte. La surveillance mammaire intègre à partir de 30 ans l'IRM mammaire, la mammographie et l'échographie mammaire annuelles.

A 19. Modalités de dépistage individuel du cancer du col de l'utérus et le programme de dépistage organisé

- L'incidence et la mortalité des cancers du col de l'utérus diminuent depuis plus de 30 ans en France, notamment grâce au dépistage par frottis cervico-utérin, test de référence, qui permet de dépister des **lésions précancéreuses asymptomatiques.**
- Dans le cancer du col, il s'agit d'une anomalie de l'épithélium pavimenteux, naissant à la **zone de jonction** entre l'épithélium pavimenteux de l'exocol et cylindrique de l'endocol, particulièrement fragile aux infections par HPV.
- Le délai moyen entre la contamination HPV et la survenue d'une néoplasie intra-cervicale est de 10 à 12 ans.
- Toutes les femmes **asymptomatiques de 25 à 65 ans ayant un col de l'utérus sont éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus.** Les femmes enceintes, les femmes ménopausées et les femmes vaccinées contre le HPV sont également concernées.
- Ne sont pas éligibles au dépistage :
  - les femmes asymptomatiques de moins de 25 ans et de plus de 65 ans ;
  - les femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels ;
  - les femmes ayant des signes fonctionnels ou cliniques faisant suspecter un cancer du col de l'utérus (elles relèvent d'un examen immédiat à visée diagnostique) ;
  - les femmes ayant eu un traitement conservateur (cryothérapie, vaporisation laser, conisation au bistouri à froid ou au laser, résection à l'anse diathermique...) pour une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col de l'utérus (elles bénéficient d'un suivi spécifique) ;
  - les femmes ayant une absence de col de l'utérus, soit acquise (hystérectomie totale), soit congénitale.
- Les femmes dans les situations suivantes sont éligibles au dépistage, mais présentent un risque majoré de cancer du col de l'utérus qui peut nécessiter une surveillance plus rapprochée :
  - les femmes immunodéprimées (infectées par le VIH, sous traitement immunosuppresseur, greffées ou ayant une immunodépression constitutionnelle) ;
  - les femmes exposées au diéthylstilbestrol (deuxième génération).
- **Il existe deux modes de participation au dépistage :**
  - **la participation spontanée :** actuellement, 60 % des femmes de la population cible participent spontanément au dépistage du cancer du col de l'utérus. Elles pourront rejoindre le programme sur proposition du professionnel de santé qui réalise l'examen. En effet, elles devront préciser si elles s'opposent à la transmission de leurs résultats aux différents acteurs (Centre régional de coordination des dépistages des cancers et Santé publique France).
  - **la participation après invitation :** les femmes n'ayant pas réalisé de test de dépistage dans les intervalles recommandés recevront par courrier une information et une invitation à consulter leur professionnel de santé pour réaliser le test. Comme pour les femmes réalisant spontanément le dépistage, elles pourront préciser au professionnel de santé réalisant le prélèvement si elles consentent à la transmission de leurs résultats aux différents acteurs.

- **Les modalités de dépistage varient selon l'âge des femmes :**
  - pour les femmes **entre 25 et 29 ans**, le test de dépistage est réalisé par **examen cytologique** tous les 3 ans, après deux premiers tests réalisés à 1 an d'intervalle et dont les résultats sont normaux ;
  - pour les femmes de **30 ans à 65 ans**, le **test HPV-HR** est recommandé et remplace l'examen cytologique. Le test HPV-HR est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal. Ce test recherche la présence d'ADN du virus HPV à haut risque. Il est refait tous les 5 ans, jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

Figure 3. Dépistage du cancer du col de l'utérus



Principales situations de départ en lien avec l'item 290 : « Épidémiologie, facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec la prévention	
303. Prévention/dépistage des cancers de l'adulte	40 % des cancers sont évitables.
313. Prévention des risques liés à l'alcool	Limiter la consommation d'alcool ; maximum 2 verres par jour et pas tous les jours.
314. Prévention des risques liés au tabac	L'arrêt de tabac est toujours bénéfique pour la santé ; Il n'est jamais trop tard pour arrêter de fumer.
315. Prévention des risques professionnels	Les entreprises doivent réduire les expositions des salariés : système clos, meilleure aération, balisage des zones à risque.
319. Prévention du surpoids et de l'obésité	Avoir une alimentation riche en céréales complètes, légumes secs et fruits et légumes.
322. Vaccinations de l'adulte et de l'enfant	Les vaccinations contre les HPV permettent de diminuer le risque de cancer viro-induit.
323. Prévention de l'exposition aux écrans	Limiter le temps passé devant les écrans.
324. Modification thérapeutique du mode de vie (sommeil, activité physique, alimentation...)	Pratiquer tous les jours 30 minutes d'activité physique dynamique.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Les cancers les plus fréquents sont le cancer du poumon, colorectal, de la prostate, du sein.
2. L'incidence signifie le nombre de nouveaux cas par unité de temps.
3. La prévalence signifie le nombre de cas dans la population générale à un instant t.
4. La prévention consiste à éviter l'apparition (primaire), le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacités (secondaire & tertiaire).
5. Dépistage des cancers : recherche d'une maladie chez une personne en bonne santé apparente avant l'apparition de tout symptôme.
6. But dépistage = diminuer la mortalité liée au cancer en le diagnostiquant précocement.
7. Chez la femme les cancers les plus fréquents sont le cancer du sein (1er), le cancer colorectal (2e), le cancer du poumon (3e).
8. Le cancer du sein est d'origine multifactorielle.
9. Les mutations BRCA1 et BRCA2 augmentent le risque de cancer du sein et de l'ovaire.
10. Le facteur de risque principal du cancer du col est l'infection sexuellement transmissible par HPV oncogènes (16-18 +++).
11. La vaccination contre l'HPV des filles et des garçons à l'adolescence avant les premiers rapports sexuels permet de protéger efficacement contre le cancer du col.
12. Le dépistage du cancer du col se fait par FCU de 25 à 30 ans puis test HPV jusqu'à 65 ans.

Chapitre 19

Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin

Dr Christine Rousset-Jablonski
Centre Léon Bérard, Lyon

OBJECTIFS : N°300. Tumeurs du col utérin, tumeur du corps utérin

→ Éléments cliniques et de diagnostic d'une tumeur du col utérin et du corps utérin.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Prévalence, épidémiologie	Épidémiologie descriptive en France du cancer du col	Connaître l'incidence ainsi que la mortalité par cancer du col, avoir une notion de l'épidémiologie mondiale
B	Éléments physiopathologiques	Infection HPV et cofacteurs	Infection HPV, tabac, immunosuppression, absence de dépistage
B	Définition	Principaux types histologiques de cancer du col	Carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes, autres
A	Prévalence, épidémiologie	Prévention : intérêt de la vaccination	Connaître l'intérêt de la vaccination contre l'infection par HPV incluant l'évaluation du rapport bénéfice-risque, ainsi que les modalités de cette démarche de prévention, avoir une notion de la couverture vaccinale en France
A	Diagnostic positif	Prévention : intérêt et modalités du frottis cervico-utérin (FCU) et test HPV	Connaître l'intérêt du FCU dans le dépistage du cancer du col ainsi que ses modalités pratiques d'organisation et connaître le vocabulaire permettant de comprendre un compte-rendu d'examen cytologique de FCU
A	Diagnostic positif	Connaître les circonstances de découverte du cancer du col	Dépistage, signes cliniques stades précoces/stades avancés
A	Diagnostic positif	Diagnostic clinique du cancer du col utérin	
B	Examens complémentaires	Examens complémentaires du cancer du col utérin (IRM)	Connaître les signes orientant vers un cancer du col de l'utérus ainsi que les examens pertinents à effectuer selon les situations pour obtenir une preuve histologique. Indication de faire une IRM
B	Prévalence, épidémiologie	Épidémiologie descriptive en France du cancer de l'endomètre	
A	Étiologies	Épidémiologie analytique : facteurs de risque du cancer du corps utérin	Citer les principaux facteurs de risque du cancer de l'endomètre

B	Définition	Connaître les 2 types histologiques de cancer de l'endomètre les plus fréquents	Adénocarcinomes type 1 (endométrioïde) et 2 (papillaires séreux, cellules claires, carcinosarcome)
A	Diagnostic positif	Connaître les circonstances de découverte du cancer du corps utérin	
A	Diagnostic positif	Diagnostic clinique du cancer du corps utérin	Connaître les signes orientant vers un cancer de l'endomètre ainsi que les examens pertinents à effectuer selon les situations pour obtenir une preuve histologique
B	Examens complémentaires	Connaître la stratégie d'exploration par imagerie d'une tumeur du corps utérin	Échographie endovaginale avec Doppler devant des métrorragies post-ménopausiques, notion d'épaisseur de l'endomètre en fonction du statut pré- ou post-ménopausique. Bilan par IRM pelvienne si cancer endométrial prouvé histologiquement

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

B 1. Tumeurs du col utérin

1.1. Épidémiologie descriptive

- En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus en 2018 était de 2920, avec un risque cumulé de développer un cancer du col à 74 ans, pour une femme née dans les années 50 de 0,6 %. Cette même année, le nombre de femmes décédées d'un cancer du col de l'utérus en France était de 1117, avec un taux de mortalité de 1,7 pour 100 000 personnes-années.
- Les âges médians au diagnostic et au décès en 2018 étaient respectivement de 53 et 64 ans. Le pic d'incidence de la maladie concerne les femmes entre 45 et 49 ans et est de 18,0 pour 100 000 personnes-années. Un second pic d'incidence est observé après 80 ans.
- Dans les pays industrialisés, on observe une baisse régulière de l'incidence et de la mortalité de ce cancer depuis plus de 50 ans. En France, le nombre de nouveaux cas annuel est passé de 3990 à 2920 entre 1990 et 2018.
- En revanche, à l'échelle mondiale, le cancer du col reste au quatrième rang des cancers chez la femme en termes d'incidence (avec 600 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2020) et au quatrième rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement.

1.2. Définition

- **Le cancer du col utérin est largement dominé par 2 types histologiques : le carcinome épidermoïde** (le plus fréquent, 85 % des cancers du col) **et l'adénocarcinome** (environ 10 %). D'autres types histologiques plus rares existent.
- **Les lésions pré-cancéreuses sont de 2 types :** néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) et adénocarcinome *in situ*. Il existe trois grades de gravité croissante de CIN en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et histologiques (CIN 1/CIN 2/CIN 3). Les lésions de CIN peuvent parfois évoluer vers un cancer invasif dans un délai allant de quelques années à quelques dizaines d'années. À chaque stade évolutif, précédant le stade de cancer

invasif, la régression des lésions est possible. Ces lésions sont totalement asymptomatiques. Leur délai d'évolution vers la lésion invasive est généralement long permettant grâce à un dépistage d'aboutir à un diagnostic par colposcopie et biopsie dirigée, ainsi qu'à un traitement qui évite l'évolution vers le cancer.

1.3. Épidémiologie analytique : facteurs de risques

1.3.1. Papillomavirus humain (HPV)

- Le principal facteur de risque de développement de lésions cervicales est la persistance d'une infection à HPV transmise par voie sexuelle (contacts cutanés ou muqueux). L'infection à HPV est une infection fréquente. Plus de 70 % des personnes ont au moins une infection à HPV dans leur vie. L'incidence cumulée de l'infection HPV est particulièrement élevée immédiatement après le début de l'activité sexuelle. Les infections HPV sont généralement éliminées en 1 à 2 ans. Dans un faible pourcentage de cas, l'infection persiste.
- **Les HPV dits à « haut risque »** (HPV-HR) (ou HPV oncogènes) peuvent provoquer à terme le développement de différents types de cancers, le plus fréquent d'entre eux étant le cancer du col de l'utérus, chez la femme. Les autres cancers liés à l'HPV sont par ordre de fréquence les cancers des voies aéro-digestives supérieures (oropharynx, cavité buccale, larynx), cancer du canal anal, cancer du vagin, de la vulve, cancer du pénis.
- Plusieurs étapes sont nécessaires au développement d'une lésion à risque ou d'un cancer et toutes les femmes présentant une infection à HPV ne développeront pas de lésion cervicale. La persistance d'un HPV-HR favorise la transformation néoplasique des cellules. Les HPV les plus fréquemment en cause sont l'HPV16 et l'HPV18.

1.3.2. Facteurs de risque de cancers du col de l'utérus

1.3.2.1. Facteurs de risque d'infection à HPV-HR

- L'infection à HPV-HR est favorisée par la précocité des premiers rapports sexuels, la multiplicité des partenaires, la non-utilisation de préservatifs (masculin ou féminin). Il est à noter que l'utilisation des préservatifs réduit le risque de transmission de l'HPV mais ne l'empêche pas totalement, le virus HPV étant également présent sur les muqueuses non couvertes par le préservatif.

1.3.2.2. Facteurs de risque de persistance de l'infection à HPV-HR

- **Une persistance de l'HPV au-delà de 12 mois** permettrait d'identifier les femmes à risque de développer une lésion cervicale de haut grade. Certains facteurs favorisent la persistance de cette infection par HPV-HR :
  - la présence d'autres infections génitales ;
  - la multiparité ;
  - l'utilisation au long cours de contraceptifs oraux ;
  - le **tabac** ;
  - l'**immunodépression** (HIV, traitements immunosuppresseurs).

1.3.2.3. Absence de dépistage

- Les femmes non dépistées sont à sur-risque de développer un cancer du col, puisque le dépistage permet le diagnostic de lésions pré-cancéreuses, qui, si elles sont traitées, ne pourront pas évoluer vers des lésions malignes.

A 1.4. Prévention primaire des cancers du col de l'utérus : la vaccination

1.4.1. Principe

- La **vaccination** s'inscrit dans une démarche de **prévention** primaire (elle vise à éviter l'infection par les génotypes d'HPV-HR les plus souvent responsables des cancers du col et donc l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses).

- Des vaccins contre l'HPV sont commercialisés en France depuis 2007. Trois vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains génotypes du papillomavirus humain sont actuellement disponibles : un vaccin recombinant bivalent (génotypes HPV-HR 16 et 18), un vaccin recombinant quadrivalent (génotypes HPV-BR 6 et 11, et HPV-HR 16 et 18), et depuis septembre 2018 un vaccin nonavalent (génotypes HPV-BR 6 et 11, et HPV-HR 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

1.4.2. Efficacité vaccinale et rapport bénéfice-risque

- Les HPV 16 et 18 sont responsables d'environ 70 % des cancers cervicaux et d'une large proportion des autres cancers associés au HPV. Les vaccins quadrivalent et nonavalent confèrent également une protection contre les types 6 et 11, responsables d'environ 90 % des verrues génitales.
- **L'efficacité du vaccin** a été démontrée dans le cadre d'études en population qui ont retrouvé en population vaccinée (pour le vaccin quadrivalent), en comparaison à une population non-vaccinée :
  - une réduction de l'incidence des cancers du col de l'utérus de l'ordre de 63 %, avec une réduction d'autant plus importante que la vaccination HPV est initiée jeune (réduction de 88 % pour une vaccination initiée avant l'âge de 17 ans) ;
  - une réduction d'environ 85 % des anomalies histologiques cervicales de haut grade ;
  - une réduction de 45 % des lésions de bas grade ;
  - une réduction de 90 % des condylomes génitaux.
- **Le vaccin de deuxième génération** (Gardasil 9®) devrait permettre une prévention supplémentaire des risques de cancer du col de l'utérus (les génotypes couverts expliquant 90 % de ceux-ci.)
- **Les évènements indésirables** les plus fréquemment rapportés sont une douleur au site d'injection (de 70 à 90 %), un érythème, et plus rarement des céphalées, de la fièvre, des nausées.
- Les vaccins contre les HPV ont fait l'objet d'une évaluation rigoureuse avant leur mise sur le marché. Comme tous les vaccins, les autorités de santé françaises, européennes et internationales réalisent un suivi régulier de ces vaccins. De nombreuses études étayent désormais l'absence de lien entre la vaccination et la survenue de maladies auto-immunes. L'analyse de la littérature scientifique montre que les effets indésirables graves allégués des vaccins contre les HPV ne sont pas validés scientifiquement. Le profil de sécurité de ce vaccin chez l'homme est similaire à celui observé chez la femme.

1.4.3. Modalités

- Il s'agit d'un vaccin réalisé par injection intra-musculaire. La vaccination doit être proposée à toutes les jeunes filles et jeunes garçons âgés de **11 à 14 ans**, selon un schéma de vaccination à deux doses (injection initiale puis à 6 mois). Un **rattrapage est possible** pour tous les adolescents et jeunes adultes de **15 à 19 ans** révolus non encore vaccinés, et dans ce cas un schéma à 3 doses est nécessaire (injection initiale, puis à 2 et 6 mois). Enfin, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes peuvent être vaccinés jusqu'à 26 ans révolus selon un schéma à 3 doses. L'efficacité vaccinale est d'autant plus importante que l'âge à la vaccination est précoce, avant le début de l'activité sexuelle.

1.4.4. Couverture vaccinale

- Malgré l'efficacité de ces vaccins, en France, la couverture vaccinale de la population cible reste très insuffisante. En 2017, la couverture était évaluée à 21,4 % pour 2 doses chez les jeunes filles âgées de 16 ans. Des simulations montrent que l'augmentation de la couverture vaccinale à 70 % permettrait d'éviter annuellement en France plus de 1000 cancers du col de l'utérus, 15 cancers du vagin, 20 cancers de la vulve, 415 cancers de l'anus et 660 décès.

1.5. Dépistage du cancer du col de l'utérus

- Le **dépistage** s'inscrit dans une démarche de prévention secondaire (détection des lésions précancéreuses afin de les traiter avant leur transformation maligne, ou détection de cancers à un stade précoce). Il est recommandé dans la plupart des pays développés.

1.5.1. Femmes éligibles au dépistage

- Les femmes éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus, sont toutes les femmes asymptomatiques de **25 à 65 ans,** n'ayant pas eu d'hystérectomie totale, ayant eu des rapports sexuels (qu'elles en aient ou non au moment du dépistage). Les recommandations et modalités de dépistage sont les mêmes pour les femmes vaccinées ou non contre les HPV, chez les femmes enceintes et les femmes ménopausées. Les femmes immunodéprimées doivent également avoir un dépistage cervical régulier, du fait de leur sur-risque de pathologie cervicale : il n'existe pas à ce jour de recommandations précisant les modalités de ce dépistage.

1.5.2. Modalités

- Jusqu'en 2020, le dépistage reposait sur la réalisation d'un examen cytologique : le frottis cervico-utérin (FCU). Depuis 2020, suite aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), les modalités de dépistage ont évolué.
- **Entre 25 et 30 ans,** le dépistage reste fondé sur la réalisation d'un **examen cytologique** : réalisation de deux examens cytologiques à 1 an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal. Le résultat de la cytologie doit être rendu suivant la terminologie de Bethesda **(Tableau 1)**. L'examen cytologique en milieu liquide est recommandé. En cas de cytologie anormale, la conduite à tenir dépend du résultat du frottis **(Tableau 1)**. La cytologie sur prélèvement en milieu liquide permet le cas échéant la réalisation d'un test HPV sur le même prélèvement (test réflexe).
- **À partir de 30 ans,** le **test HPV** remplace l'examen cytologique comme test de dépistage primaire du cancer du col de l'utérus **(Figure 1)**. Ces deux techniques (cytologie ou test HPV) nécessitent le même prélèvement (grattage de cellules du col utérin). Le test HPV correspond à une recherche moléculaire de la présence d'ADN viral d'HPV-HR dans le prélèvement :
  - en cas de présence d'HPV-bas risque mais sans HPV-HR, le résultat sera rendu négatif ;
  - en cas de résultat positif, selon la technique utilisée par le laboratoire, le génotype de l'HPV-HR sera précisé, mais la conduite à tenir sera la même quel que soit le génotype HPV-HR.
- Le premier test HPV sera réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal. Le rythme entre deux dépistages par test HPV est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.
- Environ 10-12 % des patientes de plus de 30 ans seront positives. En cas de test HPV positif, un examen cytologique réflexe doit être réalisé (sur le même liquide de prélèvement que le test HPV) **(Figure 1)**. En effet, le seul résultat positif d'un test HPV ne donne pas d'indication sur la conduite à tenir. Si le résultat de la cytologie est anormal (ASC-US ou anomalies plus sévères), une colposcopie devra être réalisée. Si le résultat de la cytologie est normal, un test HPV sera réalisé un an plus tard.

1.5.3. Couverture et déploiement du dépistage organisé

- Le taux de couverture du dépistage est encore insuffisant en France (estimé à 61 % de la population-cible). Le déploiement du **dépistage organisé** sur le territoire national a pour objectif de réduire l'incidence et le nombre de décès par cancer du col de 30 % à 10 ans, en atteignant 80 % de taux de couverture dans la population cible et en rendant le dépistage plus facilement accessible aux populations vulnérables et/ou les plus éloignées du système de santé.

Figure 1. Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans après test HPV en dépistage primaire (d'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé

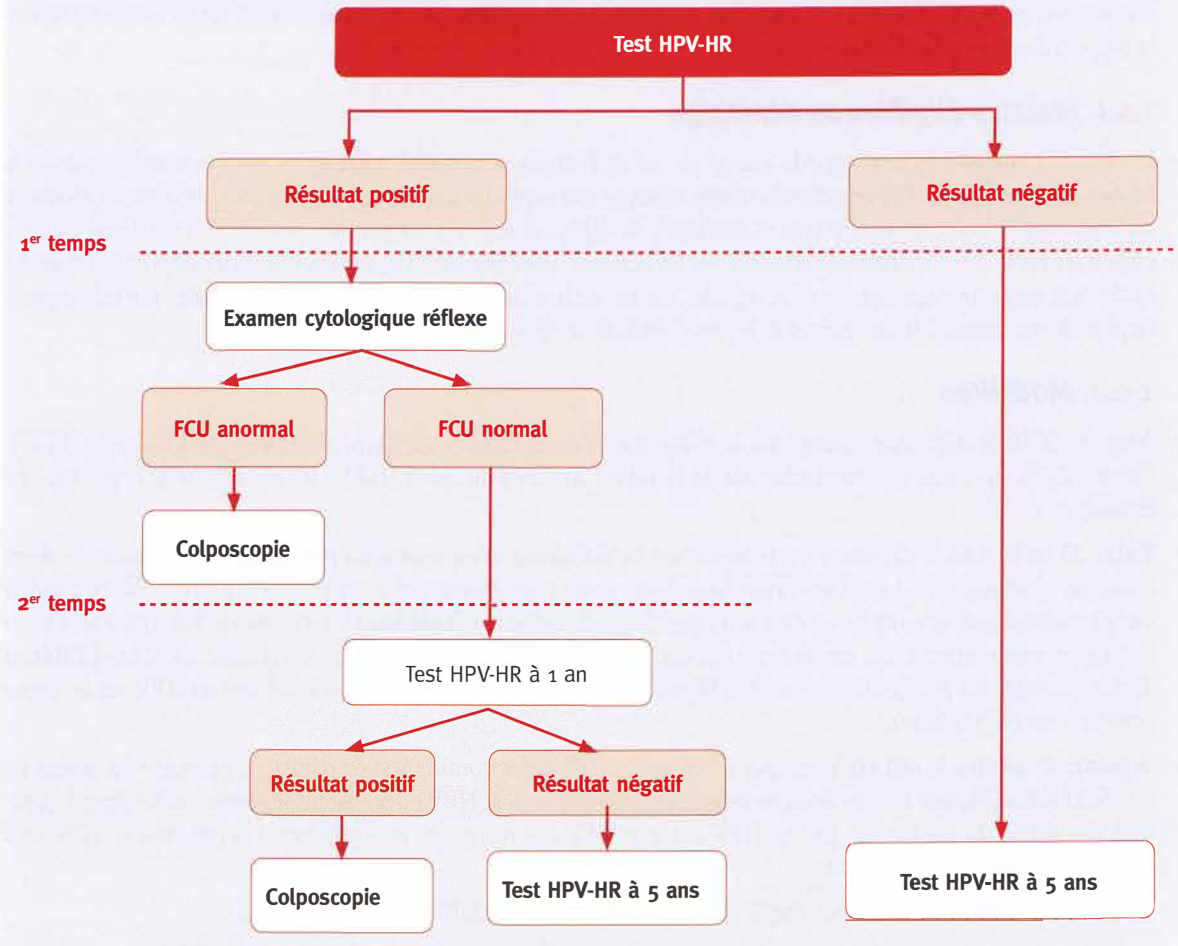


Tableau 1. RÉSULTATS DE CYTOLOGIE SELON LA TERMINOLOGIE DE BETHESDA : SIGNIFICATION ET CONDUITE À TENIR

Abréviation		Signification	Conduite à tenir	
			Conduite à tenir si dépistage par FCU (entre 25 et 30 ans)	Conduite à tenir après test HPV-HR positif (entre 30 et 65 ans)
NILM	*Negative for intraepithelial lesion or malignancy*	Négatif pour une lésion intra-épithéliale (ou maligne) : frottis normal	FCU à 1 an si premier frottis Sinon, FCU à 3 ans	Test HPV-HR à 1 an
ASC-US	*Atypical squamous cells of undetermined significance*	Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée	Test HPV (si positif : colposcopie) ou double immunomarquage p16/Ki67*	Colposcopie
LSIL	*Low-grade squamous intraepithelial lesion*	Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade	Colposcopie ou double immuno-marquage p16/Ki67*	Colposcopie
ASC-H	*Atypical squamous cells that cannot exclude HSIL*	Cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade	Colposcopie	Colposcopie

HSIL	*High-grade squamous intraepithelial lesion*	Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade	Colposcopie	Colposcopie
AGC	*Atypical glandular cells*	Cellules glandulaires atypiques	Test HPV (si positif : colposcopie avec curetage endocervical)	Colposcopie avec curetage endocervical et exploration endo-utérine si > 45 ans **
AIS	*Endocervical adenocarcinoma in situ*	Adénocarcinome endocervical *in situ*	Colposcopie avec curetage endocervical	Colposcopie avec curetage endocervical

*Le double immuno-marquage (immuno-histochimie) p16/ki67 est réalisé par le laboratoire de cytologie à partir du liquide de FCU soit en « réflexe ».
**Échographie pelvienne et biopsie endométriale.

1.6. Circonstances de découverte et modalités diagnostiques du cancer du col

1.6.1. Circonstances de découverte

- Les lésions pré-cancéreuses sont, le plus souvent, asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum réalisé à l'œil nu. Le diagnostic repose donc le plus souvent sur le dépistage par test HPV et/ou FCU qui permet d'identifier l'existence de cellules anormales.
- En cas de lésion infiltrante avancée, les symptômes suivants peuvent amener au diagnostic de cancer du col : la présence de **saignements génitaux anormaux** à type de **métrorragies**, en particulier provoqués (post-coïtaux), des **leucorrhées** persistantes. En cas de cancer localement avancé, peuvent survenir des symptômes à type de pesanteur ou **douleur pelvienne**, dyspareunies (douleurs pendant les rapports).

1.6.2. Modalités diagnostiques

- Le diagnostic de lésion pré-cancéreuse ou de cancer du col nécessite une preuve histologique, obtenue par une biopsie.
- Une **colposcopie** afin de guider les **biopsies** est indiquée en cas de frottis anormal (**Tableau 1 et Figure 1**), ou en cas de symptômes évocateurs persistants (métrorragies post-coïtales), ou d'anomalie macroscopique cervicale à l'examen clinique (ulcération, bourgeonnement, vascularisation).
- La colposcopie est un examen réalisé à l'aide d'une loupe binoculaire en consultation, au cours d'un examen sous spéculum idéalement en première phase de cycle où le col est ouvert et la jonction bien visible. Un traitement estrogénique local peut aider à voir la jonction lieu où se développent les lésions de CIN.
- Des réactifs (acide acétique puis lugol) sont appliqués sur le col, et permettent de repérer les zones les plus suspectes. Lorsque la jonction glandulo-malpighienne ou les limites endocervicales supérieures de la lésion ne sont pas visibles à la colposcopie, il est nécessaire d'avoir recours à une intervention chirurgicale locale : la conisation. Cette dernière a à la fois, une finalité diagnostique et thérapeutique.

B

1.7. Examens complémentaires et bilan initial

- Un diagnostic de lésion pré-cancéreuse (CIN ou AIS) ne nécessite pas d'examen complémentaire supplémentaire. En cas de cancer infiltrant, une **IRM pelvienne** doit être réalisée, permettant d'évaluer la taille lésionnelle, d'explorer les aires ganglionnaires lombo-aortiques. Un TEP-TDM sera indiqué selon le stade.

B 2. Tumeurs du corps utérin

2.1. Définition

- Les tumeurs du corps utérin peuvent être de nature **bénigne (polyte, myome)**, ou **maligne (cancer de l'endomètre, sarcomes).**

2.1.1. *Tumeurs bénignes du corps utérin*

2.1.1.1. Myomes

- Les myomes (ou fibromes) utérins sont des tumeurs musculaires bénignes, développées aux dépens du myomètre. Leur incidence augmente avec l'âge (20 à 30 % des femmes de 30 ans et 50 % des femmes de 50 ans). Selon leur localisation, ceux-ci peuvent être sous-muqueux, interstitiels (ou intra-muraux), ou sous-séreux (voir items 43 et 44).

2.1.1.2. Polypes

- Les polypes sont des excroissances qui se développent aux dépens de la muqueuse du corps utérin (endomètre) ou aux dépends de la muqueuse du col utérin (endocol). Ils sont constitués par une prolifération endométriale localisée qui peut être pédiculée ou sessile, avec un axe vasculaire plus ou moins fibreux. Ils peuvent être unique ou multiples associés à une hyperplasie endométriale (endomètre dit polypoïde).

2.1.1.3. Hyperplasie endométriale

- L'hyperplasie endométriale est liée à une prolifération endométriale excessive, et se traduit par un épaississement excessif de l'endomètre.
- Bénigne, on distingue l'hyperplasie simple, de l'hyperplasie atypique. Toutes deux surviennent dans des conditions de déséquilibre estroprogestatif et peuvent précéder la survenue d'un cancer de l'endomètre (de type 1) (voir item 43).

2.1.2. *Tumeurs malignes du corps utérin*

2.1.2.1. Adénocarcinomes

- Plus de 90 % des cancers du corps de l'utérus sont des adénocarcinomes développés à partir des structures épithéliales de l'endomètre.
- La classification clinico-histo-moléculaire distingue les **adénocarcinomes de type 1**, les plus fréquents (75 % des adénocarcinomes) : adénocarcinomes endométrioïdes. Il s'agit de tumeurs estrogéno-dépendantes, volontiers de bas grade, souvent précédées d'une hyperplasie endométriale, et de bon pronostic (survie à 5 ans > 80 %). Les **adénocarcinomes de type 2**, moins fréquents, regroupent les adénocarcinomes papillaires séreux, les adénocarcinomes à cellules claires et les carcinosarcomes. Les type 2 sont des lésions de haut grade, plus agressives, non estrogéno-dépendantes, touchant des femmes plus âgées, et de moins bon pronostic (survie à 5 ans ≈ 40 %).
- Un des intérêts de cette classification est d'indiquer un comportement clinique bien différent pour les 2 types : hormonosensible et de bon pronostic pour le type I et hormono-indépendant et de mauvais pronostic pour le type II.
- Au cours des dernières décennies, les approches génomiques et transcriptomiques ont permis d'établir de nouvelles classifications plus fines. Ainsi, à l'heure actuelle, la classification « histologique pure » est en fait devenue désuète, et on utilise plus volontiers une **classification moléculaire**, qui se compose de 4 groupes par ordre décroissant de valeur pronostique : (1) ultramutées « POLE » ; (2) hypermutées « MSI » ; (3) bas nombre de copies « NSMP » ; (4) haut nombre de copies « mutées TP53 » (type séreux).

2.1.2.2. Les sarcomes utérins

- Les tumeurs mixtes mésenchymateuses, carcinosarcomes et adénosarcomes, sont des tumeurs malignes à double contingent, épithélial et sarcomateux. Elles représentent 50 à 60 % des sarcomes utérins.
- Les leïomyosarcomes représentent 2 à 3 % des tumeurs malignes de l'utérus et environ 40 % des sarcomes utérins. L'âge moyen du diagnostic est de 55 ans avec 30 % des patientes ayant moins de 50 ans. Il s'agit souvent de tumeurs volumineuses, avec une survie globale médiocre.
- Les sarcomes du stroma endométrial (< 10 % des sarcomes utérins) ont une survie plus élevée que pour les autres sous-groupes histologiques.

2.2. Épidémiologie descriptive des cancers du corps utérin

- En France, le cancer du corps utérin est le plus fréquent des cancers gynécologiques chez la femme. En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du corps de l'utérus en 2018 était de 8224, avec risque cumulé de cancer du corps de l'utérus à 74 ans, pour une femme née dans les années 50 de 1,6 %. Cette même année, le nombre de femmes décédées d'un cancer du corps de l'utérus en France était de 2415, avec un taux de mortalité de 2,3 pour 100 000 personnes-années.
- Les âges médians au diagnostic et au décès en 2018 étaient respectivement de 69 et 77 ans. Le risque augmente de façon significative à partir de l'âge de 40 ans, avec un pic d'incidence de la maladie concernant les femmes entre 70 et 74 ans. Il concerne donc majoritairement des femmes ménopausées.

A

2.3. Épidémiologie analytique des cancers de l'endomètre : facteurs de risque

2.3.1. *Facteurs liés à l'imprégnation estrogénique*

- Les adénocarcinomes endométrioïdes, mucineux, et les carcinosarcomes sont favorisés par les situations associées à une **imprégnation estrogénique prolongée, ou non contre-balancée par la progestérone.** Il a été récemment montré que ces facteurs sont en fait associés également à un sur-risque de carcinomes de type II, ce qui suggère qu'au moins une partie d'entre eux pourraient suivre une voie de carcinogenèse hormono-dépendante, à l'instar des carcinomes de type I.
- **Les facteurs de risques identifiés sont :**
  - l'allongement de la « période d'activité génitale » : **puberté précoce,** ménopause tardive ;
  - la nulliparité ;
  - **l'obésité** (par le biais de l'hyperinsulinisme, de l'hyperestrogénie liée à l'aromatisation des androgènes en estrogènes dans le tissu adipeux, des modifications de taux d'adipokines) ;
  - l'adiposité abdominale / le syndrome métabolique sans surpoids associé *(MONW metabolically obese normal-weight)* ;
  - le diabète de type 1 et de type 2 (les mécanismes sont multiples : hyperglycémie, hyperinsulinisme, bioactive de l'IGF1, stress oxydatif, inflammation chronique) ;
  - un traitement hormonal de la ménopause par estrogènes non ou mal compensé par un traitement progestatif : un traitement par estrogènes seuls induit un risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre, qui augmente avec la durée du traitement. Ce sur-risque n'est plus observé avec l'association d'un progestatif à l'estrogénothérapie, dans le cadre d'un schéma combiné ou d'un schéma séquentiel, sous réserve d'une durée minimale de prise du progestatif de 12 jours par mois ;
  - la prise de tamoxifène ;
  - le syndrome des ovaires polykystiques (par la biais de l'anovulation avec hyperestrogénie relative, et de l'hyperinsulinisme parfois associé) ;
  - une tumeur estrogéno-sécrétante (tumeurs de la granulosa).

2.3.2. Prédisposition génétique

- **Le syndrome de Lynch** ou syndrome HNPCC *(Hereditary Non Polyposis Colon Cancer)* est un syndrome de susceptibilité aux cancers à transmission autosomique dominante lié à la mutation germinale d'un des gènes de susceptibilité *(MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM et PMS2)*. Les porteurs d'une de ces mutations sont à haut risque de cancer colorectal et de l'endomètre, mais également à sur-risque de cancer des ovaires, du grêle, des voies excrétrices urinaires, des voies biliaires et de l'estomac. Le risque moyen cumulé à l'âge de 70 ans de cancer de l'endomètre est de 33 % (IC95 % : 16-57). Les cancers de l'endomètre en cas de syndrome de Lynch ont la particularité de survenir plus précocement (âge moyen de survenue 15 ans plus jeune que dans les formes sporadiques).
- D'autres syndromes de prédisposition génétique plus rares sont associés à un sur-risque de cancer de l'endomètre : syndrome de Cowden (mutation constitutionnelle du gène *PTEN*), mutation constitutionnelle du gène *POLD1*.

2.3.3. Facteurs protecteurs de cancer de l'endomètre

- La prise d'une contraception oestroprogestative entraîne une réduction du risque de cancer de l'endomètre (de l'ordre de 30 à 50 %), avec un effet-durée (chaque 5 années de prise sont associées à une réduction de l'ordre de 25 %). Cette réduction persiste au-delà de 30 ans après l'arrêt, et est significative quel que soit l'âge au diagnostic et le BMI. Ainsi, la diminution de l'incidence chez les femmes non ménopausées pourrait en partie être liée à l'augmentation progressive de l'usage de la contraception oestroprogestative en France depuis sa légalisation en 1967.
- Une réduction du risque de cancer de l'endomètre est également retrouvée chez les utilisatrices de dispositif intra-utérin au levonorgestrel à 52 mg.
- La multiparité (≥ 4 grossesses), et une puberté tardive (≥ 15 ans) sont également associées à une réduction du risque de cancer de l'endomètre.

2.4. Diagnostic des cancers de l'endomètre

2.4.1. Circonstances de diagnostic

2.4.1.1. Signes cliniques

- La survenue de **saignements génitaux anormaux,** à **type de métrorragies**, est le symptôme principal pouvant orienter vers un diagnostic de cancer de l'endomètre. **Chez une femme ménopausée, le premier diagnostic à évoquer** en cas de métrorragies est celui du cancer de l'endomètre, et des explorations doivent donc être menées pour rechercher ou éliminer ce diagnostic. Chez les femmes sous traitement hormonal de la ménopause, les saignements utérins anormaux sont ceux qui surviennent en-dehors de la période d'arrêt du progestatif pour les schémas séquentiels, et tout saignement en cas de schéma combiné.
- Moins fréquents, la survenue d'une hydrorrhée (écoulement vaginal, d'origine endo-utérine de liquide clair), de **leucorrhées**, d'une pyorrhée (écoulement purulent), parfois teintées de sang peuvent être des symptômes révélateurs.
- D'autres symptômes, survenant plus tardivement, et liés à l'extension locorégionale, peuvent également être présents : pesanteurs ou **douleurs pelviennes,** cystites, sciatalgies, cruralgies.

2.4.1.2. Découverte fortuite sur résultat d'un examen complémentaire

i. Anomalie à l'échographie pelvienne

- La présence d'un **épaississement endométrial**, en particulier s'il est irrégulier et/ou vascularisé doit faire évoquer ce diagnostic.

ii. Frottis AGC (anomalies des cellules glandulaires)

- Un frottis AGC peut être révélateur d'un cancer de l'endomètre. Ainsi, chez les femmes de plus de 45 ans, en plus de l'exploration colposcopique, une exploration endo-utérine est recommandée (échographie pelvienne et biopsie endométriale).

2.4.2. Stratégie diagnostique

Le diagnostic de cancer de l'endomètre est un diagnostic anatomopathologique et nécessite donc une preuve histologique (sur biopsie).

2.4.2.1. L'échographie pelvienne

- Une échographie pelvienne sus-pubienne et endovaginale si possible est indiquée en première intention en cas de métrorragies, ou autre symptôme évocateur.
- Un **épaississement endométrial,** d'autant plus s'il est irrégulier et/ou vascularisé doit être recherché, puisque pouvant orienter vers un cancer de l'endomètre. Chez une femme ménopausée, l'épaisseur endométriale doit être < 4 mm, y compris sous THM.
- **L'hystérosonographie** est une échographie pelvienne réalisée par voie endovaginale couplée à une opacification de la cavité utérine grâce à un liquide de contraste. Cet examen a une sensibilité et une spécificité meilleure que l'échographie pelvienne classique.
- Néanmoins, ces examens sont insuffisants pour éliminer formellement le diagnostic, et en cas de métrorragies post-ménopausiques répétées, une exploration par hystéroscopie diagnostique devra être réalisée.

2.4.2.2. Biopsie d'endomètre à la pipelle de Cornier

- Une biopsie d'endomètre « à l'aveugle » peut être réalisée en consultation, sous examen au spéculum, à l'aide d'une pipelle de Cornier. Cet examen n'aura de valeur que s'il est positif (s'il retrouve un cancer de l'endomètre). En revanche, s'il est négatif, il ne remplace pas la réalisation d'une biopsie dirigée lors de ou au décours immédiat de l'hystéroscopie.

2.4.2.3. Hystéroscopie diagnostique associée à des biopsies endométriales

- L'hystéroscopie diagnostique, qui permet la réalisation de biopsies peut être réalisée en consultation et ne nécessite pas d'anesthésie.
- La sensibilité et la spécificité de l'hystéroscopie sont supérieures à celles de l'hystérosonographie et de l'échographie pelvienne. Ainsi, en cas de saignements utérins anormaux récidivants y compris si l'épaisseur endométriale n'est pas augmentée à l'échographie et/ou à l'hystérosonographie, des explorations utérines complémentaires (hystéroscopie et histologie) sont recommandées.
- Cet examen sera également nécessaire en cas d'épaississement endométrial.

B

2.4.3. Bilan pré-thérapeutique en cas de cancer de l'endomètre prouvé histologiquement

- En cas de diagnostic histologique de cancer de l'endomètre, l'interrogatoire devra reprendre les antécédents personnels (recherche de comorbidités et facteurs de risque) et familiaux (rechercher les éléments en faveur d'un syndrome de Lynch). L'examen clinique devra rechercher les comorbidités (obésité, insulinorésistance), une palpation abdominale et des aires ganglionnaires.
- **Une IRM pelvienne** doit être réalisée. Cet examen permettra d'apprécier l'envahissement en profondeur du myomètre, l'extension locorégionale et les aires ganglionnaires pelviennes et lomboaortiques.
- **Un TEP-TDM** (ou à défaut un scanner TAP) pourra être nécessaire selon le stade ou en cas de cancer de type 2.

- Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques du cancer de l'endomètre. Cependant, pour évaluer la réponse au traitement, le dosage initial du **CA 125** peut être discuté en cas de suspicion d'extension régionale, d'atteinte ovarienne ou de type 2 histologique.

2.5. Diagnostic des tumeurs utérines bénignes

2.5.1. *Myomes*

- La moitié des myomes sont asymptomatiques. Certains myomes sont symptomatiques et peuvent provoquer des **saignements génitaux anormaux** à type de **ménorragies**, en particulier en cas de myomes sous-muqueux, et plus rarement des métrorragies. En cas de myome volumineux, d'utérus polymyomateux ou selon la localisation : pesanteurs pelviennes, pollakiurie (voir items 43 et 44).
- **L'échographie pelvienne** permet de faire le diagnostic (image arrondie à contours nets), et de cartographier le(s) myome(s). Une preuve histologique n'est pas nécessaire au diagnostic, qui peut être porté suite à l'échographie. Une **IRM pelvienne** est parfois nécessaire pour préciser le nombre et la localisation des myomes en cas d'utérus polymyomateux, ou en cas de myome très volumineux pour en préciser la structure.

2.5.2. *Polypes*

- Les symptômes évocateurs de polypes sont des s**aignements génitaux anormaux** à type de métrorragies (voir item 43).
- **L'échographie pelvienne** permet d'évoquer le diagnostic en retrouvant une image endocavitaire localisée, pouvant parfois être prise par erreur pour un épaississement endométrial. L'hystérosonographie permet de mieux les caractériser. Dans la plupart des cas une hystéroscopie opératoire sera nécessaire afin de réséquer le polype, et permettra la confirmation histologique. Un polype de petite taille, asymptomatique, survenant chez une femme ménopausée ou non, et sans facteur de risque de cancer de l'endomètre ne nécessitera pas forcément de résection hystéroscopique. Sous tamoxifène, tout polype devra être réséqué afin de prouver sa bénignité.

Principales situations de départ en lien avec l'item 300 :

« Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec les symptômes et signes cliniques	
51. Obésité et surpoids	L'obésité est un **facteur de risque de cancer de l'endomètre.**
63. Troubles sexuels et troubles de l'érection	Des **métrorragies post-coïtales** peuvent faire évoquer un diagnostic de **cancer du col de l'utérus.**
94. Troubles du cycle menstruel	Les **métrorragies** sont le symptôme principal pouvant évoquer un **cancer du col ou un cancer de l'endomètre.**
112. Saignement génital anormal (hors grossesse connue)	
104. Leucorrhées	Les leucorrhées peuvent être un symptôme de **cancer du col de l'utérus.**
4. Douleur abdominale	Symptômes pouvant évoquer un **cancer du col ou du corps de l'utérus à un stade avancé.**
8. Masse abdominale	
17. Amaigrissement	
21. Asthénie	
99. Douleur pelvienne	
106. Masse pelvienne	
113. Puberté précoce ou retardée	La puberté précoce est un **facteur de risque de cancer de l'endomètre.**
En lien avec les données paracliniques	
178. Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique	Les **indications de la colposcopie** sont : un résultat de frottis anormal (selon algorithme et tableau), un aspect suspect du col à l'examen au spéculum, ou des métrorragies post-coïtales répétées. **L'échographie pelvienne** est l'examen radiologique de première intention en cas de métrorragies.
180. Interprétation d'un compte rendu d'anatomopathologie	La conduite à tenir en cas de frottis anormal dépend du type de résultat, et de la tranche d'âge (cytologie première, ou test HPV positif préalable). Les diagnostics de cancer du col de l'utérus, et de cancer de l'endomètre nécessitent une preuve histologique.
181. Tumeurs malignes sur pièce opératoire/biopsie	Le diagnostic de cancer du col nécessite une preuve histologique, obtenue sur **biopsie au cours d'une colposcopie.** Le diagnostic de cancer de l'endomètre nécessite une preuve histologique obtenue **par biopsie d'endomètre, soit à la pipelle de Cornier, soit par biopsie sous hystéroscopie.**
224. Découverte d'une anomalie abdominale à l'examen d'imagerie médicale	La découverte d'une anomalie à l'imagerie peut être la circonstance de découverte d'une tumeur du col de l'utérus localement avancée (masse cervico-utérine), ou d'une tumeur du corps utérin (épaississement endométrial pouvant évoquer un cancer de l'endomètre).
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'examen d'imagerie médicale	

231. Demande d'un examen d'imagerie	**L'échographie pelvienne** est l'examen radiologique de première intention en cas de métrorragies En cas de cancer infiltrant du col ou du corps de l'utérus, une **IRM pelvienne** doit être réalisée, afin d'évaluer la taille lésionnelle, l'extension locorégionale et les aires ganglionnaires pelviennes et lomboaortiques. **Un TEP-TDM** (ou à défaut un scanner TAP) pourra être nécessaire selon le stade ou le type histologique.
232. Demande d'explication d'un patient sur le déroulement, les risques et les bénéfices attendus d'un examen d'imagerie	
En lien avec la prise en charge aiguë et chronique	
238. Demande et préparation aux examens endoscopiques (bronchiques, digestifs)	**L'hystéroscopie diagnostique,** qui permet la réalisation de biopsies peut être réalisée en consultation et ne nécessite pas d'anesthésie.
239. Explication pré-opératoire et recueil de consentement d'un geste invasif diagnostique ou thérapeutique	
279. Consultation de suivi d'une pathologie chronique	La participation au **dépistage du cancer du col** doit être maintenue y compris dans les situations de maladies chroniques.
291. Suivi du patient immunodéprimé	L'immunodépression est un **facteur de risque** de cancer du col de l'utérus. La régularité du dépistage du cancer du col doit être vérifiée au cours des consultations de suivi des patients immunodéprimés.
278. Consultation de suivi d'une femme ménopausée	Le **dépistage du cancer du col** fait partie des éléments du suivi gynécologique, ainsi que le recueil des symptômes pouvant évoquer une tumeur du col ou du corps de l'utérus.
294. Consultation de suivi en gynécologie	
En lien avec la prévention	
303. Prévention/dépistage des cancers de l'adulte	**La vaccination contre l'HPV et le dépistage** sont des méthodes efficaces de **prévention contre le cancer du col de l'utérus.**
322. Vaccinations de l'adulte et de l'enfant	
305. Dépistage et conseils devant une infection sexuellement transmissible	**L'infection à HPV** est sexuellement transmissible.
314. Prévention des risques liés au tabac	Le tabac est un **facteur de risque** de persistance de l'infection à HPV.
En lien avec les situations diverses	
327. Annonce d'un diagnostic de maladie grave au patient et/ou à sa famille	L'annonce devra être faite en cas de diagnostic de cancer du col ou du corps de l'utérus.

FICHE DE SYNTHÈSE

TUMEURS DU COL DE L'UTÉRUS

- Le cancer du col utérin est le plus souvent un **carcinome épidermoïde** (85 % des cas), et moins fréquemment un **adénocarcinome** (environ 10 %). **Des lésions pré-cancéreuses** (CIN ou adénocarcinome *in situ*) peuvent pré-exister à la survenue d'un cancer.
- **Épidémiologie et facteurs de risque**
  - Environ 3000 nouveaux cas de cancers du col sont diagnostiqués par an en France.
  - L'âge médian au diagnostic est de 53 ans.
  - L'incidence baisse régulièrement dans les pays industrialisés, tandis qu'à l'échelle mondiale il reste au quatrième rang des cancers chez la femme.
  - Le facteur de risque principal de survenue des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col est la survenue d'une **infection à HPV et sa persistance**, favorisés par la précocité des premiers rapports sexuels, la multiplicité des partenaires, la non-utilisation de préservatifs, la présence d'autres infections génitales, la multiparité, l'utilisation au long cours de contraceptifs oraux, le tabac, l'immunodépression.
- **Prévention et dépistage**
  - **La vaccination contre l'HPV** est une méthode de prévention primaire efficace.
  - Le **dépistage** concerne les femmes de **25 à 65 ans.** De 25 à 30 ans, il repose sur un **frottis avec examen cytologique** (initial, à un an puis à 3 ans). À partir de 30 ans, il repose sur un **test HPV** (recherche d'HPV-HR) tous les 5 ans.
- **Diagnostic**
  - Les circonstances de diagnostic sont le plus souvent suite au **dépistage** (cytologie +/- test HPV), et parfois sur symptôme d'appel (**métrorragies**, d'autant plus évocatrices si elles sont post-coïtales).
  - Une **colposcopie** devra être réalisée en cas de cytologie anormale (selon indications), de symptôme d'appel, ou d'aspect suspect du col à l'examen au speculum. La colposcopie permet de guider les **biopsies**, qui permettront le diagnostic de lésion pré-cancéreuse ou cancéreuse du col.
  - **En cas de cancer confirmé, une IRM pelvienne** doit être réalisée, pour évaluer l'extension locorégionale. Un **TEP-TDM** sera indiqué selon le stade.

TUMEURS DU CORPS UTÉRIN

- Les tumeurs du corps utérin peuvent être de nature bénigne (polype, myome), ou malignes (adénocarcinomes, sarcomes). Les cancers les plus fréquents sont les adénocarcinomes de type 1, endométrioïdes, estrogéno-dépendants, de bon pronostic.
- **Épidémiologie et facteurs de risque**
  - Environ 8000 nouveaux cas de cancers de l'endomètre sont diagnostiqués par an en France.
  - L'âge médian au diagnostic est de 69 ans.
  - Les **facteurs de risque** de cancer de l'endomètre sont les situations associées à une **imprégnation estrogénique prolongée, ou non contre-balancée** par la progestérone et le **syndrome de Lynch**.
  - La prise d'une contraception oestroprogestative, l'utilisation d'un DIU au levonorgestrel, la multiparité et la puberté tardive sont des facteurs associés à une réduction du risque.

- **Diagnostic des cancers de l'endomètre**
  - Les **métrorragies** sont le symptôme principal d'orientation vers ce diagnostic. Chez une femme ménopausée, il s'agit du diagnostic à évoquer en première intention.
  - Une **échographie pelvienne** est indiquée en première intention.
  - Un épaississement endométrial, ainsi que des métrorragies post-ménopausiques répétées nécessitent **une exploration complémentaire par hystéroscopie avec biopsie dirigée.**
  - Le diagnostic de cancer de l'endomètre est un **diagnostic anatomopathologique** et nécessite donc une preuve histologique (sur biopsie).
  - **En cas de diagnostic histologique de cancer de l'endomètre, une IRM pelvienne** doit être réalisée pour évaluer l'extension locorégionale. Un **TEP-TDM** (ou à défaut un scanner TAP) pourra être nécessaire selon le stade ou en cas de cancer de type 2.

CHAPITRE 20

Tumeurs de l'ovaire

Dr Anne-Sophie Hamy-Petit, Dr Noémie Girard, Pr Fabien Reyal
Service de chirurgie Sénologique, gynécologique et reconstructrice, Institut Curie, Paris

OBJECTIFS : N° 306. TUMEURS DE L'OVAIRE.

→ Éléments cliniques et de diagnostic d'une tumeur de l'ovaire.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Principaux types de tumeurs primitives bénignes et malignes de l'ovaire	Tumeurs fonctionnelles, tumeurs organiques bénignes (adénomes/cystadénomes), cancers (adénocarcinomes)
B	Définition	Connaître les principaux types histologiques des tumeurs bénignes et malignes	Adénocarcinomes (principaux types : séreux, mucineux) et variétés kystiques (cystadénocarcinomes), tumeurs à la limite de la malignité, métastases
B	Prévalence, épidémiologie	Épidémiologie et pronostic des tumeurs bénignes et malignes	Connaître les particularités épidémiologiques et pronostiques du cancer de l'ovaire
B	Éléments physiopathologiques	Physiopathologie des cancers de l'ovaire	Théorie cicatrisation, STIC ? Connaître l'existence de formes génétiques
A	Diagnostic positif	Connaître les principaux facteurs de risque/ protecteurs associés au cancer de l'ovaire	Énumérer les principaux facteurs de risque/ protecteurs associés au cancer de l'ovaire (notamment impact THM, contraception, parité, infertilité, ligature tubaire, salpingectomie) y compris les FDR familiaux
B	Diagnostic	Connaître les indications de la coelioscopie	Stratégie d'utilisation de la coelioscopie dans le bilan diagnostique et initial d'une masse ovarienne suspecte
B	Examens complémentaires	Connaître les indications de l'imagerie d'une tumeur de l'ovaire	Écho : détecte et caractérise une majorité de tumeurs ovariennes. IRM complémentaire si masses annexielles indéterminées ou complexes. TDM pour le diagnostic d'une carcinose/ascite ou en cas de tératome. Indications limitées de la TEP-TDM au 18FDG
B	Examens complémentaires	Connaître l'intérêt diagnostique et pronostique de l'anatomopathologie	Savoir que le diagnostic de certitude du cancer de l'ovaire nécessite une preuve histologique – connaître les modalités d'obtention de la preuve histologique
B	Examens complémentaires	Connaître les principaux marqueurs sériques et leur bon usage dans les tumeurs de l'ovaire	Connaître le bon usage des marqueurs biologiques informatifs dans certaines formes de cancers (marqueurs (CA125, CA19-9, HE4, AFP,hCG), et leur place dans le diagnostic devant une masse annexielle suspecte. Savoir ne pas prescrire de dosage de CA125 en l'absence de tumeur ovarienne

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

A 1. Principaux types de tumeurs primitives de l'ovaire

1.1. Définition

- Une tumeur de l'ovaire est un processus prolifératif bénin, à la limite de la malignité (tumeur « borderline » ou frontière) ou malin. Elle peut être primitive ou secondaire (métastase d'une autre tumeur primitive). Une tumeur de l'ovaire peut être d'aspect kystique, solide ou végétant.
- Il existe une très grande variété de tumeurs de l'ovaire sur le plan histologique, physiopathologique et pronostique.
- Alors que les tumeurs de l'ovaire sont fréquentes (5 à 10 % des femmes au cours de leur vie), le cancer de l'ovaire est une pathologie rare mais de mauvais pronostic.

1.2. Anatomie de l'ovaire

- L'ovaire est un organe complexe composé de nombreux types cellulaires différents. Il est constitué de trois zones distinctes :
  - **une zone médullaire** : elle se situe au centre de l'ovaire et contient des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ;
  - **une zone corticale** : elle se situe à la périphérie. Elle comporte les ovocytes (cellules germinales) et le stroma ovarien (contenant les cellules spécialisées hormonosécrétantes et les cordons sexuels) ;
  - **un revêtement** : il est constitué d'épithélium pavimenteux ou cubique simple.
- Il existe plusieurs types de tumeurs primitives de l'ovaire, selon la zone histologique de l'ovaire aux dépens de laquelle la tumeur s'est développée.

1.3. Les tumeurs bénignes de l'ovaire

- **Les tumeurs fonctionnelles ou kystes fonctionnels** : elles sont liées à un dysfonctionnement hormonal et disparaissent spontanément le plus souvent. Ce sont les kystes folliculaires en 1ère partie de cycle et les kystes du corps jaune en 2e partie de cycle ou pendant la grossesse. Ils peuvent être responsables de douleurs, parfois de fissuration, et très rarement d'hémopéritoine notamment chez des femmes sous anticoagulants.
- Aspect échographique : kyste uniloculaire liquidien pur, qui disparaît la plupart du temps spontanément et n'est pas retrouvé si un contrôle a lieu un mois plus tard. Ils peuvent être favorisés par les contraceptifs hormonaux, ne freinant pas assez les gonadotrophines, tout particulièrement.
- **Les tumeurs organiques bénignes** : elles peuvent être d'origine épithéliale, germinale ou stromale. Elles peuvent être symptomatiques, révélées par des douleurs, ou une découverte d'examen clinique. Elles peuvent être responsables d'une complication aiguë : la torsion de l'ovaire.
- Dans la plupart des cas le diagnostic est fait par l'échographie et ne nécessite pas de bilan complémentaire. Si la masse est de « nature indéterminée » alors une IRM contribuera à analyser la nature de la tumeur :
  - **la plus fréquente est le tératome mature**, d'origine ovocytaire. Il est bénin. Il survient chez les femmes jeunes. Il est caractérisé par la présence de tissus embryonnaires se développant à partir de l'endoderme, du mésoderme et de l'ectoderme aboutissant au contenu du kyste qui peut être fait de dent, poils, graisse ou de cheveux, notamment. La présence de graisse est quasi constante. Le diagnostic est largement évoqué à l'échographie sur un contenu partiellement kystique avec hyperéchogénicité et hétérogénéité du liquide, l'échogénicité des cheveux ou des dents, et le nodule (ou la protubérance) de Rokitanski correspondant à la partie solide du kyste ;

- **l'endométriome** survient dans le contexte de l'endométriose (voir item 41) ;
- **le cystadénome séreux** (bénin) est un diagnostic parfois difficile avec le kyste fonctionnel car il se présente aussi comme un kyste liquidien pur, aux parois bien régulières, mais qui peuvent être plus épaisses. Sa persistance à des examens répétés est en faveur du caractère organique ;
- **les tumeurs sécrétant des androgènes** se révèlent par des signes d'hyperandrogénie et de virilisation (hypertrophie clitoridienne, golfes frontaux-temporaux, hypertrophie des masses musculaires, voix masculine). Elles sont habituellement bénignes, d'évolution lente.

  Il en existe différents types : les tumeurs du hile ovarien, très petites, les arrhénoblastomes, les tumeurs à cellules de Leydig (certaines pouvant être malignes), les tumeurs à stroma fonctionnelles qui sont des tumeurs d'autre nature (cystadénome séreux bénin ou cancer de l'ovaire ou métastases d'un cancer digestif) mais associées à une activation de la sécrétion des androgènes par la LH (après la ménopause) ou l'HCG (lors de la grossesse).

  Pendant la grossesse le lutéome apparaît au deuxième trimestre et est responsable d'une hyperandrogénie chez la mère mais sans risque de virilisation fœtale, la différentiation sexuelle ayant lieu au premier trimestre. S'il existe une sécrétion tumorale androgénique dès le début de la grossesse, il y a un risque de désordre de la différentiation sexuelle chez un fœtus féminin.

1.4. Les tumeurs malignes de l'ovaire

- Les tumeurs malignes de l'ovaire peuvent être de **trois types histologiques** selon la zone histologique ovarienne d'origine :
  - **les tumeurs épithéliales ou « adénocarcinomes »** : elles représentent plus de la moitié des tumeurs ovariennes et près de 90 % des tumeurs malignes de l'ovaire. Lorsque la tumeur est de forme majoritairement kystique, elle est appelée « cystadénocarcinome ».

    Il existe 5 sous-types principaux d'adénocarcinome : séreux de haut grade, mucineux, à cellules claires, endométrioïde et séreux de bas grade ;
  - **les tumeurs des cordons sexuels et du stroma** se développent aux dépens des cellules appartenant aux tissus de soutien des ovaires et participant à sa fonction hormonale, ce qui explique les dysfonctionnements hormonaux associés à ces cancers. Elles comprennent principalement : les tumeurs de la granulosa, les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig, les gynandroblastomes, les tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision. La chirurgie représente le traitement le plus important. Ces tumeurs rares malignes de l'ovaire sont généralement sensibles à la chimiothérapie ;
  - **les tumeurs germinales** de l'ovaire sont des tumeurs rares représentant environ 6 % des tumeurs de l'ovaire. Les tumeurs malignes rares se rapportant à cette catégorie sont principalement : les dysgerminomes, les tumeurs vitellines, les carcinomes embryonnaires, les tératomes. Les symptômes habituels sont les mêmes que ceux des autres tumeurs ovariennes : sensation de gonflement ou pesanteur abdominal, douleurs, mictions fréquentes. Les traitements sont la chirurgie et la chimiothérapie.

NB : Les tumeurs « frontières » ou « borderline »

- Les tumeurs épithéliales de l'ovaire peuvent aussi être à la limite de la malignité, c'est-à-dire avec des cellules atypiques mais sans infiltration.
- Ce sont des lésions qui comportent certaines anomalies, en particulier microscopiques, communes avec les cancers, néanmoins il ne s'agit pas de « cancer » au sens strict du terme. Elles sont souvent découvertes à l'occasion d'échographie ou de bilan d'infertilité par exemple.
- Ces tumeurs nécessitent une prise en charge chirurgicale et une surveillance spécifique.

B 2. Classification histologique des tumeurs ovariennes (OMS 2014)

- La classification recommandée pour le diagnostic anatomopathologique des tumeurs ovariennes est celle de l'OMS, mise à jour en 2014. Elle est très complexe, étant donnée la grande diversité des tumeurs de l'ovaire.
- Le **Tableau 1** récapitule les principaux types histologiques de tumeurs ovariennes.

Tableau 1. TYPE HISTOLOGIQUE DES TUMEURS OVARIENNES SELON LEUR ORIGINE, LEUR CARACTÈRE BÉNIN OU MALIN

Origine histologique	Épithélium	Cordons sexuels	Cellules germinales	Métastase
Tumeurs bénignes	Adénome ou cystadénome	Fibrome	Tératome mature	
Tumeurs malignes	=Adénocarcinome, cystadénocarcinome : • séreux de haut grade • mucineux • à cellules claires • séreux de bas grade • endométrioïdes • tumeur de Brenner • tumeurs mixtes • carcinomes indifférenciés	• Tumeurs de la granulosa • Tumeur à cellules de Sertoli	• Dysgerminome • Tumeur vitelline • Carcinome embryonnaire • Tératome immature	• Tumeur de Krükenberg

B 3. Épidémiologie et pronostic des tumeurs bénignes, borderline et malignes

3.1. Les tumeurs bénignes de l'ovaire

- L'incidence des tumeurs de l'ovaire présumées bénignes est difficile à connaître. En effet, les tumeurs bénignes fonctionnelles sont le plus souvent asymptomatiques donc non diagnostiquées, alors que les tumeurs bénignes organiques de l'ovaire sont souvent opérées.
- Par an, en France, 45 000 femmes seraient porteuses d'une tumeur de l'ovaire présumée bénigne, et 32 000 en seraient opérées. Parmi les kystes de l'ovaire opérés, 3 sur 4 sont organiques, le reste étant des kystes fonctionnels.
- Les tumeurs ovariennes bénignes concernent surtout les femmes jeunes, l'âge médian au diagnostic est de 29 ans.
- Chez les femmes en âge de procréer, l'incidence des kystes ovariens simples est d'environ 7 %, avec une régression complète spontanée dans 80 % des cas à 3 mois.
- Chez les femmes ménopausées, l'incidence des kystes ovariens simples est d'environ 15 %, avec une régression complète spontanée dans 50 % des cas à 3 mois.

3.2. Les tumeurs borderline de l'ovaire

- Ce sont des tumeurs rares puisque l'incidence annuelle est d'environ 5 cas/100 000. Elles représentent 10 à 15 % des tumeurs ovariennes épithéliales non bénignes.
- L'âge de survenue est en moyenne de 10 ans inférieur à celui des tumeurs malignes. Contrairement au carcinome infiltrant, la tumeur borderline est d'excellent pronostic. Elle est souvent découverte à un stade précoce (kyste limité à l'ovaire). Néanmoins, ces tumeurs sont caractérisées par une possibilité de récidive tardive (au-delà de 20 ans).

- Les facteurs pronostiques les plus importants sont le stade initial de la maladie et la présence d'atteinte ou non du péritoine (« implants »).

3.3. Le cancer de l'ovaire

- Le cancer de l'ovaire est une maladie peu fréquente. Durant son existence, 1 femme sur 70 développera cette maladie.
- Son incidence varie selon les pays. En France, en 2018, il représentait 4 % des cancers de la femme, avec environ 5 200 nouveaux cas diagnostiqués.
- Le cancer de l'ovaire est la 8e cause de cancer chez la femme et leur 4e cause de mortalité par cancer avec 3 500 décès en 2018.
- Le cancer de l'ovaire est une maladie de mauvais pronostic, ce qui est expliqué par le diagnostic souvent tardif. Plus de ¾ des cas sont diagnostiqués à un stade avancé, avec une diffusion au-delà des ovaires, sur toute la surface du péritoine (« carcinose péritonéale ») ou à distance.
- Malgré une bonne réponse initiale au traitement, 70 % des patientes vont présenter une récidive dans les 2 ans. La survie nette est de 43 % à 5 ans.

B 4. Physiopathologie du cancer de l'ovaire

- Les causes du cancer de l'ovaire sont mal connues.
- Il existe plusieurs théories concernant le développement d'un cancer de l'ovaire :
  - **une origine tubaire** : la trompe de Fallope serait le point de départ du cancer de l'ovaire. En effet, le carcinome séreux intra-épithélial tubaire (STIC) serait la première lésion histologique identifiable à l'origine des carcinomes épithéliaux séreux ovariens de haut grade. Il existerait un continuum histologique entre l'épithélium tubaire normal et l'adénocarcinome séreux de haut grade ovarien ;
  - **la cicatrisation de l'ovaire :** les ovulations ont pour conséquence de créer des blessures à répétition de l'épithélium de surface de l'ovaire. Après l'ovulation, une prolifération de cellules est nécessaire pour cicatriser l'épithélium. À cette occasion, les cellules épithéliales du tissu de cicatrisation accumulent des anomalies génétiques qui peuvent elles-mêmes aboutir à une cancérisation du tissu.

A 5. Facteurs de risque/facteurs protecteurs du cancer de l'ovaire et diagnostic positif du cancer de l'ovaire

- Il n'existe pas, à ce jour, de méthode efficace de **dépistage** du cancer de l'ovaire. Certains facteurs de risque de cancer de l'ovaire sont avérés, mais ils ne sont pas tous modifiables et les moyens de **prévention** restent limités.

5.1. Facteurs de risque

5.1.1. Facteurs de risque constitutionnels

- **Prédisposition génétique et antécédents familiaux**

  Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Il s'agit alors de formes familiales de tumeur de l'ovaire, qui apparaissent à un âge plus précoce (souvent avant 50 ans).

  Les deux grands syndromes de prédisposition sont les mutations des gènes BRCA (déficit de réparation de l'ADN par recombinaison homologue) et le syndrome de Lynch (anomalie génétique du système de réparation des mésappariements de l'ADN).

Toute patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire doit être adressée en consultation de génétique.

Même en l'absence de mutation génétique, un antécédent personnel ou familial de cancer de l'ovaire est un facteur de risque.

L'annexectomie (ou salpingectomie au minimum) bilatérale prophylactique est recommandée chez certaines femmes à haut risque de cancer de l'ovaire.

- **L'âge**

  L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans. Plus de la moitié des cancers de l'ovaire surviennent chez des femmes de plus de 65 ans.

5.1.2. Facteurs de risque extrinsèques (comportementaux)

- **Le tabac, le surpoids**

  Ce sont des facteurs de risque de cancer de façon générale. Ils semblent être aussi liés à la survenue de cancer de l'ovaire.

5.1.3. Facteurs de risque gynécologiques

- **Le nombre d'ovulations**

  Un grand nombre d'ovulations semble être lié au risque de cancer de l'ovaire. Ainsi, la puberté précoce, la ménopause tardive, la nulliparité apparaissent comme des facteurs de risque.
- **La prise de traitement hormonal de la ménopause (THM)**

  La prise de THM serait associée à une faible augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Ce risque diminue avec le temps après l'arrêt du THM.
- **L'infertilité**

  L'infertilité est un facteur de risque avéré de cancer de l'ovaire. L'association entre les traitements de l'infertilité et le cancer de l'ovaire est encore en cours d'investigations.

5.2. Facteurs protecteurs

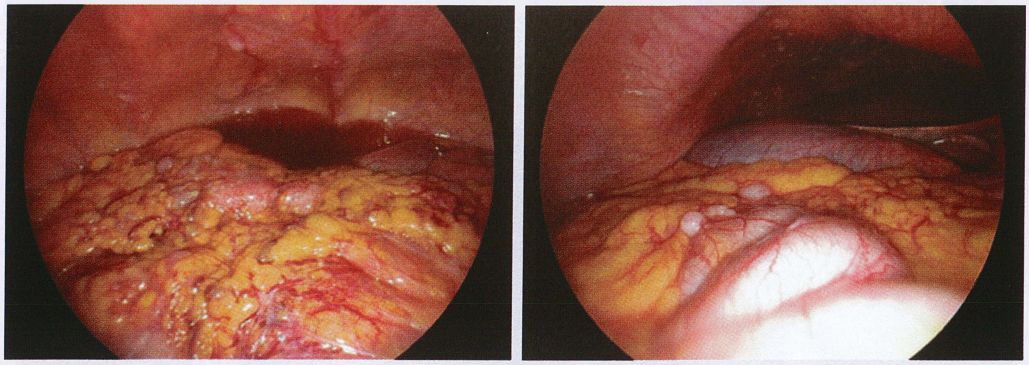
- Les facteurs protecteurs du cancer de l'ovaire sont, par conséquent :
  - la prise d'une contraception orale, d'autant plus efficace que prolongée et avec un effet rémanent ;
  - la multiparité ;
  - l'allaitement ;
  - la ligature des trompes ;
  - la salpingectomie bilatérale.

5.3. Diagnostic positif du cancer de l'ovaire

5.3.1. Signes cliniques

- Le cancer de l'ovaire reste longtemps asymptomatique.
- 75 % des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé, avec une diffusion de la maladie à toute la surface du péritoine, qu'on appelle « carcinose péritonéale » **(Figure 1)**.
- Les signes cliniques devant faire évoquer un cancer de l'ovaire sont non spécifiques :
  - **ballonnement abdominal,** inconfort ;
  - **augmentation du volume de l'abdomen** en lien avec une ascite de moyenne ou grande abondance ;
  - signes de compression abdominale : **constipation, douleurs abdominales et pelviennes,** dysurie ;
  - **dyspnée**, en lien avec l'ascite ou un épanchement pleural ;
  - **amaigrissement**, altération de l'état général.

Figure 1. Aspect de carcinose péritonéale, vue en coelioscopie



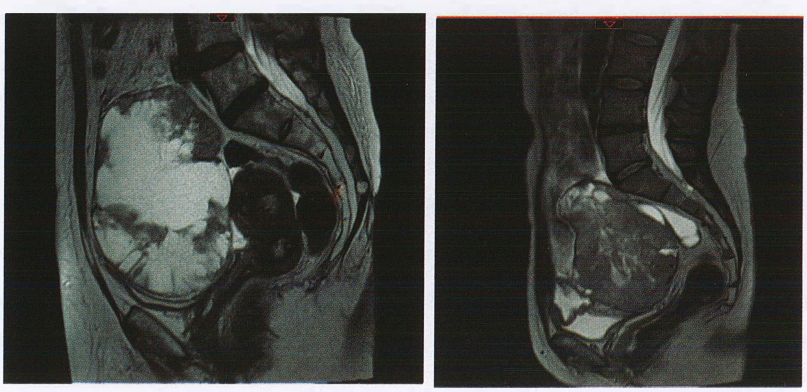
- L'examen clinique peut retrouver une masse annexielle, une ascite, un épanchement pleural, mais peut également être normal.
- Les signes cliniques mentionnés ci-dessus doivent faire évoquer un cancer de l'ovaire et doivent indiquer la réalisation d'un bilan d'imagerie.

B

6. Examens d'imagerie en cas de suspicion de tumeur ovarienne

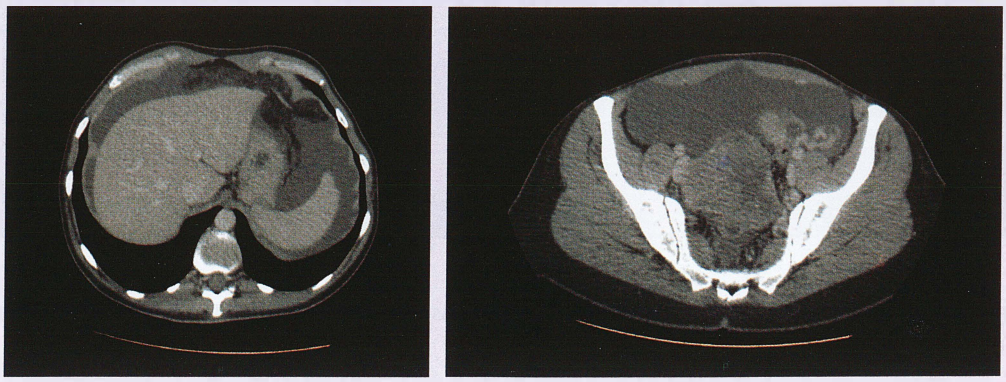
- Une **échographie pelvienne par voie endovaginale et sus-pubienne** est recommandée pour l'analyse d'une masse ovarienne. Elle permet de caractériser la majorité des tumeurs ovariennes. Elle précise les caractéristiques de la lésion : la taille, la bilatéralité, la localisation, la forme, l'échostructure et la vascularisation du kyste.
- **Les critères échographiques en faveur d'un kyste fonctionnel sont :** kyste uniloculaire < 7 cm liquidien pur chez une patiente non ménopausée.
- **Les critères échographiques en faveur d'un kyste organique** sont les suivants : existence d'une cloison, parois épaissies, contenu hétérogène, contours irréguliers, vascularisation au Doppler ou taille ≥ 7 cm.
- **Les critères échographiques en faveur de la malignité** sont les suivants : végétations endo ou exokystiques, ascite, adénopathies ou masse pelvienne associée.
- **Les signes associés** comme l'existence d'une ascite ou d'autres masses sont systématiquement recherchés.
- En cas de lésion ovarienne indéterminée ou complexe en échographie, et *a fortiori*, en cas de cœlioscopie diagnostique pour suspicion de tumeur ovarienne maligne, une **IRM pelvienne** est recommandée (**Figure 2**).

Figure 2. Aspect IRM de tumeurs ovariennes malignes



- Lors du bilan initial d'une suspicion de carcinose péritonéale ou en cas d'ascite, il est recommandé de réaliser un **scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection** pour le bilan d'extension pré-thérapeutique et l'évaluation de la résécabilité chirurgicale (**Figure 3**).

Figure 3. Aspect scannographique de masse pelvienne avec ascite



- La réalisation d'un TEP scanner n'est pas recommandée lors du diagnostic initial. Il peut être prescrit en complément du scanner injecté pour les stades avancés ou les récidives.

B 7. Place des marqueurs tumoraux

- En cas de tumeur ovarienne suspecte, les marqueurs tumoraux dont le dosage sérique est recommandé sont le CA 125 (spécifique du cancer de l'ovaire), l'ACE et le CA19-9.
- Le dosage du HE 4 sérique est une option en cas de tumeur ovarienne indéterminée, car il n'est pas remboursé.
- En cas de suspicion de tumeur ovarienne non épithéliale (germinale ou des cordons sexuels), le dosage de l'alphafœto-protéine, de l'hCG et de la LDH sont utiles. En cas de signes d'hyperoestrogénie, ou en cas de tumeur de la granulosa, un dosage d'AMH et inhibine B seront demandés.

> Il est à noter que le dosage du CA 125 n'est pas recommandé dans le dépistage des tumeurs ovariennes et, a fortiori, en l'absence de tumeur ovarienne à l'imagerie.

B 8. Anatomopathologie d'une masse ovarienne : diagnostic et pronostic, place de la cœlioscopie

- Comme toute pathologie maligne, le diagnostic de cancer de l'ovaire est anatomopathologique.
- Le diagnostic histologique précis est fondamental, afin de préciser le type de la tumeur (origine tissulaire) et ses caractéristiques (grade de différenciation, biologie moléculaire) qui permettent d'affiner au mieux le pronostic et d'adapter la stratégie thérapeutique. La classification histologique des tumeurs de l'ovaire recommandée est celle de l'OMS, mise à jour en 2014.
- Le diagnostic complet d'une tumeur de l'ovaire nécessite donc la réalisation de biopsies.
- Ces biopsies seront, au mieux, réalisées lors d'une cœlioscopie diagnostique pré-thérapeutique qui permettra :
  - **la réalisation de biopsies** des lésions péritonéales visibles pour l'obtention du diagnostic histologique.

    En cas de maladie localisée à l'ovaire, il peut être pratiqué une **kystectomie**, voire une **annexectomie** uni- ou bilatérale selon l'âge de la patiente.

- **une exploration complète de la cavité péritonéale**. La cœlioscopie est recommandée pour l'évaluation pré thérapeutique de la résécabilité chirurgicale. Elle permet de préciser l'étendue initiale de la maladie et son stade (utilisation de scores d'évaluation de carcinose, par exemple, le score de Fagotti ou le Peritoneal Cancer Index (PCI)). Elle permet également d'évaluer la présence de points bloquants pour une éventuelle chirurgie de résection.

- Pour les patientes ne pouvant pas être opérées, des biopsies sous contrôle radiologique (de la tumeur ovarienne primitive ou de lésions secondaires) peuvent être envisagées.
- L'ensemble des examens complémentaires réalisés lors du bilan initial d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité, y compris la cœlioscopie diagnostique, doit permettre de déterminer le stade initial de la maladie.
- Pour le cancer de l'ovaire, en plus de la classification « TNM » utilisée en cancérologie, la stadification utilisée est la classification « FIGO » mise à jour en 2018 (Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique).

Principales situations de départ en lien avec l'item 306 : « Tumeurs de l'ovaire »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec le diagnostic clinique	
1. Constipation	La **douleur pelvienne** est le premier signe d'appel devant faire évoquer une tumeur ovarienne. La présence d'un élément associé tel que la distension abdominale, un amaigrissement ou la palpation d'une masse abdominale ou pelvienne doit faire rechercher une **ascite** clinique et une pathologie tumorale d'origine ovarienne. **La présence d'une dyspnée est un signe de mauvaise tolérance** qui doit faire éliminer une embolie pulmonaire ou pratiquer une ponction d'ascite en urgence.
3. Distension abdominale	
4. Douleur abdominale	
8. Masse abdominale	
17. Amaigrissement	
99. Douleur pelvienne	
106. Masse pelvienne	
162. Dyspnée	
En lien avec la prise en charge diagnostique	
178. Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique.	En cas de suspicion d'une tumeur de l'ovaire, **l'échographie pelvienne par voie endo-vaginale et sus-pubienne est l'examen de choix. L'IRM pelvienne** est utile pour caractériser les tumeurs ovariennes complexes ou indéterminées.
224. Découverte d'une anomalie abdominale à l'imagerie médicale.	
229. Découverte d'une anomalie pelvienne à l'imagerie médicale.	
231. Demande d'un examen d'imagerie	
239. Explication pré-opératoire et recueil de consentement d'un geste invasif diagnostique ou thérapeutique	La **cœlioscopie diagnostique** a une place centrale dans la prise en charge initiale d'un cancer de l'ovaire. Elle permet la réalisation de biopsies pour obtenir le diagnostic histologique et permet une évaluation de l'étendue initiale de la maladie.
En lien avec la prévention	
303. Prévention/dépistage des cancers de l'adulte	Certaines formes de cancer de l'ovaire sont d'**origine génétique.** L'âge, l'imprégnation hormonale et le **nombre élevé d'ovulations** (puberté précoce, ménopause tardive, nulliparité) semblent être les principaux facteurs de risque de cancer de l'ovaire. Le tabac et le surpoids sont des facteurs de risque modifiables de cancer, qu'il est nécessaire de prendre en charge. Une **annexectomie bilatérale prophylactique** est recommandée chez les femmes à risque.

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Il existe une très grande variété de tumeurs de l'ovaire. Elles sont classées selon leur origine histologique. Elles peuvent être bénignes (fonctionnelles ou organiques), à la limite de la malignité (« borderline » ou « frontières ») ou malignes.
2. Les tumeurs de l'ovaire sont fréquentes mais le cancer de l'ovaire reste rare.
3. L'échographie pelvienne par voie endo-vaginale et sus-pubienne permet de caractériser la plupart des tumeurs ovariennes. L'IRM pelvienne est recommandée en cas de tumeur ovarienne complexe ou indéterminée.
4. Le cancer de l'ovaire est une pathologie rare et de mauvais pronostic. L'âge moyen de survenue est de 60 ans. Le principal type histologique est l'adénocarcinome séreux de haut grade.
5. À ne pas oublier : une enquête oncogénétique doit être réalisée pour tout diagnostic de cancer de l'ovaire.
6. La cœlioscopie a une place primordiale dans le bilan initial d'une masse ovarienne suspecte. Elle permet d'obtenir le diagnostic histologique par la réalisation de biopsies ou d'une annexectomie. Elle permet aussi d'évaluer l'extension et donc la résécabilité chirurgicale de la maladie.

Chapitre 21

Tumeurs du sein

Dr Anne-Sophie Hamy-Petit[1], Dr Victoire de Castelbajac[2], Dr Marc Espié[2], Pr Fabien Reyal[1]

1. Service de chirurgie sénologique, gynécologique et reconstructrice, Institut Curie, Paris
2. Sénopôle, Hôpital Saint Louis, AP-HP, Paris

OBJECTIFS : N°312. Tumeurs du sein

→ Éléments cliniques et de diagnostic d'une tumeur du sein

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître l'épidémiologie des tumeurs du sein	Connaître l'incidence et la prévalence des cancers du sein en France
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître les facteurs de risque des tumeurs du sein	Énumérer les principaux facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques du cancer du sein
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les prédispositions génétiques du cancer du sein	Connaître les prédispositions génétiques associées à un sur-risque de cancer du sein : mutations *BRCA1/2*, syndrome sein-ovaire, rôle de *BRCA1/2* dans l'oncogénèse
A	Éléments physiopathologiques	Connaître l'histoire naturelle du cancer du sein et ses modes de dissémination	Expliquer l'histoire naturelle du cancer (cancérogénèse) du sein et ses modes de dissémination
A	Diagnostic positif	Connaître les différentes modalités de dépistage	Palpation, mammographie...
A	Diagnostic positif	Connaître les présentations cliniques des tumeurs du sein	Signes cliniques mammaires : nodule, écoulement, inflammation, lésions cutanées
B	Contenu multimédia	Clichés photographiques lésions/anomalies cutanées sein	Écoulements sanglants/lactescents, méplat, sein inflammatoire
A	Examen complémentaire	Connaître les indications de la mammographie	Indication et non indication
B	Examen complémentaire	Connaître les indications de la biopsie mammaire	Indication et non indication
B	Définition	Connaître les principaux types de lésions bénignes et de tumeurs malignes du sein	Mastopathie fibrokystique, adénofibrome / carcinome infiltrant de type non spécifique, carcinome lobulaire infiltrant
B	Examens complémentaires	Connaître les principes du bilan d'extension d'un cancer du sein	
A	Prise en charge	Objectifs et principes de traitement du cancer du sein	

Les situations de départ sont indiquées en violet et en gras dans l'ensemble du chapitre. Et elles sont listées en fin de chapitre.

B 1. Épidémiologie des tumeurs du sein

1.1. Incidence des cancers du sein en France

L'incidence du cancer du sein est de 58 459 nouveaux cas par an en France. Elle est en augmentation. Le cancer du sein représente le cancer incident le plus fréquent. La mortalité est de 12 000 décès par an.

1.2. Prévalence des cancers du sein en France

La prévalence exacte des cancers du sein est difficile à estimer. En considérant les patients vivants ayant eu un diagnostic de cancer du sein dans les 5 dernières années, la prévalence est estimée à 219 756 cas par an. La prévalence totale est estimée à 654 418 (source Inca 2017).

B 2. Facteurs de risque des tumeurs du sein

2.1. Principaux facteurs de risque intrinsèques (liés aux individus)

- L'âge.
- Une vie génitale prolongée (ménarche précoce et ménopause tardive).
- Antécédents familiaux dans lesquels on tiendra compte du degré de parenté, du jeune âge de la survenue, de la bilatéralité, de la multifocalité et de l'existence d'un cancer associé.
- Antécédent personnel de cancer du sein (invasif ou *in situ*), ou de lésion/mastopathie à risque histologique.
- Prédisposition génétique (*BRCA1*, *BRCA2* principalement, *PALB2*, *RAD51C*).

2.2. Principaux facteurs de risque extrinsèques du cancer du sein (liés à l'environnement)

- Antécédent d'irradiation thoracique.
- Première grossesse tardive et pauciparité.
- Absence d'allaitement maternel de longue durée.
- **Contraception** orale et traitement hormonal de la **ménopause** (en cours de traitement, et risque dépendant du type de traitement).
- Consommation d'**alcool**.
- **Obésité** post-ménopausique.
- Haut niveau socio-économique.
- Activité physique insuffisante et sédentarité.

B 3. Prédispositions génétiques du cancer du sein

3.1. Mutation BRCA1/2 et rôle de BRCA1/2 dans l'oncogenèse

- Les altérations génétiques sont des modifications du génome qui peuvent être localisées au sein d'un gène (mutations, délétions, insertions, réarrangements de grande taille) ou bien correspondre à de grands remaniements chromosomiques (perte/duplication d'un chromosome ou d'une partie d'un chromosome, translocation entre

deux chromosomes). Elles peuvent ainsi être à l'origine de la cancérogénèse, en particulier lorsqu'elles touchent des gènes impliqués dans les processus de contrôle de la croissance et de la mort cellulaires.

- **Un gène suppresseur de tumeur** correspond à un gène freinant la prolifération cellulaire (réparation de l'ADN, apoptose…). *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeurs, identifiés dans les années 1990, respectivement situés sur les chromosomes 17 et 13 et qui suivent une transmission **autosomique dominante**. Ils sont impliqués dans la voie de la recombinaison homologue nécessaire à la réparation des cassures double-brin de l'ADN.

3.2. Syndrome sein-ovaire

- Les prédispositions héréditaires représentent **5 à 10 % des cas de cancer du sein et 15 à 20 % des cas de cancer de l'ovaire.**
- Principalement représentées par des mutations germinales des **gènes *BRCA*** (Breast Cancer 1-2), d'autres gènes ont été identifiés en lien avec ce syndrome.
- À titre indicatif, le Groupe Génétique et Cancer a ainsi établi un panel de 13 gènes (*BRCA1/2, PALB2, RAD51C/D, CDH1, TP53, PTEN, ATM, MLH1, MSH2/6, PMS2*) reconnus d'utilité clinique dans un tel contexte.
- Chez les patients porteurs de la mutation délétère *BRCA1/BRCA2*, **les risques cumulés de survenue d'un cancer du sein** sont évalués entre 60 % à 80 % **et de cancer de l'ovaire** entre 20 à 40 % respectivement.
- Le cancer du sein présentant une incidence élevée au sein de la population générale, les formes héréditaires familiales sont à distinguer des concentrations familiales fortuites. Dans un tel contexte, **les indications retenues pour adresser en consultation oncogénétique sont :**
  - 3 cas de cancers du sein ou ovaire chez des parents de 1er degré (ou 2e degré dans la même branche parentale) ;
  - 2 cas de cancers du sein chez des parents de 1er degré dont 1 cas survenant avant 45 ans ;
  - 1 cas de cancer du sein et de l'ovaire chez des parents au 1er degré ;
  - 1 cas de cancer du sein avant l'âge de 36 ans (ou avant 51 ans si tumeur triple négative c'est-à-dire RE- RP- HER2-) ;
  - 1 cas de cancer du sein bilatéral ;
  - 1 cas de cancer du sein chez l'homme ;
  - 1 cas de cancer de l'ovaire quel que soit l'âge si sous-type séreux de haut grade ou avant 70 ans pour les autres sous-types (hors tumeurs borderline et germinales).

A 4. Histoire naturelle du cancer du sein et ses modes de dissémination

- Le cancer du sein se développe à partir des cellules tapissant les canaux galactophores et les lobules.
- L'évolution cellulaire est tout d'abord intraépithéliale stricte (carcinome *in situ*) au sein des structures anatomiques, avec l'acquisition au fil du temps (mois voire années) d'atypies cellulaires puis la transformation en cellules malignes qui vont ensuite franchir la membrane basale physiologique et donner un carcinome invasif. Le passage par une prolifération intra-épithéliale n'est pas un état obligatoire pour le passage au cancer invasif.
- Dans un contexte de carcinome *in situ*, l'évolution est purement intra-canalaire. Dans un contexte de carcinome invasif, la dissémination par **voie lymphatique**, dans les ganglions, et par **voie vasculaire**, conduisant à des métastases à distance, conditionne la prise en charge par un **traitement local et systémique**.

A 5. Modalités de dépistage

- **L'examen clinique mammaire annuel** en consultation gynécologique ou de médecine générale permet le dépistage de lésions cliniques mammaires et/ou d'adénopathies. Cet examen annuel est indiqué chez toute femme à partir de 25 ans, et se prolonge également après la ménopause. La palpation mammaire bilatérale et comparative permet de dépister des lésions cliniquement palpables.
- L'incidence du cancer du sein justifie la mise en place d'un **dépistage radiologique organisé** par le biais d'une mammographie et une échographie qui sont des examens sensibles et non invasifs. L'impact du dépistage est significatif sur la morbidité et la mortalité des patientes dépistées, en permettant un diagnostic précoce des lésions cancéreuses.

Les modalités du dépistage organisé sont strictes :
- de 50 à 74 ans ;
- en l'absence stricte de signes cliniques ;
- en dehors des critères du dépistage individuel (ATCD personnel ou familiaux particuliers) ;
- tous les 2 ans ;
- mammographie bilatérale ;
- deux incidences : cranio-caudale et oblique externe ;
- double lecture radiologique.

- Le **dépistage individuel** s'adresse aux patientes ayant eu **un antécédent de cancer du sein** : mammographie et échographie annuelles à vie, quel que soit l'âge au diagnostic.
- Les **patientes à risque élevé** (mutation constitutionnelle *BRCA1/2*, ATCD d'irradiation, d'hyperplasie canalaire atypique) sont également suivies dans le cadre d'un **dépistage individuel** par une mammographie, échographie et IRM mammaire annuelles à partir de 30 ans.
- La réalisation d'une mammographie/échographie ne suffit pas à confirmer le diagnostic. Des explorations complémentaires par **biopsies** sont indispensables pour obtenir le **diagnostic histologique**.

A 6. Présentations cliniques des tumeurs du sein

- Environ 15 à 30 % des cancers sont découverts à la mammographie et sont infracliniques. L'examen clinique doit être bilatéral et comparatif.
- Les 2 temps de l'examen clinique (inspection, palpation) doivent être réalisés de manière systématique.
- La présentation clinique du cancer du sein est polymorphe.

La notion d'apparition récente d'un signe ou d'un symptôme, ou son évolution sont des signes devant faire systématiquement évoquer un cancer du sein. Ils nécessitent impérativement des explorations complémentaires.

- **L'inspection** est un temps essentiel de l'examen clinique. Elle est réalisée les bras pendants puis relevés. Les signes suivants sont des signes d'appels pouvant révéler un cancer du sein :
  - **augmentation** du volume mammaire (**Figure 1**) ;
  - **asymétrie** mammaire (**Figure 1**) ;
  - **rétraction mamelonnaire** ;
  - signes cutanés :
    - **érythème** localisé ou étendu à l'ensemble du sein (aspect de sein inflammatoire) (**Figure 2**) ;
    - **œdème cutané** (**Figure 2**) ;

- aspect de **peau d'orange** (**Figure 2**) ;
- **ulcération** ;
- **bombement** ou voussure ;
- **rétraction** de la peau (**Figure 3**) ou de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM), au maximum, aspect de squirrhe rétractile (**Figure 4**) ;
- aspect de **maladie de Paget** au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire (lésion eczématiforme du mamelon) (**Figure 5**).

- La **palpation** est réalisée les mains à plat, pression douce par mouvements rotatifs faisant rouler la glande sur le grill costal, quadrant par quadrant. Elle inclut l'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires. Elle peut retrouver une ou plusieurs **anomalies de l'examen mammaire** parmi lesquelles :
  - une **masse mammaire** (anciennement appelée nodule). La palpation précise la localisation (quadrant), la taille (en mm), la consistance et la sensibilité. Dans les formes localement évoluées, on recherche une adhérence à la peau et/ou au plan profond par la manœuvre de Tillaux (adduction contrariée du bras, permettant la contraction du muscle grand pectoral), uniquement pour les tumeurs situées en regard du muscle grand pectoral ;
  - un **empâtement** (placard de consistance empâté, pâteux) ;
  - un **écoulement mamelonnaire**, recherché par la pression mamelonnaire. Il peut être considéré comme suspect s'il est d'apparition récente, spontané, unilatéral, unipore, de couleur claire (translucide), jaune (séreux), rouge (sanglant) ou noir. Il peut être considéré comme non suspect s'il est ancien et intermittent, provoqué, bilatéral, pluricanalaire, de couleur blanche (aspect lactescent, crémeux), marron ou verdâtre ;
  - Une ou plusieurs **adénopathies** axillaires ou sus-claviculaires. Les critères en faveur de la malignité sont la taille, le caractère dur, fixé, et la localisation (les adénopathies sus claviculaires sont suspectes).
- L'examen général est ciblé sur les principaux sites métastatiques du cancer du sein : poumons, abdomen (hépatomégalie, ascite), pelvis (ovaires), et squelette. Un schéma colligeant les résultats de l'examen clinique doit être réalisé.

Figure 1. Contenu multimédia. **Asymétrie mammaire et augmentation de volume du sein droit**

Figure 2. Contenu multimédia. **Œdème cutané, érythème mammaire et peau d'orange**

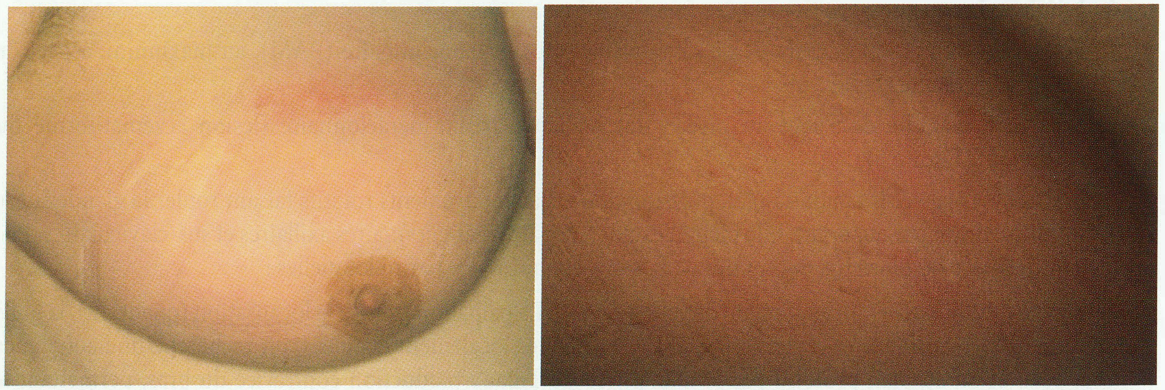


Figure 3. Contenu multimédia. **Rétraction cutanée, méplat**

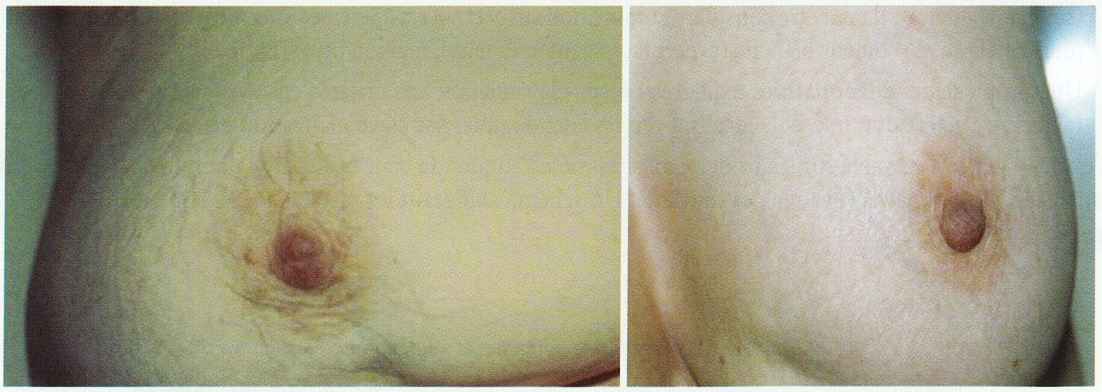
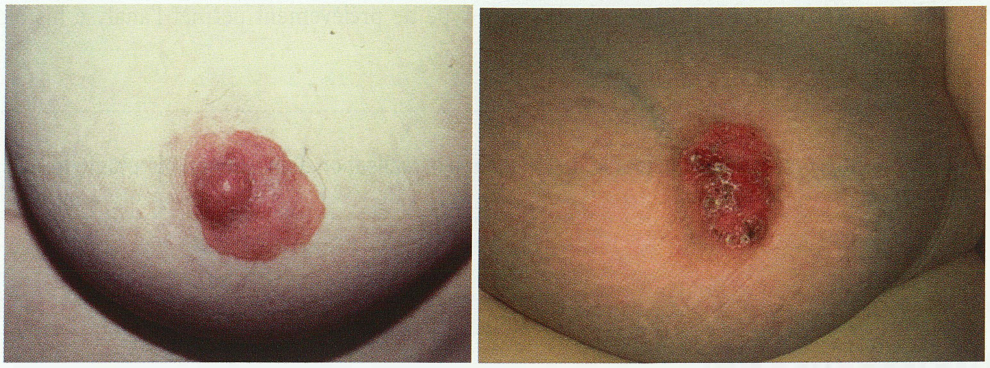


Figure 4. Contenu multimédia. **Squirrhe rétractile**

Figure 5. Contenu multimédia. Maladie de Paget du mamelon



A

7. Indications de la mammographie

- **En cas d'apparition de signes cliniques** (autopalpation d'une masse, modification de l'aspect cutané, palpation d'une tuméfaction lors d'un examen clinique, adénopathie axillaire, etc.) **ou de signes radiologiques** (découverte d'une image intra-mammaire ou ganglionnaire sur une imagerie non dédiée (scanner thoracique par exemple)), on réalise un **bilan diagnostique** complet incluant une **mammographie bilatérale et une échographie mammaire et des aires ganglionnaires**.

À noter que la mammographie n'est pas contre-indiquée chez les femmes jeunes, ni chez les femmes enceintes, dans le cadre de l'exploration d'une anomalie clinique, ou en cas d'échographie mammaire non contributive.

- **En l'absence d'anomalie clinique**, les indications de mammographie sont celles du dépistage (dépistage organisé, dépistage individuel, surveillance des femmes à risque de cancer (*cf.* point 5.)).

Les images radiographiques sont ensuite classées selon la classification BI-RADS de l'American College of Radiology.
- **ACR0 : pas de conclusion** possible, investigations complémentaires nécessaires ;
- **ACR1** : mammographie **normale** ;
- **ACR2** : images bénignes ne nécessitant **ni surveillance** ni examens complémentaires ;
- **ACR3** : images évoquant une lésion **bénigne** avec surveillance à court terme indiquée (contrôle à 4-6 mois) ;
- **ACR4** : images évoquant une anomalie potentiellement **suspecte** qui nécessite une vérification histologique ;
- **ACR5** : anomalie très évocatrice d'un **cancer** nécessitant une vérification histologique.

B

8. Indications de la biopsie mammaire

- Une biopsie n'est **pas indiquée** si l'anomalie est classée ACR1/ACR2 ou ACR3 (en dehors d'une prédisposition génétique connue).
- Une **vérification histologique** est nécessaire en cas d'anomalie clinique et/ou radiologique (ACR4-5).
- La **cytoponction** permet l'analyse cytologique d'anomalies kystiques liquidiennes intra-mammaires ou d'adénopathies.

- La **microbiopsie** permet l'analyse histologique d'anomalies nodulaires mammaire ou d'adénopathies et se réalise sous guidage **échographique**.
- La **macrobiopsie sous stéréotaxie** permet une analyse histologique d'anomalies mammographiques exclusives, non détectables par l'échographie et non palpables. Ce type de prélèvement permet l'analyse histologique de **microcalcifications**.

NB : Dans tous les cas, une anomalie **palpable** doit amener à la réalisation d'un **examen histologique**.

B

9. Principaux types de lésions bénignes et de tumeurs malignes du sein

- **On distingue :**
  - les **lésions mammaires bénignes simples** : adénofibrome, mastopathie fibrokystique, cytostéatonécrose, hamartome. Elles ne sont pas associées à un risque de cancer ultérieur ;
  - les **lésions mammaires à risque de cancer, avec ou sans atypie**. L'augmentation du risque de cancer varie de 1.5-2 à 8-10. Elles comportent l'hyperplasie canalaire avec ou sans atypie ; l'hyperplasie lobulaire avec ou sans atypie ; le papillome unique ou multiple avec ou sans atypie. Lorsque les lésions diagnostiquées sur biopsie comportent des atypies cellulaires, (hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie canalaire atypique), la chirurgie est indiquée afin de ne pas méconnaitre une lésion cancéreuse sous-jacente.
- **Les deux lésions mammaires bénignes les plus fréquentes sont :**
  - **l'adénofibrome** : prolifération mixte épithéliale et conjonctive. Il s'agit d'une tumeur bénigne survenant volontiers avant 25-30 ans. L'échographie retrouve classiquement tous les signes de la bénignité (masse homogène, hypoéchogène, bien limitée, contours réguliers, refoulant le parenchyme mammaire adjacent, grand axe parallèle à la peau, pouvant contenir des macrocalcifications). En l'absence d'un des critères de bénignité, ou après 30 ans, ou en cas de contexte à risque, ou en cas de discordance clinico-radiologique, une microbiopsie doit être pratiquée. La surveillance est annuelle clinique et échographique. La chirurgie est réalisée en cas de gêne ou douleur, ou en cas de lésion volumineuse.
  - la **mastopathie fibro-kystique** est une maladie bénigne survenant le plus souvent entre 35 et 50 ans. Elle se caractérise par des placards granuleux, sensibles, parfois des masses en cas de kyste mammaires volumineux, des écoulements mamelonnaires jaunes ou verdâtres. La mammographie est difficile à interpréter compte tenu de la densité mammaire élevée. L'échographie mammaire peut retrouver des kystes typiques (masse anéchogène) ou atypiques (contenu hétérogène, parois épaises et irrégulières, avec végétations). Les indications chirurgicales sont très rares.
- Les **tumeurs malignes** sont représentées majoritairement par les **adénocarcinomes mammaires**. Les **caractéristiques anatomopathologiques** permettent de distinguer des tumeurs associées à des présentations cliniques, radiologiques, des histoires naturelles et une sensibilité au traitement différentes :
  - le **type histologique** : les deux types anatomopathologiques principaux sont le carcinome canalaire infiltrant (carcinome de type non spécifique) et le carcinome lobulaire invasif ;
  - le **caractère infiltrant** (comportant une infiltration du tissu conjonctif et donc un risque métastatique) ou ***in situ*** (= intracanalaire), c'est-à-dire ne comportant pas d'envahissement de la membrane basale et donc à risque métastatique quasi nul, soit infiltrant ;
  - les **facteurs pronostiques et prédictifs** :
    - grade histologique de Scarff-Bloom-Richardson (de 1 à 3) reposant sur la différenciation tumorale, les atypies cellulaires et le compte des mitoses ;
    - emboles vasculaires (présence/absence) ;

  - marqueurs de prolifération : Ki 67, cytométrie de flux (phase S) ;
  - récepteurs hormonaux à l'œstrogène et à la progestérone (positifs/négatifs) ;
  - *HER2* (0, +, ++, +++).
- en regroupant plusieurs de ces facteurs, on distingue actuellement **4 grands groupes de tumeurs** (classification moléculaire) :
  - les **tumeurs luminales** (RE ou RP positifs) classées en luminal A ou B essentiellement en fonction de leur degré de prolifération ;
  - les **tumeurs triples négatives** (c'est-à-dire avec les 3 marqueurs RE, RP et HER2 négatifs) ;
  - les **tumeurs HER2-positives** (RE et RP négatifs, *HER2* positifs).

B 10. Principes du bilan d'extension d'un cancer du sein

- Le principe du bilan d'extension est d'identifier la présence de métastases à distance. Il ne concerne donc jamais les cancers *in situ*.
- En cas de cancer du sein, le bilan d'extension à distance est recommandé dans les cas suivants :
  - avant toute mastectomie pour un cancer infiltrant ;
  - cancer du sein infiltrant :
    - cT3 ou pT3, T4 quel que soit le N ;
    - Tout N+ macroscopique ;
    - Triple négatif /HER2+ et > cT2 ou pT2.
- Ce bilan comporte :
  - TEP-TDM 18FDG + bilan biologique incluant marqueurs tumoraux ACE CA 15.3 ;
  - ou scanner thoraco-abdomino pelvien + scintigraphie osseuse + bilan biologique complet incluant marqueurs tumoraux (ACE, CA15.3).
- Option : IRM corps entier pour les femmes enceintes.

A 11. Objectifs et principes de traitement du cancer du sein

- Le traitement du cancer du sein associe :
  - un traitement **loco-régional** visant au contrôle loco-régional de la maladie : il associe la **chirurgie** et/ou la **radiothérapie** ;
  - un traitement **général** (dit systémique) visant à prévenir les métastases à distance. Il associe la **chimiothérapie** / **l'hormonothérapie** / les **thérapies ciblées**.

NB : En mai 2021 en France, **l'immunothérapie** n'a pas d'AMM dans le cancer du sein localisé.

- Les **facteurs pronostiques** déterminent le risque de rechute, et guident les **indications des traitements adjuvants**. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge < 35 ans, la taille de la lésion > 2 cm, l'envahissement ganglionnaire, la présence d'embols, la surexpression de *HER2*, le grade, le KI67, ou la négativité des récepteurs hormonaux (RH, RE et RP).
- Les **facteurs prédictifs** déterminent la probabilité de réponse à un traitement, et guident le **type** de traitement.
- La négativité des RH est prédictive d'une absence de réponse à l'hormonothérapie.
- La négativité de *HER2* est prédictive d'une absence de réponse au trastuzumab.

11.1. Traitements loco-régionaux

11.1.1. *La chirurgie*

- C'est le traitement de première intention si tumeur opérable d'emblée, non métastatique et non inflammatoire. Elle comprend :
  - **la chirurgie mammaire :**
    - traitement **conservateur** (tumorectomie, ou zonectomie si tumeur non palpable) ou **radical** (mammectomie) en fonction de la taille tumorale, du nombre de foyer, et du volume du sein ;
  - **la chirurgie axillaire :**
    - prélèvement du **ganglion sentinelle** : double repérage par injection de gadolinium et de bleu de patente ; si taille tumorale ≤ à 3 cm réalisation possible d'un prélèvement du ganglion sentinelle avec envoi du ganglion en analyse extemporanée en peropératoire ;
    - et/ou **curage axillaire** ; si taille tumorale > 3 cm ou si positivité de l'extemporanée.

11.1.2. *Radiothérapie*

- Elle peut comprendre :
  - **radiothérapie mammaire** (quasi systématique en cas de traitement conservateur) ;
  - ou de la **paroi thoracique** (en cas de mastectomie et tumeur localement évoluée) ;
  - +/- la radiothérapie des **aires ganglionnaires** (fréquente en cas d'envahissement ganglionnaire), chaîne mammaire interne, axillaire, sus claviculaire.

11.2. Traitement général

11.2.1. *Chimiothérapie*

- Elle peut être administrée :
  - avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante ou pré-opératoire), en cas de tumeur localement avancée, inflammatoire ;
  - et/ou après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante), en fonction des données histo-pronostiques (taille tumorale ≥ 2 cm, atteinte ganglionnaire axillaire, agressivité histologique (grade 3, récepteurs hormonaux négatifs, présence d'embols, KI67 élevé, *Her2* positif) et l'âge de la patiente (femmes jeunes +++).
- Il s'agit d'une polychimiothérapie comportant le plus souvent une anthracycline, du cyclophosphamide, +/- un taxane (docétaxel ou paclitaxel).
- La toxicité est veineuse (nécessité d'une chambre implantable), cardiaque (anthracyclines), digestive (nausées vomissements, diarrhées), cutanée (alopécie), neurologique (paresthésies), gonadique (ménopause chimio-induite), hématologique (anémies, neutropénies, thrombopénies, leucémies secondaires à distance).

11.2.2. *Thérapies ciblées*

- En mai 2021, trois thérapies ciblées ont l'AMM dans le cadre du cancer du sein localisé *HER2*-positif :
  - le **trastuzumab** (Herceptin®) : anticorps monoclonal ciblant *HER2*. Il est indiqué pour une durée totale de 1 an. En cas de chimiothérapie néoadjuvante, il peut être débuté en association avec les taxanes, et sera poursuivi après la chirurgie (total 1 an) ;
  - le **pertuzumab** (Perjeta®) : anticorps monoclonal ciblant *HER2* et inhibant sa dimérisation avec d'autres membres de la famille *HER*. Il a l'AMM en situation néoadjuvante, mais n'est pas remboursé en France ;
  - le **TDM-1** (trastuzumab emtansine, Kadcyla®) : association d'un anticorps à une chimiothérapie. Le TDM-1 n'est utilisé qu'en cas de maladie résiduelle après traitement néoadjuvant.
- Leur toxicité est essentiellement cardiaque.

11.2.3. Hormonothérapie

- Elle n'est indiquée que si les récepteurs hormonaux sont positifs. La durée de traitement est de 5 ans, parfois 10 ans.
- Le type d'hormonothérapie varie avec le statut ménopausique :
  - **avant la ménopause :**
    - **anti-œstrogène** (tamoxifène) : 1 comprimé à 20 mg/j. Sa toxicité est thrombo-embolique (augmentation du risque de thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et gynécologique (augmentation du risque de cancer de l'endomètre) ;
    - suppression ovarienne **par agonistes du GnRH** en association soit à un **inhibiteur de l'aromatase**, soit au **tamoxifène**. Ces options sont discutées uniquement en cas de facteurs de mauvais pronostic.
  - **après la ménopause :**
    - **anti-aromatase** (Arimidex®, Fémara®, Aromasine®) : 1 comprimé/j. Leur toxicité essentielle est articulaire (arthro-myalgies), prise de poids, dyslipidémie, ostéoporose et fractures, bouffées vasomotrices, dyspareunies, diminution libido.

Principales situations de départ en lien avec l'item 312 : « Tumeurs du sein »

Situation de départ	Descriptif
En lien avec le diagnostic clinique	
164. Anomalie de l'examen clinique mammaire	Les tumeurs mammaires ont une présentation clinique polymorphe, allant d'un examen mammaire normal jusqu'à la présence d'une masse palpable, +/- associées à une modification cutanée (inflammation, ulcération, déformation) +/- un écoulement mamelonnaire. L'inspection, la palpation mammaire et des aires ganglionnaires bilatérales doivent être systématiques, bilatérales et comparatives.
40. Écoulement mamelonnaire	
85. Érythème	
En lien avec les données paracliniques	
178. Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique	La mammographie et l'échographie sont les examens de première intention pour le dépistage et le diagnostic de tumeurs du sein. Dans certaines indications précises, une IRM mammaire peut être prescrite en complément. Une biopsie est nécessaire pour analyse anatomopathologique.
231. Demande d'un examen d'imagerie	
233. Identifier/reconnaître les différents examens d'imagerie (type/fenêtre/séquences/incidences/injection)	
180. Interprétation d'un compte rendu d'anatomopathologie	L'analyse anatomopathologique permet de confirmer le caractère bénin ou malin de la tumeur. Concernant les tumeurs malignes, plusieurs sous-types histologiques existent, ainsi que des facteurs pronostiques liés à la prolifération et à la différenciation cellulaire.
181. Tumeurs malignes sur pièce opératoire/biopsie	
En lien avec la prise en charge	
80. Alopécie et chute des cheveux	La chimiothérapie dans le cancer du sein entraîne classiquement une alopécie (anthracyclines et cyclophosphamide) et une onychopathie (taxanes). Les traitements symptomatiques (anti-émétiques) et la prescription d'une prothèse capillaire permettent d'aider les patientes en cours de chimiothérapie.
81. Anomalie des ongles	
254. Prescrire des soins associés à l'initiation d'une chimiothérapie	
294. Consultation de suivi en gynécologie	Le suivi médical des patientes permet le dépistage de tumeurs du sein grâce à l'examen clinique et le dépistage par mammographie. Les patientes ayant un antécédent de cancer du sein doivent être suivies à vie du fait du risque de récidive.
279. Consultation de suivi d'une pathologie chronique	
297. Consultation du suivi en cancérologie	
En lien avec la prévention et situations diverses	
278. Consultation de suivi d'une femme ménopausée	Le suivi clinique et radiologique des patientes permet le dépistage des cancers du sein. L'action sur les facteurs de risque modifiables du cancer du sein (alcool, obésité, sédentarité) est nécessaire pour en diminuer l'incidence. Les traitements par anti-aromatase peuvent entraîner ou aggraver une ostéoporose.
303. Prévention/dépistage des cancers de l'adulte	
306. Dépistage et prévention ostéoporose	
313. Prévention des risques liés à l'alcool	
319. Prévention du surpoids et de l'obésité	

FICHE DE SYNTHÈSE

1. Le cancer du sein représente environ **58 000** cas par an, et entraîne 12 000 décès chaque année.
2. Plusieurs facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques ont été décrits, tels que l'âge, les antécédents **familiaux**, les mutations génétiques (dont ***BRCA1*** et ***BRCA2***), l'alcool, l'obésité.
3. Le cancer du sein se développe aux dépens des **cellules intragalactophoriques** (canaux et lobules) par le biais de la prolifération cellulaire et l'apparition d'atypies cellulaires puis de cellules cancéreuses.
4. Le **dépistage organisé** concerne les patientes de 50 à 74 ans, et au rythme d'une mammographie/échographie tous les 2 ans, avec 2 incidences et une double lecture.
5. Le **dépistage individuel** concerne les populations à risque élevé de cancer du sein, comme les patients porteurs de mutations *BRCA1* ou *BRCA2*.
6. L'**examen mammaire** comprenant une **inspection** et la **palpation** mammaire **bilatérale** et **comparative** est indispensable pour le dépistage de tumeurs du sein.
7. La **mammographie-échographie** est indiquée en cas de signes cliniques et en l'absence de signes cliniques, au sein du dépistage.
8. La classification **ACR** permet de classer les images radiologiques, et de déterminer l'indication d'une biopsie, en cas d'ACR4 ou ACR5.
9. Les lésions mammaires **biopsiées** peuvent être bénignes tels qu'un adénofibrome, une mastopathie fibrokystique, ou malignes tels que les adénocarcinomes.
10. Le **bilan d'extension** est indiqué si tumeurs T3 ou T4, ou N+ ou sous types triple négatif ou HER2 surexprimé avec indication de chimiothérapie néoadjuvante (cliniquement T2 ou sur pièce opératoire).
11. Le bilan d'extension comporte un **TEPscanner** et un bilan biologique avec dosage des marqueurs **CA15.3** et **ACE**. Une alternative peut être une scintigraphie osseuse et un scanner TAP.
12. Le traitement du cancer du sein consiste en un **traitement loco-régional** (chirurgie du sein et des ganglions axillaires souvent associée à une radiothérapie) et souvent, un traitement **systémique** (chimiothérapie, hormonothérapie, et thérapies ciblées tels que les anti-HER2).
13. La **toxicité** principale des **anti-HER2** est **cardiaque** avec une diminution de la **FEVG**.
14. L'hormonothérapie pour les patientes non ménopausées est le tamoxifène avec comme effet secondaire un risque thromboembolique et une augmentation du risque de cancer de l'endomètre.
15. L'hormonothérapie pour les patientes **ménopausées** est une **anti-aromatase** dont les toxicités principales sont les arthralgies et le risque d'ostéoporose.