

Réflexions

en Gynécologie-Obstétrique

GynéPôle Bordeaux

5 Avril 2013

3^{ème} Journée organisée
par le Pôle d'Obstétrique Reproduction Gynécologie,
Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Palais de la Bourse - Bordeaux

Livret des Abstracts



ISSN : 1964-9444

Editorial

JEAN-LUC BRUN - *jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr*

Pôle de Gynécologie Obstétrique Reproduction, Hôpital Pellegrin, Université Bordeaux Segalen, 33076 Bordeaux

Le Comité d'Organisation du **Pôle d'Obstétrique Reproduction Gynécologie du CHU de Bordeaux** est très heureux de vous accueillir pour la 3^{ème} année consécutive sur les quais de Garonne où nous retrouvons avec plaisir la prestigieuse place de la Bourse.

Le Centre Aliénor d'Aquitaine inauguré le 18 juin 2012 par Mr Alain Juppé, maire de Bordeaux, héberge ce Pôle, ainsi que toutes les spécialités médicales impliquées dans la santé de la femme, de la mère et de l'enfant. L'introduction des journées par le Doyen de l'Université Bordeaux Segalen témoigne de notre attachement à l'enseignement et à la formation, à l'heure de la mise en place du Développement Professionnel Continu. Un thème central a été choisi cette année, **le myome utérin**, en raison de sa fréquence et de ses conséquences qui en font un problème de santé publique. Cette pathologie est abordée sur plusieurs versants : gynécologique, obstétrical, périnatal, oncologique et reproduction. Elle représente parfaitement bien la multidisciplinarité de notre spécialité.

Cette multidisciplinarité est renforcée par la participation de l'Ecole des Sages Femmes, des hôpitaux généraux Aquitains et le partenariat du Collège de Gynécologie de Bordeaux et du Sud-Ouest et de la Société Française de Gynécopathologie.

L'ouverture vers les pays francophones de l'ouest du Maghreb permettra à nos collègues de rapporter l'expérience d'une autre gynécologie-obstétrique, celle qui est au-delà des frontières pourtant si proches.

L'Industrie s'est mobilisée pour soutenir ces journées, y compris au plan scientifique en organisant deux symposiums en obstétrique et en oncologie gynécologique.

Le Comité d'Organisation se joint à moi pour remercier chaleureusement les Laboratoires de leur participation, ce qui permet de nous réunir une nouvelle fois.

Coordination : Jean-Luc Brun

Intervenants :

Jérôme Alexandre (*Paris*)
Benjamin Boubli (*Bordeaux*)
Michel Briex (*Libourne*)
Carole Bru (*Bordeaux*)
Jean-Luc Brun (*Bordeaux*)
Thibault Carteret (*Bordeaux*)
Belkacem Chafi (*Oran*)
Hélène Chapoulart (*Bordeaux*)
Chafik Chraïbi (*Rabat*)
Lydie Cherier (*Bordeaux*)

Frédéric Coatleven (*Bordeaux*)
Vanessa Conri (*Bordeaux*)
Hélène Creux (*Bordeaux*)
Dominique Dallay (*Bordeaux*)
Hervé Fernandez (*Le Kremlin Bicêtre*)
Jean-Philippe Filet (*Blaye*)
Anne Floquet (*Bordeaux*)
Bassam Haddad (*Créteil*)
Claude Hocké (*Bordeaux*)
Jacques Horovitz (*Bordeaux*)
Antoine Italiano (*Bordeaux*)
Clément Jimenez (*Bordeaux*)
Pierre-Alexandre Just (*Paris*)

Anne-Marie Kern (*Bordeaux*)
Martin Koskas (*Paris*)
Brigitte Maugey-Laulom (*Bordeaux*)
Claudine Mathieu (*Bordeaux*)
Henri Marret (*Tours*)
Marina Merveille (*Toulouse*)
Aline Papaxanthos (*Bordeaux*)
Olivier Parant (*Toulouse*)
Delphine Ricros (*Bordeaux*)
Badreddine Taha (*Agen*)
Grégoire Théry (*Thonon*)
Hervé Trillaud (*Bordeaux*)
Manuel Tunon de Lara (*Bordeaux*)

Sommaire

2 – Editorial

JEAN-LUC BRUN

Session Gynécologie médicale

en partenariat avec le Collège de Gynécologie de Bordeaux et du Sud Ouest (CGBSO)

sous le parrainage de GEDEON RICHTER

4 – Prise en charge des myomes

Modératrices : Dr Anne Marie Kern, Pr Claudine Mathieu

Qu'attend le clinicien de l'imageur ?

Pr Henri Marret

Comment traiter les myomes médicalement ?

Dr Martin Koskas

Myomectomie : techniques et indications

Pr Claude Hocké

Quand penser à l'imagerie interventionnelle ?

Pr Hervé Trillaud

Conférence

8 – Au delà des frontières

Modérateurs : Pr Belkacem Chafi, Dr Badreddine Taha

Problématique des grossesses non désirées au Maroc

Pr Chafik Chraïbi

Session Reproduction

9 – Actualités en reproduction

Modérateurs : Dr Hélène Creux, Pr Clément Jimenez

Myome et reproduction

Pr Hervé Fernandez

L'imagerie de l'embryon

Dr Aline Papaxanthos

Session Oncologie Gynécologique

en partenariat avec la Société Française de Gynécologie Pathologique

12 – Du myome au sarcome

Modérateurs : Dr Vanessa Conri, Dr Pierre-Alexandre Just

Le myome est-il un précurseur du sarcome ?

Dr Pierre-Alexandre Just

Peut-on prédire cliniquement le risque ?

Pr Jean-Luc Brun

Orientation diagnostique en imagerie

Dr Thibault Carteret

Impact pronostique des nouveaux traitements

Dr Antoine Italiano

Session Sage Femme

en partenariat avec l' Ecole des Sages Femmes

16 – Grossesses gemellaires

Modérateurs : Dr Jean-Philippe Filet, Delphine Ricros

Supplémentation et grossesse

Dr Benjamin Boubli

Complications spécifiques des grossesses gemellaires

Dr Lydie Cherier

Dr Brigitte Maugey-Laulom

Surveillance en pratique pour la sage femme en HAD

Carole Bru

Session Obstétrique

19 – Hémorragies avant 24 SA

Modérateurs : Dr Frédéric Coatleven, Pr Dominique Dallay

Diagnostic au 1^{er} trimestre et prise en charge au cabinet

Dr Marina Merveille

Pronostic des hémorragies du 2^{ème} trimestre

Pr Olivier Parant

21 – Myome et grossesse

Dr Grégoire Théry

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris

Tél. : 01 44 54 33 54

Fax : 01 44 54 33 59

E-mail : la@jbhsante.fr

Site : <http://www.jbhsante.fr>

Maquette : Clémence KINDERF

Directeur de la publication :
Dr Jacques HALIMI

Secrétariat Général de rédaction :
Yaëlle ELBAZ

Service commercial :
Nathalie BOREL, Rita BERRADA

Imprimerie GYSS - Obernai

ISSN : 1964-9444

Commission paritaire : T 89620

Dépôt légal : 2^{ème} trim. 2013

Qu'attend le clinicien de l'imagueur ?

HENRI MARRET - marret@med.univ-tours.fr

Pôle de Gynécologie Obstétrique, CHU Bretonneau, 37044 Tours Cedex 01

Tumeur bénigne la plus fréquente, les myomes sont le plus souvent de diagnostic facile ; plus compliqué est de réaliser une bonne cartographie de l'utérus afin de caractériser les fibromes. Le nombre, la localisation, la vascularisation sont essentiels à définir et l'imagerie se doit de répondre à cette demande. Elle intervient aussi dans le suivi de la thérapeutique par médicament ou par myolyse.

L'échographie par voie haute et par voie endovaginale est le premier examen à pratiquer. Elle permet de faire le diagnostic du myome en répondant à la classification de la FIGO. La description de la tumeur est simple et il y a peu de diagnostics différentiels. La difficulté vient du nombre et de la taille, ainsi que de la corpulence de la patiente. Elle vient aussi de la qualité de l'échographe et de l'échographiste. Le 2D et le 3D peuvent être utilisés ; l'intérêt du 3D est de préciser le volume. Il est possible aussi de réaliser une hystérosonographie. L'étude de la vascularisation est importante, car elle permet de comprendre l'évolution des fibromes et de définir leur thérapeutique. Le Doppler et l'injection d'un produit de contraste seront aussi utiles. Ainsi, l'échographiste a recours à tous les paramètres ultrasonores mis à sa disposition. Toute suspicion de myome doit donner lieu à une échographie faite par un échographiste spécialiste de la gynécologie. C'est à ce prix que le résultat sera performant.

La structure des myomes est importante, mais elle n'est pas toujours facile à préciser, l'objectif étant de détecter les myomes atypiques.

Il faut répondre à la question de l'origine des symptômes, notamment pour les ménorragies et de ce fait de rechercher une adénomyose ou une hypertrophie de l'endomètre.

Le Doppler conventionnel ne permet pas une analyse fine et dynamique de la microvascularisation. L'infarcissement du fibrome dans l'embolisation par exemple nécessite une embolisation des artères les plus distales qui ne sont pas visibles au Doppler qui n'analyse que les vaisseaux de moyen à gros calibre. L'injection de contraste permet cette finesse d'étude de la vascularisation et doit être ajoutée à la panoplie de l'échographiste.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pelvienne est le second examen disponible pour l'analyse des myomes. Il permet une bonne imagerie du pelvis du fait de l'analyse dans les trois plans : sagittal, transversal et coronal. Les coupes en T2 sont les premières à analyser. Elles permettent comme pour l'échographie de donner la cartographie précise de l'utérus et des myomes. La caractérisation des myomes en T2 est nécessaire en le comparant au myomètre adjacent en hypo-, iso- ou hypersignal T2. Il semble avoir une corrélation entre l'hypersignal T2 et la vascularisation

du myome, ainsi que dans sa capacité à être détruit lors des myolyses. L'injection de gadolinium permet de caractériser la vascularisation des myomes et de choisir leur traitement. Ici aussi la comparaison avec le myomètre est possible. Le coût de l'IRM est néanmoins plus important que l'échographie même avec injection de contraste. La disponibilité de l'IRM s'améliore, mais reste encore inférieure à celle de l'échographie.

Nous avons comparé les résultats de l'IRM avec gadolinium et l'échographie avec le Sonovue dans une étude concernant l'embolisation des artères utérines. L'analyse des corrélations et concordances pour le volume utérin a montré une forte corrélation entre l'échographie conventionnelle et l'IRM avec des coefficients de corrélation intraclasses à 0,83 [0,68-0,91] à J-1, mais une concordance faible avec des bornes de limites d'agrément de [-367 ; 264] pour J-1.

La tendance est à la sous-estimation du volume par l'échographie avec un biais systématique de -51 pour J-1. Pour le volume du plus gros myome, il existe une forte corrélation entre les deux méthodes d'imagerie avec des coefficients de corrélation à 0,93 [0,86-0,96] à J-1, mais une concordance faible avec des bornes de limites d'agrément de [-166 ; 113] pour J-1. La tendance est à la sous-estimation du volume par l'échographie avec un biais systématique de -26 pour J-1. Pour le nombre de myomes, il existe un faible coefficient de corrélation : 0,66 [0,42-0,81] à J-1 et une faible concordance avec des bornes de limites d'agrément de [-4,3 ; 2,7] pour J-1. La tendance est à la sous-estimation du nombre par l'échographie avec un biais systématique de -0,8 pour J-1.

Une forte corrélation entre l'IRM et l'échographie pour l'évaluation des volumes utérin et fibromateux a été rapportée (*Walker WJ, 2002*). Nos résultats sont également appuyés par une autre étude qui a montré la supériorité de l'IRM par rapport à l'échographie pour le calcul des volumes utérins avec une disparité qui augmente avec le volume utérin (*Broekmans FJ, 1996*).

L'IRM pelvienne est utile lorsque les données échographiques paraissent insuffisantes pour éliminer un diagnostic différentiel ou arrêter une stratégie thérapeutique en tenant compte du coût pour la société et de la pénurie des IRM (*Bazot M, 2002*).

L'échographie de contraste, méthode peu coûteuse, permet également une bonne analyse du rehaussement en per- et post-opératoire, avec des résultats proches de ceux de l'IRM avec le gadolinium (*Marret H, 2004 ; Dorenberg EJ, 2007*).

Une hiérarchisation de ces examens devient donc nécessaire : l'échographie est toujours en première intention. Si elle est assez performante, l'IRM n'est pas nécessaire, par exemple un myome sous muqueux unique de type 1 à l'hystérosonographie. Le fibrome unique est souvent assez simple à analyser et à prendre en charge.

La taille et le nombre des myomes augmentent souvent la prescription de l'IRM pour avoir une imagerie plus précise afin de décider d'une thérapeutique. Enfin dans certaines situations, en particulier lorsque l'on propose un traitement conservateur par myolyse, l'IRM est souvent justifiée. De même, si l'on n'a pas réalisé soi-même l'échographie, une IRM permet une analyse moins opératoire dépendant que l'échographie simple. Lorsqu'une décision multidisciplinaire est nécessaire pour une prise en charge par embolisation ou ultrasons focalisés, l'IRM avec son CD peut

être revue, ce qui n'est pas le cas de l'échographie, à moins d'utiliser une séquence 3D ou une séquence vidéo. En revanche, plus il y a besoin de contrôles post-thérapeutiques, moins l'échographie est contraignante et coûteuse. Il est possible de concevoir initialement une échographie et une IRM diagnostique, puis un suivi simple par échographie avec contraste pour juger des résultats du traitement en termes de diminution de volume des myomes et des symptômes.

Comment traiter les myomes médicalement ?

MARTIN KOSKAS - martin.koskas@bch.aphp.fr

Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Bichat, 46 rue Henri-Huchard, 75018 Paris

Les ménorragies sont le symptôme le plus fréquemment associé aux myomes. Ceux-ci peuvent également être une source de gêne pelvienne voire de douleurs à type de dysménorrhée et à l'extrême de phénomènes de compression mécanique urinaire ou digestive.

Si aucun traitement n'est susceptible de les faire disparaître, différentes molécules permettent d'en réduire les symptômes. A l'exception de l'acide méfénamique, tous les traitements sont soit des composés induisant une anovulation, soit des composés contre-indiqués au cours de la grossesse, d'où une place limitée du traitement médical lorsqu'il existe un désir de procréation.

L'acide tranexamique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou une forte dose d'œstrogène peuvent être indiqués dans les épisodes hémorragiques aigus. Concernant les progestatifs, le lynestrérol permet une réduction modeste de volume des myomes et une augmentation modérée du taux d'hémoglobine avant chirurgie. Les progestatifs oraux prégnanes et nor-prégnanes peuvent améliorer le profil de saignement à court et moyen terme. L'utilisation des agonistes de la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) permet une réduction des saignements et une restauration d'un taux d'hémoglobine proche de la normale en préopératoire. L'adjonction de tibolone aux agonistes de la GnRH semble intéressante puisque l'amélioration du profil du saignement

paraît conservée, alors que les effets secondaires classiquement rencontrés avec la GnRH semblent réduits.

Le bénéfice du stérilet au levonorgestrel sur les symptômes liés aux myomes est établi concernant la réduction des saignements et la restauration des taux d'hémoglobine.

Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM), tels que la mifépristone ou l'ulipristal disponible en France à partir du 2^{ème} semestre 2013, permettent une réduction de la taille des myomes et une amélioration des symptômes qui y sont associés. Les modifications endométriales décrites après 3 mois de traitement sont en cours d'évaluation.

Le danazol pourrait être efficace à court terme pour la réduction des symptômes liés aux myomes utérins.

Le tamoxifène et le raloxifène présentent un bénéfice global faible. L'utilisation de l'aminoglutéthimide et du fadrozole sont trop peu documentés pour conclure. Toutefois, le létrozole est aussi efficace que les agonistes de la GnRH pour la réduction du volume des myomes et moins pourvoyeur de bouffées de chaleur. L'anastrozole permet une réduction du volume des fibromes, des douleurs et des saignements.

En l'absence de donnée clinique, il n'existe aucun argument pour traiter la pathologie myomateuse par fulvestrant, piféridone ou interféron.

Myomectomie : techniques et indications

CLAUDE HOCHE - clau.hocke@chu-bordeaux.fr

Pôle d'Obstétrique Reproduction Gynécologie, Centre Aliénor d'Aquitaine, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux

Les myomes sont des tumeurs bénignes fréquentes développées au dépend du muscle utérin. La prise en charge conservatrice possible est radiologique (embolisation, ultra-sons focalisés) ou chirurgicale.

Le choix entre les techniques chirurgicales et radiologiques dépend de plusieurs facteurs : le nombre des myomes, leur topographie, leur taille, l'âge de la patiente et son désir de fertilité, les antécédents thérapeutiques et le désir de garder l'utérus.

La prise en charge conservatrice est dominée par l'hystérocopie opératoire en cas de myome(s) sous-muqueux ou par la myomectomie cœlioscopique, robotique ou laparotomique en cas de myome(s) interstitiels ou sous-séreux.

Le bilan pré-opératoire permettra de poser les indications de la cœlioscopie (en général myome de taille inférieure à 8 cm ou moins de quatre myomes de moins de 4 cm). Dans cette situation, l'alternative par rapport à la laparotomie a été validée avec des résultats identiques pour une morbidité plus faible.

La coelioscopie doit être réalisée par un opérateur entraîné afin de minimiser le risque hémorragique et de laparo-conversion et d'avoir des sutures de bonne qualité permettant de diminuer

les risques de rupture de l'utérus gravide. La technique cœlioscopique comprend des temps d'installation, d'hystérotomie, d'énucléation, d'hystérorraphie et d'extraction du myome.

La qualité des sutures est importante pour l'hémostase et la solidité ultérieure de l'utérus. Récemment, l'utilisation de fils auto-serrant est venue faciliter cette technique. La prévention des adhérences doit être réalisée par une chirurgie méticuleuse et par l'adjonction de barrières anti-adhérentielles.

La principale complication est l'hémorragie ; des méthodes chirurgicales, radiologiques ou médicamenteuses préventives ont été proposées. Il existe cependant en cours d'intervention un risque d'hystérectomie dans 1 à 2% des cas.

Le taux de succès sur les hémorragies est d'environ 80%. Le taux de récurrence à 10 ans est de 25%.

La myomectomie chirurgicale reste indiquée dans de nombreuses situations chez les femmes ayant des myomes sous-muqueux et chez les femmes jeunes, nullipares ou infertiles ayant des myomes interstitiels symptomatiques pour lesquels les techniques d'embolisation radiologique ou d'émission d'ultrasons focalisés ne sont pas envisageables en raison d'un manque de recul.

Quand penser à l'imagerie interventionnelle ?

HERVE TRILLAUD - herve.trillaud@chu-bordeaux.fr
Service de Radiologie, Hôpital Saint André, 33075 Bordeaux

L'embolisation des artères utérines (EAU) dans le traitement des myomes symptomatiques par des techniques de radiologie interventionnelle est une alternative peu invasive avec des indications plus larges selon la taille et la localisation du fibrome. Cette technique initiée par Ravina et Merlan en 1995 en France s'impose progressivement comme une alternative à l'approche chirurgicale dans certaines indications (*Ravina JH, Lancet 1995*). L'EAU est par ailleurs un traitement reconnu des hémorragies génitales du post partum et de la période post chirurgicale (*Pelage JP, Radiology 1999*).

>>> Technique

Une échographie-doppler préalable permet de repérer le(s) myome(s), étudier leur vascularisation et définir leur volume. Une IRM est souvent réalisée afin d'éliminer une adénomyose plus difficile à diagnostiquer en échographie et pour laquelle l'EAU est moins efficace (*Lohle PN, J Vasc Interv Radiol 2007*).

L'EAU est réalisée en bloc de radiologie interventionnelle sous sédatifs et antalgiques. Un cathétérisme sélectif 4F (1,32 mm) des artères utérines par abord fémoral unilatéral est mise en place sous anesthésie locale. L'EAU est réalisée à l'aide de particules de polyvinyl alcool (PVA) ou bien d'Embosphères. Le diamètre de ces embols est compris entre 300 et 900 µm et provoquent une obstruction de la vascularisation du ou des myome(s). L'embolisation réalisée lentement, en flux libre, permet aux particules de se localiser préférentiellement dans le myome en raison de vaisseaux de taille supérieure au myomètre normal. La vascularisation du myomètre normal est ainsi conservée. L'utilisation de particules de petite taille permet d'obtenir une obstruction distale du territoire vasculaire cible. L'utilisation de particules de taille élevée entraîne une obstruction proximale.

Le choix de la taille des particules est fonction des situations cliniques. En cas d'hémorragie prédominante chez une femme sans désir de grossesse, il est préférable de privilégier l'efficacité de l'embolisation avec des particules de 500-700 µm. A l'inverse, en cas de désir de grossesse, il faut éviter la migration des particules vers les ovaires d'autant que le temps diagnostique de l'angiographie montre des anastomoses avec la vascularisation ovarienne (*Pelage JP, AJR 1999*).

De même il convient de libérer lentement et en flux libre les particules d'embolisation et d'utiliser des particules de 700-900 µm en fin de procédure lorsque le flux libre vers le fibrome diminue. Si le fibrome est volumineux de plus de 10 cm et sous séreux, il

faut éviter une nécrose extensive et préférer une embolisation prudente en flux libre (*Pelage JP, Obstet Gynecol 2002*).

La douleur induite par la nécrose ischémique est précoce. Sa prise en charge est bien codifiée. Un traitement antalgique à base de morphiniques à débit contrôlé est mis en place avant le début de la procédure, associé à un anti-inflammatoire non stéroïdien. Une antibioprophyllaxie est recommandée. Le protocole antalgique est poursuivi pendant 24h à 48h lors d'une courte hospitalisation.

>>> Résultats

L'efficacité sur les ménométrorragies et les douleurs est de 85% à 90%, avec une diminution de taille moyenne du myome de 65% à un an (*Walker WJ, BJOG 2002 ; Goodwin SC, Obstet Gynecol 2008*). Les essais comparatifs avec l'hystérectomie abdominale montrent des résultats comparables en termes de qualité de vie avec moins de complications graves, une diminution significative de la durée d'hospitalisation et un retour à une activité normale plus précoce après EAU (*Pinto, Radiology 2003 ; Edwards RD, NEJM 2007*). La morbidité est inférieure à 2%, liée principalement à une nécrose extensive de l'utérus ou à une aménorrhée définitive principalement chez les patientes les plus âgées (*Smeets, AJ, J Vasc Interv Radiol 2009*). L'embolisation peut conduire à l'hystérectomie dans environ 0,5 % des cas si une nécrose extensive survient ou si la douleur persiste après traitement. Le risque de ménopause induite est de 1% des cas, bien que cela soit discuté chez les femmes de moins de 40 ans (*Tropeano G, Fertil Steril 2004*).

>>> Indications

L'EAU s'adresse à des myomes symptomatiques uniques ou multiples. Ce traitement peut être proposé en alternative à l'hystérectomie chez des femmes désireuses d'un traitement conservateur. L'EAU est particulièrement efficace sur des myomes sous-muqueux et interstitiels et induit parfois leur disparition. L'EAU peut être discutée chaque fois que le traitement conservateur est rendu difficile par la taille ou la localisation du myome.

L'EAU est contre-indiquée en cas d'infection génitale en raison du risque de nécrose septique. Les cas de nécrose extensive septique s'observent plus fréquemment dans les populations immunodéprimées ou migrantes. L'EAU ne doit pas être proposée à une femme refusant dans tous les cas l'hystérectomie. Les myomes sous-séreux pédiculés ou très volumineux dont la taille excède 10 à 12 cm de diamètre s'accompagnent d'un risque plus élevé de complications et constituent des contre-indications relatives.

Problématique des grossesses non désirées au Maroc

CHAFIK CHRAIBI - prchafikchraibi@gmail.com

Service de Gynécologie Obstétrique, Maternité des orangers, CHU Rabat, Maroc

La question de l'avortement reste parmi les sujets les plus sensibles au Maroc, bien qu'il soit pratiqué clandestinement chaque jour. Le nombre de grossesses non désirées évalué à 1000 par jour sont de circonstances diverses : échec ou absence de contraception, viol, inceste, filles mineures, femmes âgées de plus de 45 ans, pathologies psychiatriques, malformations fœtales, situations sociales dramatiques, grossesses mettant en jeu la santé, voire la vie de la mère.

Le Maroc dispose d'un système législatif très restrictif. Selon l'article 453 du Code pénal, l'avortement n'est autorisé que dans le cas où la vie ou la santé de la mère sont mis en jeu, mais en tenant compte de sa santé psychique. Or, si l'on se réfère à la définition de l'OMS, dont le Maroc est membre, on constate que la définition de la santé prend en compte à la fois l'aspect physique et mental : "la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité". La Loi punit en outre l'avorteur et l'avortée, ainsi que les personnes intermédiaires, sauf quand il s'agit de préserver la santé ou la vie de la mère. L'avortement n'est malheureusement donc pas autorisé dans les cas sus-cités de grossesses non désirées

On estime que **600 à 800 avortements clandestins sont pratiqués quotidiennement** à travers le Maroc. La plupart (500 à 600) sont médicalisés et effectués par des gynécologues, généralistes, chirurgiens, etc. L'acte est certes très lucratif, mais expose le médecin à la prison. Les 150 à 200 autres avortements non médicalisés sont effectués chaque jour dans des conditions sanitaires catastrophiques par des infirmières, sages-femmes, kablates, faiseuses d'anges, etc. Le coût est certes moins élevé, mais les complications très graves (hémorragies, choc septique, intoxications). Selon l'OMS, 13% de la mortalité maternelle qui reste encore très élevée au Maroc est imputé à l'avortement. Outre l'avortement, les autres conséquences des grossesses non désirées sont les suicides, les expulsions du giron familial, les crimes d'honneur et des milliers d'enfants abandonnés ou tués.

Face à cette situation, l'Association Marocaine de Lutte contre l'Avortement Clandestin (AMLAC) créée en 2008 propose quelques pistes de réflexion :

- rompre le silence et briser le tabou en ouvrant un débat national par les médias et en faisant des conférences de sensibilisation ;
- valoriser la prévention, en encourageant une éducation sexuelle au profit des jeunes gens et des jeunes filles au sein de la famille, des établissements scolaires, universitaires et de formation professionnelle, des maisons de jeunes, d'associations de quartier, ou par les médias, et en facilitant l'accès à des moyens contraceptifs efficaces et pourquoi pas, à la pilule abortive, sous contrôle médical. Enfin, il est urgent d'actualiser et d'assouplir la loi sur l'avortement, comme l'ont fait plusieurs pays, dont des musulmans. Les blocages à l'assouplissement de la loi ne semblent pas être d'ordre religieux. La majorité des religieux contactés y sont favorables et autoriseraient l'avortement jusqu'à 42 jours (la vie n'étant insufflée chez le fœtus qu'entre 42 jours et 4 mois de grossesse).

En fait, il n'y a pas réellement de blocage ; il suffit que les responsables politiques accordent à la question l'importance qui lui revient. L'article 453 du code pénal autorisant l'avortement pour préserver la santé de la mère doit simplement préciser que la santé constitue la santé physique et psychique et sociale, comme cela est défini par l'OMS. Les conséquences de cet assouplissement de la loi n'auront sûrement que des retombées positives : l'avortement se fera dans de meilleures conditions sanitaires d'où réduction de la mortalité maternelle ; le médecin travaillera dans un cadre légal ; la transparence vis-à-vis du monde sera assurée ; le coût sera moins élevé sur le plan socio-économique.

Précisons enfin que l'AMLAC ne cherche nullement à encourager la liberté des mœurs, ni de libéraliser l'avortement, mais simplement de donner un cadre légal strict à un phénomène qui existe de fait et engendre des complications et des drames dont la société civile et notamment les gynécologues sont témoins au quotidien.

Myome et reproduction

HERVE FERNANDEZ - herve.fernandez@bct.aphp.fr

Département de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Universitaire du Kremlin Bicêtre, 78 avenue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre France

Cinq à 10% des cas d'infertilité avant une prise en charge médicale sont associés à la présence de myomes utérins. Ceux-ci sont considérés comme l'unique facteur d'infertilité dans 1 à 3% des cas. Bien que cette association soit observée, la responsabilité propre des myomes dans l'infertilité reste à démontrer. En procréation spontanée ou assistée, les deux principaux mécanismes physiopathologiques mis en cause sont :

- l'obstacle à la circulation des spermatozoïdes et à l'accès à la cavité utérine, par le biais d'une déformation du défilé cervico-isthmique, d'une déformation de la cavité utérine, ou d'une obstruction (totale ou partielle) de la portion intra-murale de la trompe de Fallope ;
- une altération des mécanismes d'implantation de l'embryon par la modification de l'endomètre en cas d'atrophie muqueuse, d'hyperplasie glandulaire ou d'adénomyose superficielle.

Les myomes sont également associés à un taux accru de complications obstétricales : avortements spontanés, douleurs, troubles de la placentation, retard de croissance intra-utérin, accouchements prématurés, hématome rétro-placentaire, présentations dystociques, hémorragie du post-partum. Cependant, il n'est pas possible de mentionner un seuil de nombre ou de taille des myomes à partir duquel le risque de complications est significatif (*Legendre G, J Gynecol Obstet Biol Reprod 2011*).

La prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur la myomectomie dont les bénéfices attendus doivent être mis en balance avec les risques éventuels. Les myomes sous-muqueux sont réséqués par hystérocopie opératoire et les myomes interstitiels ou sous-séreux opérés par coelioscopie ou laparotomie.

Le risque adhérentiel est le risque principal des myomectomies. Les techniques endoscopiques sont moins pourvoyeuses d'adhérences. Pour les myomes sous-muqueux, l'utilisation de l'énergie bipolaire et de gel anti-adhérentiel à base d'acide hyaluronique,

ainsi que l'hystérocopie de contrôle, permet de diminuer le risque de synéchies post-opératoires. Après myomectomie par laparotomie et par laparoscopie, l'utilisation de barrières anti-adhérentielles diminue la formation d'adhérences. Le risque de rupture de l'utérus gravide après myomectomie par hystérocopie est quasi-nul ; il est très faible pour les myomectomies faites par voie haute.

En procréation naturelle aussi bien qu'en assistance médicale à la procréation (AMP), la résection hystérocopique des myomes sous-muqueux améliore les taux de grossesses. Les myomes intramuraux altèrent les paramètres de fertilité, mais la myomectomie n'améliore ni la fertilité spontanée, ni les résultats de l'AMP, sauf peut-être au delà d'un certain volume qui nécessite d'être précisé. Les taux de grossesses en cas de myomectomie par laparotomie ou coelioscopie sont similaires. Les myomes sous-séreux n'ont pas d'impact sur les paramètres de fertilité et la myomectomie ne confère aucun bénéfice (*Bendifallah S, J Gynecol Obstet Biol Reprod 2011*).

Devant l'impossibilité de prévoir la croissance des myomes ou leur potentiel à devenir symptomatique, la myomectomie interstitielle prophylactique en vue d'une grossesse chez une femme fertile ne semble pas justifiée. La myomectomie en cours de grossesse n'est pas indiquée, sauf en cas de nécessité probante (myome prævia, douleurs pelviennes intenses attribuées à une torsion ou une nécrobiose du myome).

Au total, la découverte d'un myome utérin en période de conception nécessite d'évaluer sa responsabilité s'il existe une infertilité et de préciser son impact sur une grossesse future. En l'absence d'alternatives thérapeutiques validées, le choix se fait entre abstention et myomectomie. Le traitement chirurgical ne sera proposé qu'en cas de balance bénéfico- risque favorable pour la patiente.

La nouvelle imagerie de l'embryon

ALINE PAPAXANTHOS-ROCHE - aline.papaxanthos@chu-bordeaux.fr

Service de Biologie de la Reproduction-CECOS, Centre Aliénor d'Aquitaine, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux

Malgré les différents progrès réalisés en fécondation *in vitro*, les taux de succès restent relativement décevants avec seulement 1/5 à 1/4 des tentatives qui aboutissent à une naissance et 20 à 25% de grossesses multiples. Les échecs d'implantation restent mal expliqués. Plusieurs facteurs influencent les taux de succès : les facteurs propres aux couples notamment l'âge de la femme, sa réserve ovarienne, son indice de masse corporelle, le tabagisme du couple etc., mais aussi des facteurs embryonnaires. Bien que le contexte d'implantation embryonnaire soit défavorable chez l'humain, seuls 15% des embryons conçus *in vitro* s'implantent. Le taux d'implantation par embryon transféré est maximum au stade de blastocyste, de l'ordre de 25%.

Choisir parmi la cohorte embryonnaire l'embryon le plus apte à s'implanter et qui permettra la naissance d'un enfant vivant en bonne santé, tout en évitant les grossesses multiples est un véritable défi pour le biologiste de la reproduction. Les moyens dont il dispose restent limités. Il faut que la méthode d'évaluation soit non invasive, sans risque de lésion de l'embryon, reproductible, la plus objective possible, la plus rapide possible de manière à obtenir les résultats dans les meilleurs délais considérant la fenêtre d'implantation, facile à mettre en œuvre en routine et d'un coût acceptable. La technique idéale n'est pas encore opérationnelle, d'où la stratégie de transfert de deux embryons dans la plupart des cas.

La seule technique qui réponde partiellement à ces critères est celle qui consiste à évaluer les chances d'implantation de l'embryon par la morphologie embryonnaire. Il s'agit de faire une sélection des embryons à transférer sur des critères morphologiques en fonction de leur stade de développement.

>>> La morphologie embryonnaire appréciée de façon conventionnelle

Jusqu'à présent, l'étude de la morphologie embryonnaire consiste en la réalisation d'observations sous le microscope, à des moments prédéterminés, à l'extérieur de l'enceinte de culture, très brèves pour ne pas exposer l'embryon à des variations de température et de pH de milieu, potentiellement délétères sur son développement.

Différentes classifications basées sur des observations ponctuelles étaient en vigueur jusqu'à la parution en avril 2011 du consensus établi par l'ESHRE et l'ASRM. Selon ce consensus, il n'existe pas de critère ovocytaire réellement prédictif. L'évaluation des pronuclei (PN) et des nucléoles reste controversée. Elle doit être réalisée à un temps fixe après l'insémination (17±1h). Elle garde son intérêt pour évaluer les polyploïdies. Les critères principaux sont l'observation du clivage précoce à 26±1h après la micro-

injection, à 28±1h après une fécondation *in vitro* classique, le stade 4 cellules à 44±1h après la mise en contact, le stade 8 cellules à 68±1h après la mise en contact, le stade morula à 92±2h et enfin le stade blastocyste à 116±2h. Un clivage plus lent ou plus rapide est associé à un potentiel implantatoire réduit. La taille des cellules doit être identique à 2, 4 et 8 cellules. Pour les autres cas de figure, la phase de clivage n'étant pas complète, la taille n'a pas d'intérêt. Le degré de fragmentation est inversement proportionnel au potentiel implantatoire. Par contre, la localisation de ces blastomères n'a pas d'impact. La multinucléation, à savoir plus d'un noyau dans au moins un blastomère, est associée à une diminution du potentiel implantatoire, des taux de grossesse et du nombre de naissances. Le « top embryo » est défini par au moins 4 cellules à J2 de taille identique sans multinucléation ayant moins de 10% de fragmentation et 8 cellules à J3 de mêmes caractéristiques par ailleurs. Concernant le blastocyste, un blastocyste à bon potentiel implantatoire a une masse cellulaire interne proéminente, constitué de cellules compactées et jointives et un trophoctoderme formant un épithélium cohésif.

Les limites de cette classification ont été pressenties depuis de nombreuses années devant la variabilité de l'aspect notamment de la fragmentation en fonction du moment de l'observation et devant le fait que même des embryons ayant plus de 50% de fragments peuvent s'implanter.

Il est donc nécessaire de disposer de nouveaux critères de la compétence embryonnaire.

>>> La technique de Time-Lapse

L'étude du développement embryonnaire par un système *time-lapse* tel que l'Embryoscope™ permet l'observation de jusqu'à 72 embryons, soit 6 boîtes appelées slides de 12 embryons chacune, pouvant correspondre à 6 patients différents dans un incubateur ayant un système optique intégré. Celui-ci permet l'acquisition d'images avec une fréquence variable (toutes les 20 minutes par exemple) en 7 plans focaux différents pour chaque embryon, en lumière rouge (635 nm) de faible intensité d'une durée de 15 à 30 ms, la durée totale d'exposition étant inférieure à celle d'une observation classique. Il s'agit d'un incubateur tri-gaz équipé d'un filtre contre les composés organiques volatiles (VOCs) et 99,97% des particules de plus 0,3 µm, disposant d'un enregistrement continu des températures et du taux de gaz.

Cet incubateur avec système optique intégré permet un enregistrement continu du développement embryonnaire dans des conditions contrôlées et stables de culture. Il permet une étude flexible et plus objective des embryons dans la mesure où toutes les données sont enregistrées.

De nouveaux paramètres morphologiques et dynamiques ont été identifiés : le temps entre la fécondation et l'apparition des PN, le temps entre la fécondation et la syngamie, l'apparition des noyaux après la première division, la durée pour atteindre le stade 2 cellules (t2), 3 cellules (t3), 4 cellules (t4), 5 cellules (t5), la durée entre la 2^{ème} et la 3^{ème} mitose ou la durée du stade 2 cellules (cc2), s2 appréciant le synchronisme du 2^{ème} cycle c'est-à-dire la durée du stade 3 cellules.

Différents auteurs ont corrélé certains de ces marqueurs de la morphocinétique précoce embryonnaire à leur taux d'implantation. Deux d'entre eux sont communs à ces études, à savoir cc2 et s2 (Meseguer M, *Hum Reprod* 2011 ; Wong C, *Nat Biotechnol* 2010). Pour Meseguer, cc2 doit être inférieur à 11.9 h et s2 à 0.75 h. Les embryons qui aboutissent à des blastocystes de meilleure qualité prennent moins de temps pour passer de la 2^{ème} à la 3^{ème} division cellulaire (Hashimoto S, *Fertil Steril* 2012).

D'autre part, l'observation en *time-lapse* a permis d'invalider certains marqueurs comme le score des PN basé sur leur nombre, aspect et localisation ainsi que ceux des nucléoles. Le *time-lapse* a montré qu'il s'agit d'un phénomène dynamique et que les aspects varient en fonction du temps. Une étude ne rapporte pas de grossesse si la syngamie survient en moins de 20h 45 min (Azzarello A, *Hum Reprod* 2012).

D'autres événements ont été précisés tels que l'observation d'un seul PN. Celui-ci pouvait correspondre soit à un asynchronisme d'apparition des PN soit à une haploïdie. L'observation en *time-lapse* permet de confirmer l'haploïdie. De même, une triploïdie de très courte durée après une observation à 2 PN peut passer inaperçue lors d'une observation ponctuelle.

L'observation plus fine des blastomères permet l'observation de la multinucléation aux différents stades de clivage.

De même, des phénomènes inhabituels peuvent être observés telles que des divisions anormales avec un blastomère donnant plusieurs cellules filles, une réversion du clivage, une réabsorption de blastomère ou de fragments, autant d'évènements pouvant constituer des processus critiques dans le développement embryonnaire. Autre phénomène inhabituel, la notion de clivage direct avec le passage rapide de 2 à 3 cellules en moins de 5h. En effet, la durée d'un cycle cellulaire est de l'ordre de 10 à 12h, temps estimé nécessaire à l'embryon pour assumer la survenue de 2 divisions et la réplication de tout le génome cellulaire de façon consécutive. Un cycle cellulaire très court peut être dû à une réplication incomplète de l'ADN avec répartition inégale de l'ADN dans les blastomères.

Le *time-lapse* permet l'observation d'évènements physiologiques fins tels que la pulsativité du blastocyste correspondant à une succession de contractions et d'expansions de l'embryon facilitant la rupture de sa zone pellucide.

Au total, le développement embryonnaire est un processus dynamique qui s'accompagne d'un important changement de sa morphologie en quelques heures. Des observations en nombre limité peuvent ne pas détecter des différences subtiles entre chaque embryon tel que la progression d'un clivage au suivant. Le monitoring continu de l'embryon par un système de *time-lapse* pendant le développement *in vitro* procure des renseignements nécessaires pour obtenir la séquence complète des paramètres cinétiques caractérisant le développement de l'embryon.

Le myome est-il un précurseur du sarcome ?

PIERRE-ALEXANDRE JUST, MARIE-CECILE VACHER-LAVENU - marie-cecile.vacher-lavenu@cch.aphp.fr
Service de Pathologie, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14.

Les tumeurs musculaires lisses de la sphère génitale féminine ne suivent pas la classification ni les critères de diagnostic des tumeurs musculaires lisses dites des tissus mous (critères de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer). Ces tumeurs sont hormono-dépendantes et leur classification et critères de diagnostic sont ceux de l'OMS 2003. Il n'est pas du tout évident que la forme maligne de prolifération musculaire lisse dérive de la forme bénigne.

Le myome ou plutôt léiomyome (LM) est une tumeur bénigne très fréquente caractérisée macroscopiquement par une bonne limitation, un aspect blanchâtre et fasciculé, une tendance à l'énucléation sur pièce fraîche (signe du pouce) et une taille variable de quelques millimètres à plusieurs centimètres, parfois remaniée, souvent multiple. **Le léiomyosarcome (LMS)** est une tumeur maligne rare, bien que le plus fréquent des sarcomes utérins (40%-50%), de plus de 5 cm de diamètre, le plus souvent mal limitée, non énucléable, remaniée par la nécrose et l'hémorragie. Histologiquement comme macroscopiquement, tout oppose les deux tumeurs. Le LM est dépourvu d'activité mitotique significative, pauvre en irrégularités cytonucléaires, sans nécrose de coagulation (nécrose de type tumorale) en carte de géographie. Le LMS se caractérise par 3 critères principaux : nécrose tumorale, atypies modérées à sévères et activité mitotique supérieure à 10 mitoses comptées sur 10 champs contigus au fort grandissement Gx40 (Bell SW, *Am J Surg Pathol* 1994). Mais il existe de très nombreuses formes particulières de léiomyomes dont certains présentent des caractères propres aux LMS. Ainsi, le LM symplasmi-que ou atypique ou à cellules bizarres présente des atypies extrêmement marquées, mais sans activité mitotique, ni nécrose de type tumorale. De plus, certaines tumeurs musculaires lisses ont un comportement assez prévisible et possèdent des critères propres au LMS, mais pas tous.

La dernière classification de l'OMS 2003 individualise des STUMP, tumeurs musculaires lisses de potentiel de malignité incertain. Ces lésions intermédiaires sont très étudiées notamment en CGH array pour tenter de préciser leur potentiel de malignité (Cho YL, *Gynecol Oncol* 2005). Certaines expressions immunohisto-chimiques, surtout la P53 et la P16, ont été proposées comme aide pour aider à classer les STUMP sur un versant plus malin ou plus rassurant (Lee CH, *Mod Pathol* 2009; O'Neill CJ, *Histopathology* 2007; Chen L, *Int J Gynecol Pathol* 2008).

Une étude norvégienne de 356 tumeurs diagnostiquées comme LMS met en évidence la difficulté du diagnostic : 73% des LMS de la cohorte sont confirmés, 27% reclassés en LM, LM variants, ou STUMP (Abeler VM, *Histopathology* 2009). La P16 est certes

surexprimée (nucléaire ou/et cytoplasmique) dans les LMS, mais elle l'est aussi dans les LM à cellules bizarres et moins fréquemment dans les STUMP (Atkins KA, *Am J Surg Pathol* 2008). La P53 est surexprimée dans 25 à 47% des LMS, moins fréquemment dans les LM à cellules bizarres et pas dans les autres LM. L'expression de la fascine est présente dans 90% des LMS et 50% des STUMP, mais rarement dans le LM et ses variantes. Il en est de même pour le Ki67 (O'Neill CJ, *Histopathology* 2007). Le C-Kit est aussi exprimé dans le LMS sans que la mutation ne soit retrouvée (Raspollini MR, *Gynecol Oncol* 2005; Rushing RS, *Gynecol Oncol* 2003). Aucune étude immunohisto-chimique n'est idéale pour distinguer LM et LMS.

Sur le plan de la génétique moléculaire, la vaste majorité des LMS utérins est présumée survenir *de novo* et seulement un petit sous-ensemble est associé à une composante bénigne.

Des études par CGH array ont montré que 18 des 26 LMS utérins étaient associés à des secteurs de morphologie de type LM soit conventionnel, soit cellulaire, soit encore à cellules bizarres (Mittal KR, *Modern Pathol* 2009). Les différences de gains et pertes chromosomiques touchent de nombreux oncogènes et des gènes de facteur de transcription : pour les p16, p14ARF, Endoglin, P53...

Comme le soulignent les auteurs, ces données ne doivent pas conduire à interpréter les LM comme étant des lésions précancé-reuses. La fréquence des LMS représente 0,1 à 0,3% de celles des LM. Seuls de rares LM progresseraient vers le LMS (Jatoi N, *J Coll Physicians Surg Pak* 2003). Les LM qui possèdent des secteurs de type cellulaire ou à cellules bizarres sont les plus susceptibles d'être associés à un devenir de type LMS. De même, les mutations comme MED12 sur le chromosome Xq13.1 ont été observées dans 2 LMS avec la même mutation dans une composante bénigne associée (Matsubara A, *Histopathology* 2013). Cette observation suggère que certains LMS pourraient être issus de LM mutés pour MED 12, mutation par ailleurs détectée dans de nombreux cancers. A côté de ces arguments de liens de sarcogenèse entre LM et LMS, les signatures miRNA des tumeurs musculaires lisses plaident pour des LMS plus similaires aux cellules mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse humaine à séparer du groupe des LM qui seraient liés aux cellules musculaires lisses plus matures et au myomètre (Danielson LS, *Am J Pathol* 2010).

Ainsi la biologie moléculaire et la génétique n'ont pas encore élucidé la sarcogenèse des tumeurs musculaires lisses empruntant probablement des voies plurielles, dont certaines ouvrent des perspectives thérapeutiques comme la rapamycine (mTOR) (Brewer Savannah KJ, *Clin Cancer Res* 2012).

Peut-on prédire cliniquement le risque ?

JESSICA DOSPEUX, CELINE MUSSET, JEAN-LUC BRUN - jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr

Pôle d'Obstétrique Reproduction Gynécologie, Centre Aliénor d'Aquitaine, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux

Les sarcomes utérins constituent une famille hétérogène de tumeurs rares de l'utérus. Ils représentent 2 à 9% des cancers du corps utérin. L'incidence des léiomyosarcomes (LMS) est de 0,6 cas pour 100000. Le sarcome du stroma endométrial (SSE) est plus rare (0,2 cas pour 100000). Le carcinosarcome (CS) est apparenté au cancer de l'endomètre de type 2 représentant les histologies de mauvais pronostic (0,8 cas pour 100000). Le pronostic du LMS dépend du stade, du diagnostic pré-opératoire et des résultats de la chirurgie.

Tout chirurgien intervenant sur un utérus myomateux peut avoir en arrière pensée la crainte de découvrir un sarcome non diagnostiqué. Le risque est en effet inférieur à 0,5%, mais dépasse 1% au-delà de 60 ans (Parker WH, *Obstet Gynecol* 1994; Leung F, *Gynecol Obstet Fertil* 2009; Trope CG, *Acta Oncol* 2012). Dans ces conditions, les signes cliniques pouvant orienter le diagnostic doivent être recherchés : l'âge, la race, les antécédents, l'augmentation rapide du volume utérin, le caractère unique ou multiple du « myome ». Se pose aussi la question de l'extraction de l'utérus par morcellation en cas de suspicion.

Les données de la littérature ne proviennent que de séries rétrospectives. Une seule étude cas témoin compare 34 sarcomes (dont 20 LMS et 9 SSE) à 18 léiomyomes (D'Angelo E, *Hum Pathol* 2009). L'âge moyen des femmes ayant un LMS était de 60 ans (37-85), plus élevé que celui des léiomyomes 43 ans (23-57) dont le profil était proche de celui des SSE : 41 ans (19-49). Les métrorragies étaient rapportées dans 33 à 45% selon le type de sarcome et les douleurs dans 35 à 60% des cas, ce qui n'est pas spécifique. En revanche, le signe d'appel majeur des LMS était la distension abdominale (55%), non observée dans les autres tumeurs bénignes ou malignes. Ceci est la conséquence de la grande taille histologique moyenne des LMS, 19 cm (7-30), supérieure à celle des SSE, 8 cm (4-15), ou des léiomyomes, 7 cm (1-21).

Les grandes études rétrospectives retrouvent le même profil d'âge moyen des sarcomes : 51 ans (SSE), 57 ans (LMS), > 60 ans (autres histologies) (Trope CG, *Acta Oncol* 2012). Très peu de sarcomes sont observés en préménopause et quasi aucun avant 40 ans. L'incidence des LMS chez les femmes de race noire est deux fois supérieure à celle des femmes de race blanche (Toro JR, *Int J Cancer* 2006).

Les facteurs de risque des sarcomes utérins ne sont pas bien connus. Des antécédents d'irradiation pelvienne pourraient être associés à un risque de sarcome de 0,003% à 0,8% sur une période de 3 à 30 ans suivant une radiothérapie pelvienne de 55 Gy (Mark RJ, *Am J Clin Oncol* 1996). Dans cette situation, les LMS et SSE sont diagnostiqués à un stade avancé et ont un pronostic très sombre. La contraception oestroprogestative n'augmente pas le

risque de LMS (Thomas DB, *Contraception* 1991). Le traitement hormonal de la ménopause associant œstrogènes et progestérone n'augmente le risque de LMS et SSE qu'au-delà de 5 ans, avec un risque relatif de 2 pour 5 à 10 ans d'exposition et de 3 au-delà de 10 ans de traitement (Jaakkola S, *Gynecol Oncol* 2011). Obésité, hypertension et diabète sont les facteurs de risque classiques des adénocarcinomes de l'endomètre ; on les retrouve aussi dans les CS et les SSE. Le prise de tamoxifène augmente le risque de LMS, alors que le tabac le réduit (Wickerman DL, *J Clin Oncol* 2002). Cela montre que l'hyperœstrogénie relative est un facteur de risque de sarcome utérin, quel que soit son type histologique. Les LMS sont généralement de grandes masses tissulaires solitaires, mais peuvent être associés à un ou plusieurs léiomyomes typiques. Ils sont pour la plupart intra-muraux. L'augmentation rapide du volume des « myomes » ou de l'utérus est un facteur prédictif de sarcomes, bien que non spécifique (Seddon BM, *Eur J Radiol* 2011). De plus, la cinétique n'est pas précisée dans les études. Quoiqu'il en soit, dans une série de 1332 hystérectomies faites pour myomes présumés où un sarcome a été détecté (0,08%), le taux de croissance utérine rapide était de 28% et concernait le seul sarcome observé (Parker WH, *Obstet Gynecol* 1994). Dans une série de 1297 hystérectomies faites pour myomes présumés où 3 sarcomes ont été détectés (0,23%), le taux de croissance utérine rapide était globalement de 12% et de 66% pour les LMS (Leung F, *Gynecol Obstet Fertil* 2009).

Il est recommandé de privilégier les voies coelioscopique et vaginale pour réaliser des hystérectomies pour des lésions présumées bénignes. Le volume utérin nécessite alors souvent une morcellation pour l'extraire. Dans une série de 123 patientes opérées pour sarcome utérin dont 34 avec morcellation, le taux de récurrence était de 87%, non influencé par les modalités de l'hystérectomie (Morice P, *Eur J Gynaecol Oncol* 2003). Des séries plus récentes, mais avec un effectif plus faible, rapportent une altération du pronostic induit par la morcellation. Une augmentation des récurrences locales et une diminution de la survie globale sont observées pour les LMS au stade 1 et pour les SSE de bas grade au stade précoce (Perri T, *Int J Gynecol Cancer* 2009; Park JY, *Gynecol Oncol* 2011; Park JY, *Ann Surg Oncol* 2011).

Au total, aucun signe clinique ne peut prédire le risque de sarcome chez une femme non ménopausée opérée pour des myomes présumés bénins. Le risque inférieur à 0,5% ne doit pas modifier la stratégie chirurgicale. En revanche, l'augmentation rapide du volume utérin chez une femme ménopausée en situation d'hyperœstrogénie relative doit faire suspecter un sarcome (ou un carcinome plus fréquent) et éviter la morcellation de l'utérus.

Orientation diagnostique en imagerie

THIBAUT CARTERET - thibault.carteret@chu-bordeaux.fr
Service de Radiologie, Hôpital Saint André, 33075 Bordeaux

Les sarcomes utérins représentent 5% à 8% des cancers utérins. Leur incidence est de 17 par million d'habitants en Amérique du Nord (Harlow BL, *J Natl Cancer Inst* 1986). Ils surviennent dans 70% des cas après la ménopause.

On distingue plusieurs sous-types : les léiomyosarcomes (LMS) d'origine musculaire, les sarcomes du chorion cytogène ou du stroma endométrial (SSE) dont l'origine est la muqueuse utérine et enfin les carcinosarcomes (CS) d'origine mixte qui sont les plus fréquents.

La symptomatologie est peu spécifique et le diagnostic anatomopathologique préopératoire problématique, car ces tumeurs sont pour la plupart inaccessibles à la biopsie sous hystérocopie du fait de leur topographie exclusivement myométriale.

Or, différencier les myomes des LMS permet d'adapter la chirurgie en cas de suspicion. Néanmoins, ce cas se pose rarement dans la mesure où 0,2 à 0,7 % des lésions traitées avec le diagnostic préopératoire de fibrome se révèlent être des sarcomes utérins (Leibsohn S, *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; Takamizawa S, *Gynecol Obstet Invest* 1999).

Le diagnostic pourrait être affiné en imagerie, mais les diverses techniques d'imagerie classique manquent de spécificité pour cette tumeur.

L'échographie endovaginale en mode B ne permet pas de poser de façon fiable le diagnostic de sarcome utérin.

Concernant le doppler, une étude sur 111 patientes (98 léiomyomes, 6 LMS, 7 CS) n'a pas montré de différence concernant les index doppler entre les léiomyomes et les LMS (Aviram R, *J Clin Ultrasound* 2005). En revanche, la différence était significative entre les léiomyomes (index de résistance : 0,59 +/- 0,01) et les CS (index de résistance : 0,41 +/- 0,06) et les auteurs jugeaient que le doppler pouvait aider à différencier ces deux types de lésions. L'échographie doppler ne permet pas non plus de différencier les SSE des lésions de l'endomètre.

En IRM, le diagnostic de sarcome utérin est habituellement suggéré devant une volumineuse tumeur myométriale nécrotique au rehaussement intense, mais certains myomes remaniés peuvent avoir le même aspect.

Le rôle de l'IRM vis-à-vis des sarcomes utérins est plutôt celui du bilan d'extension local dans le cas de tumeurs ayant pu bénéficier d'un diagnostic histologique ou lorsque le caractère extrêmement invasif d'une tumeur myométriale ne permet pas de laisser la place au doute quant au diagnostic de tumeur utérine sarcoma-teuse.

L'acquisition de séquences dynamiques après injection de gadolinium permet également de mettre en exergue le caractère hypervasculaire d'une tumeur ce qui, combiné à une nécrose hétérogène, constitue un argument fort en faveur du diagnostic de sarcome utérin par rapport à celui de myome remanié.

L'imagerie de diffusion offre une vision plus fonctionnelle que morphologique dans la mesure où elle reflète l'hypercellularité d'un tissu. Cette dernière pourrait permettre de différencier les LMS des myomes utérins, comme elle est capable de différencier les polypes des adénocarcinomes de l'endomètre.

Les coefficients apparents de diffusion (ADC) de 7 sarcomes utérins ont été comparés à 51 myomes afin de déterminer une valeur seuil permettant de distinguer les lésions malignes des bénignes (Tamai K, *Eur Radiol* 2008). Les myomes bénins dégénérés avaient un ADC significativement supérieur à celui des sarcomes ($1,70 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ contre $1,17 \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Il existait en revanche un chevauchement des valeurs d'ADC des sarcomes avec les myomes non remaniés ($0,88 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) et les myomes cellulaires ($1,19 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). La difficulté diagnostique se pose en fait avec les myomes cellulaires car le franc hyposignal T2 homogène des myomes non remaniés permet le plus souvent de les différencier des sarcomes. La combinaison de ces données avec les séquences classiques et les courbes de rehaussement après injection pourraient encore affiner le diagnostic de ces tumeurs.

En combinant quantitativement les données des acquisitions en T2 et en diffusion (par le calcul d'un ratio entre le signal de la tumeur par rapport au signal du myomètre sain), 8 sarcomes ont pu être différenciés de 95 myomes avec une sensibilité et une spécificité de 100% (Namimoto T, *Eur Radiol* 2009).

Ces éléments sont donc encourageants dans la perspective d'un diagnostic de malignité plus fiable en imagerie pour les tumeurs myométriales.

Impact pronostique des nouveaux traitements

ANTOINE ITALIANO - a.italiano@bordeaux.unicancer.fr
Institut Bergonié, 229 cours Argonne, 33000 Bordeaux

Les tumeurs malignes de l'utérus comprennent les carcinomes, d'origine épithéliale, et les sarcomes, d'origine mésenchymateuse. Parmi les sarcomes utérins, on distingue les tumeurs mésenchymateuses du myomètre (léiomyosarcomes), les tumeurs mésenchymateuses de l'endomètre (sarcomes du stroma endométrial de bas grade, sarcomes indifférenciés et adénosarcomes) et d'autres tumeurs mésenchymateuses plus rares (rhabdomyosarcome, liposarcome, etc.). Les carcinosarcomes utérins doivent être considérés comme des carcinomes très indifférenciés et traités comme tels. Les léiomyosarcomes (LMS) sont les sarcomes utérins les plus fréquents (40% des sarcomes utérins). Le principal diagnostic différentiel du LMS utérin est la tumeur du muscle lisse de malignité incertaine (STUMP : *Smooth muscle Tumours of Uncertain Malignant Potential*). Ce type tumoral à la frontière entre bénignité et malignité pose en effet des problèmes pronostiques et de prise en charge thérapeutique. Des travaux récents suggèrent que le profil génomique obtenue par hybridation génomique comparative pourrait permettre de distinguer les STUMP correspondant à des lésions bénignes des STUMP ayant un réel potentiel de malignité et correspondant en réalité à d'authentiques LMS.

Les LMS utérins sont des maladies rares et de mauvais pronostic dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être assurée de manière pluridisciplinaire par des centres de références avec relecture systématique par un anatomo-pathologiste expert. La prise en charge initiale des stades localisés repose sur la chirurgie. Une radiothérapie peut être indiquée dans les stades précoces. Une chimiothérapie adjuvante doit être discutée. Ses modalités (durée, nature des molécules) reste à préciser et son bénéfice en termes de survie globale n'est pas démontré. Dans les stades avancés, la prise en charge consiste essentiellement en un traitement systémique. La doxorubicine en monothérapie reste le standard en 1ère ligne de traitement. Les polychimiothérapies associant doxorubicine et dacarbazine et/ou ifosfamide bien qu'entraînant des taux de réponse objective plus élevés n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie globale. Une particularité des LMS est leur sensibilité à la gemcitabine et dans une moindre mesure au docetaxel, molécules inefficaces dans les autres sous-types histologiques. Ainsi, la gemcitabine en monothérapie ou l'association gemcitabine-docetaxel sont des alternatives à la

doxorubicine en 1^{ère} ligne et représentent une 2^{ème} ligne de choix en cas d'échappement aux anthracyclines. D'autres cytotoxiques de développement plus récent peuvent avoir également un intérêt en 1^{ère} ligne ou dans des lignes ultérieures. La trabectédine, indiquée depuis 2007 dans le traitement des sarcomes après échappement aux anthracyclines et/ou à l'ifosfamide, a été étudiée en première ligne des LMS utérins. Le taux de réponse était de 10% et la survie globale médiane de 26 mois (*Monk BJ, Gynecol Oncol 2012*).

Des données récentes concernant les mécanismes moléculaires impliqués dans l'oncogenèse des sarcomes en général et des LMS en particulier ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Parmi celles-ci, la voie **PI3K-mTOR** est une cible idéale car fréquemment dérégulée dans les LMS en raison notamment d'une délétion fréquente de PTEN. Toutefois, les résultats cliniques observés avec les inhibiteurs de mTOR en monothérapie tels que le temsirolimus ou le ridaforolimus sont relativement décevants. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'inhibition de mTORC1 se traduit par la levée d'un rétrocontrôle négatif sur PI3K et une activation paradoxale d'AKT. Ceci justifierait l'étude d'inhibiteurs ciblant à la fois PI3K et mTORC1 et actuellement en cours de développement clinique.

L'angiogenèse, autre mécanisme majeur impliqué dans la tumorigenèse des sarcomes, représente également une cible thérapeutique potentielle. A titre d'exemple, l'inhibiteur de VEGFR, sunitinib à la dose de 50 mg/j, 4 semaines/6, après progression ou rechute suite à un traitement de 1ère ligne, a permis d'observer un taux de réponse de 8,7% et de stabilisation de 30,4%, la survie globale médiane étant de 15,1 mois (*Hensley ML, Gynecol Oncol 2009*). Même si des progrès ont été réalisés, la survie des patientes atteintes de LMS utérin reste médiocre. Ceci souligne l'importance de la recherche clinique dans ce domaine. Il est ainsi indispensable de favoriser l'inclusion de ces patientes dans les essais thérapeutiques. Les essais actuels en France testant l'association trabectédine et doxorubicine en première ligne de traitement des LMS métastatiques en rechute ou inopérables (LMS02) et l'association gemcitabine et pazopanib en deuxième ligne des LMS métastatiques (LMS 03) sont deux exemples d'essais académiques menés par le Groupe Sarcome Français et destinés à améliorer la prise en charge des patients atteints de cette pathologie rare et grave.

Supplémentation et grossesse

BENJAMIN BOUBLI - benjamin.boubli@chu-bordeaux.fr

Pôle d'Obstétrique Reproduction Gynécologie, Centre Aliénor d'Aquitaine, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux

Lors des journées annuelles du CNGOF en décembre 2012, Kypros Nicolaïdes fit un exposé très écouté lors de la session « Recherche en Gynécologie Obstétrique » sur le passé, le présent et surtout le futur de la médecine fœtale. Il postula que les prochaines années devaient s'atteler à inverser les modalités de surveillance et de prise en charge des grossesses. D'une médicalisation plutôt tardive au cours des premiers mois de grossesse à l'heure actuelle, devrait se substituer **une attitude médicale maximale sur la période pré-conceptionnelle et les trois premiers mois de gestation** pour identifier des facteurs péjoratifs développementaux que l'on pourrait prévenir. Les espoirs sont nombreux (avec parfois des réponses simples) pour diminuer par exemple l'incidence de la prééclampsie et des accouchements prématurés en populations identifiées comme à risque. C'est le sentiment que l'on a en parcourant la littérature sur les besoins nutritionnels et les suppléments recommandés chez les femmes enceintes. L'enjeu n'est pas tant de poser des diagnostics de carences vitaminiques lors de bilans effectués en milieu de grossesse, mais de savoir identifier en amont les patientes à risque, afin de proposer une prise en charge la plus précoce possible. Les mauvaises habitudes alimentaires ont considérablement augmenté et les situations de précarité socio-économiques doivent nous inciter à un interrogatoire précis du mode de vie et d'alimentation. L'augmentation de la prise en charge des populations de patientes migrantes d'Afrique ou d'Europe de l'Est en sont de bons exemples. Il est établi qu'un régime alimentaire adapté aux besoins de la grossesse couvrira quasiment l'essentiel des besoins en ayant recours à très peu de supplémentation. En revanche, un régime très déséquilibré, parfois non reconnu comme tel par la patiente ou le soignant, peut clairement interférer sur la neurogenèse, le développement cognitif, le poids de naissance ou le risque de prématurité par exemple.

L'application des Recommandations professionnelles, notamment celles de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2005, doit être effectuée et adaptée au cas par cas, en gardant à l'esprit les modifications physiologiques de l'organisme maternel au cours de la grossesse. Mais l'accent doit être mis sur la prévention et les gouvernements successifs commencent à privilégier cette voie, comme en témoigne la création de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES).

Combien de médecins savent que ces Recommandations de l'HAS renvoient à la consultation du site de l'INPES pour expliquer aux patientes quel doit être leur régime alimentaire ?

Combien de sages femmes savent que des conseils leur sont donnés pour aborder avec tact les problématiques alimentaires de façon efficace, en fonction du vécu de la patiente, de son milieu socio-culturel ou économique ?

La consultation pré-conceptionnelle doit redevenir un élément central d'analyse de l'état de santé et de nutrition d'une jeune patiente en âge de procréer ; en témoigne la trop faible proportion de femmes françaises qui bénéficient d'une prescription d'acide folique en pré-conceptionnel, comparée à nos collègues canadiens par exemple, alors que l'HAS a réaffirmé en janvier 2013 la valeur scientifique en prévention primaire et secondaire des anomalies de fermeture du tube neural. Une brochure de l'INPES (et même une affiche !) vient de parvenir dans tous les services de gynécologie-obstétrique de France. Mais le problème de l'**acide folique** n'est pas le seul et l'**exemple du fer** est aussi démonstratif : ses effets délétères en termes de faible poids de naissance et de prématurité ressortent surtout dans les cas de carence martiale préexistante ou tout au moins dépistée en tout début de grossesse.

Les Recommandations précisent qu'il faut réaliser un hémogramme au 6^{ème} mois de la grossesse, ou au début de la prise en charge si l'on suspecte une situation à risque ; ne faudrait-il pas mettre l'accent à l'avenir en pré-conceptionnel, sachant que même prise tôt une anémie ferriprive à ferritine effondrée met plusieurs mois à se stabiliser ? *A contrario*, la connaissance des normes aux différents trimestres de la gestation doit permettre d'éviter certaines suppléments abusives sources d'effets secondaires non négligeables chez nos patientes.

La forte pression médiatique sur **les acides gras poly-insaturés (oméga 3)**, présents dans de nombreux compléments alimentaires et « alicaments » semble justifiée de par leur rôle dans l'architecture cellulaire et le développement neurologique et rétinien. Une information nutritionnelle précoce de qualité (que la patiente peut aller chercher elle-même sur internet sur conseil de son médecin) permet simplement de préconiser la consommation de une à deux portions de certains types de poissons par semaine pour couvrir la quasi-totalité des besoins.

Le rôle de la **vitamine D** est important, mais dans les pays industrialisés les taux de femmes réellement carencées sont discordants. La supplémentation systématique a tout de même de beaux jours devant elle tant les bienfaits semblent nombreux sans effets adverses aux doses étudiées. Certaines études suggèrent même à l'avenir une nécessité d'augmentation des doses en fonction des carences pour atteindre un taux cible idéal de 30 ng/ml par le biais d'une prise quotidienne.

La carence iodée est moins importante en France qu'il y a vingt ans, notamment du fait des politiques d'iodation du sel. Même si sa supplémentation n'est pas systématique, la zone géographique de résidence, le tabagisme, des grossesses rapprochées ou un régime végétalien, doivent être anticipés, car les apports à l'heure actuelle en cours de grossesse sont considérés comme probablement insuffisants sur l'ensemble de la population.

La dose quotidienne recommandée a d'ailleurs été récemment réévaluée à 250 µg/jour. Quand on connaît son rôle incontournable dans la croissance cérébrale, l'intelligence et les capacités d'apprentissage, l'identification de situations à risque (migrantes par exemple) permet une supplémentation adaptée.

Enfin, n'oublions pas certains défis anciens, comme la prise en charge (controversée) des patientes enceintes sous traitements épileptiques avec l'apport de folates et de vitamine K, ou certains défis plus récents comme la très forte augmentation des chirurgies bariatriques (by-pass notamment) qui implique encore plus d'encadrer le désir de grossesse (prescription incontournable des folates par exemple) et le début de la prise en charge obstétricale

pure car les nausées et vomissements du premier trimestre peuvent parfois prendre un caractère de dénutrition très sévère. Nous constatons tous de plus en plus dans nos salles d'attentes la présence de ces patientes opérées avec un résultat spectaculaire qui doit rendre toutefois très vigilant sur leur état nutritionnel. Au total, l'avenir est à l'anticipation, à l'étude et à la correction des conduites nutritionnelles, par le biais d'une information renforcée au cours d'une consultation pré-conceptionnelle ou tout au moins lors de la première consultation de suivi. La supplémentation large et systématique ne s'entend pas chez toutes les patientes et doit être adaptée à chaque cas particulier.

Complications spécifiques des grossesses gémellaires

LYDIE CHERIER, BRIGITTE MAUGEY-LAULOM - lydie.cherier@chu-bordeaux.fr
Pôle d'Obstétrique Reproduction Gynécologie et Service d'imagerie, Centre Aliénor d'Aquitaine,
Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux

La prise en charge des grossesses gémellaires est devenue un enjeu majeur en obstétrique. Le nombre s'est accru du fait du recours à la procréation médicalement assistée et du recul de l'âge de la maternité. La gémellité est associée à des complications potentiellement graves pour la mère et pour les enfants à naître. L'amélioration des connaissances et du suivi obstétrical, regroupant tous les professionnels de santé dans ce domaine, est une condition incontournable pour améliorer l'issue.

Les complications spécifiques dépendent surtout du type de gémellité. En effet, le diagnostic de chorionicité effectué au premier trimestre de la grossesse, permet de différencier les jumeaux dichoriaux des jumeaux monochoriaux. Ces derniers requièrent une surveillance renforcée durant toute la grossesse et un suivi dans un centre adapté. Les monochoriales (MC) représentent environ 20% de l'ensemble des grossesses gémellaires spontanées. C'est précisément ces grossesses qui se compliquent. Il peut exister un conflit de territoire placentaire partagé entre les deux fœtus et la présence d'anastomoses vasculaires, artérielles et veineuses, à travers la membrane inter-amniotique. En plus du type de gémellité, l'échographie du premier trimestre permet d'identifier d'autres risques de ces grossesses. En effet, une discordance de clarté nucale pourra être prédictive d'un Syndrome Transfuseur Transfusé (STT). Selon la littérature, une discordance

de longueur cranio-caudale de plus de 10% génère un risque augmenté de mort périnatale.

Le STT est défini par 5 stades de gravité décrits par Quintero (*Quintero R, J Perinatol 1999*). Il peut être dépisté de façon clinique ou le plus souvent échographique. Il est dû à un déséquilibre hémodynamique secondaire à une instabilité de perfusion à travers des anastomoses vasculaires, entre les deux fœtus. Les différents travaux publiés ont permis d'améliorer la compréhension, le diagnostic et le traitement des STT. Les complications sont globales et concernent les deux jumeaux. Elles sont cardiologiques, neurologiques, et peuvent conduire à l'issue fatale d'un ou des deux. Le seul traitement étiologique de ce syndrome est la coagulation des anastomoses par laser en fœtoscopie (*Senat MV, NEJM 2004*).

Cette technique a permis d'augmenter la survie globale, mais aussi d'améliorer le taux de survie sans séquelle. Le *Twin Anemia Polycythemia Syndrome* (TAPS) se caractérise par la survenue brutale d'un déséquilibre hémodynamique entre les jumeaux. Il se définit par une hypoperfusion sévère d'un des fœtus conduisant à une anémie et par une hypervolémie de son jumeau conduisant à une polyglobulie.

Le diagnostic physiopathologique repose sur l'existence d'anastomoses de petite taille et unidirectionnelles. Le diagnostic anténatal est échographique et recherche une discordance de vitesse au niveau du pic systolique mesurée dans l'artère cérébrale moyenne. Le traitement est dépendant du terme et repose sur la transfusion *in utero*, la coagulation par laser ou l'accouchement immédiat.

La séquence *Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence* (TRAP), encore appelé jumeau acardiaque, est également typique. En effet, elle se définit par la présence d'une masse embryologique dépourvue de système circulatoire dépendante de son jumeau normalement constitué, dit jumeau pompe. Par l'intermédiaire d'anastomoses artério-artérielles et veino-veineuses, la croissance du jumeau acardiaque est assurée. Le jumeau pompe supporte un vol vasculaire et est exposé à des complications cardiaques (insuffisance cardiaque congestive) et neurologiques (par hypoperfusion cérébrale). La coagulation sélective du cordon du jumeau acardiaque est le seul traitement spécifique de cette complication.

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est une entité commune des grossesses gémellaires et est associé à un risque augmenté de morbidité et mortalité périnatale. Cependant, sa définition et son étiologie dans les grossesses MC en fait une complication spécifique.

À la différence des grossesses bichoriales qui se caractérisent par deux placentas distincts, les jumeaux issus de grossesses monochoriales se partagent le même placenta. La présence d'anastomoses vasculaires associées au partage inégal du territoire placentaire peut entraîner cet événement. Récemment, plusieurs études ont défini les différents types de RCIU rencontrés dans les grossesses MC, afin d'optimiser leur prise en charge. Il en existe 3 types, correspondant chacun à un conflit vasculaire et placentaire singulier.

La surveillance et le traitement de chacun des types de RCIU découlent du dépistage échographique. Soit le RCIU est découvert tardivement et peut permettre la poursuite de la grossesse en des termes raisonnables de prématurité. Soit le RCIU est sévère et nécessite une prise en charge active par laser ou coagulation cordonale afin d'optimiser les chances de survie des deux jumeaux ou parfois de privilégier un seul des deux fœtus.

L'existence d'une poche unique et d'un placenta partagé entre les deux fœtus détermine la grossesse monochoriale monoamniotique, dont l'incidence est extrêmement faible.

Des complications hémodynamiques de type STT peuvent être observées, le score de gravité utilisé est adapté à l'amnionité.

Les nœuds de cordons, les brides amniotiques, ainsi que certains types de malformations générales sont aussi des complications spécifiques de ces grossesses. La prise en charge repose sur la surveillance étroite en hospitalisation ou à domicile et la programmation prématurée de la naissance. Enfin, les siamois ou jumeaux conjoints, représentent un très faible pourcentage des grossesses gémellaires monochoriales monoamniotiques. Les deux jumeaux possèdent des organes en commun et sont véritablement accolés l'un à l'autre. Le pronostic pour les enfants à naître dépend surtout des organes partagés. La fréquence des morts fœtales *in utero* et des décès néonataux est élevée.

En conclusion, tout professionnel de santé venant à prendre en charge les grossesses gémellaires doit être sensibilisé aux complications spécifiques afin d'orienter la patiente vers une structure de prise en charge adéquate.

Diagnostic au 1^{er} trimestre et prise en charge au cabinet

MARINA MERVEILLE - marina.merveille@free.fr

Centre d'échographie des Carmes, 18 rue Pharaon, 31000 Toulouse

Les métrorragies du 1^{er} trimestre de la grossesse sont une cause fréquente de consultation au cabinet de ville. Elles représentent 25% des grossesses. Les étiologies principales sont une grossesse intra-utérine évolutive avec éventuel hématome décidual (49%), une grossesse intra-utérine non évolutive qui évoluera vers une fausse couche (46%), une grossesse extra-utérine (4%) ou une grossesse molaire (0.4%). Les autres causes sont représentées par les infections et les lésions cervicales (*De Poncheville L, 2003*). Toute métrorragie chez une femme en période d'activité génitale doit faire rechercher une grossesse et en particulier une grossesse extra-utérine.

La démarche diagnostique consiste en un interrogatoire à la recherche de facteurs de risque (antécédent de fausse-couche, de grossesse extra-utérine, de pathologie tubaire, prise médicamenteuse, tabac, stérilet, malformation utérine, maladie immunitaire...). Le groupe sanguin doit toujours être vérifié afin d'effectuer une prophylaxie de l'alloimmunisation fœto-maternelle par gammaglobulines antiD en cas de rhésus négatif. L'importance, la durée et l'aspect des métrorragies doivent être étudiés. L'examen clinique doit faire rechercher des signes de gravité (état de choc), des douleurs pelviennes diffuses ou latéralisées. L'origine des métrorragies (cervicales ou endo-utérines), le volume de l'utérus et la présence d'une masse latéro-utérine doivent être appréciés afin d'orienter le diagnostic (*Lejeune V. 2010*).

Des métrorragies de faible abondance, sans douleur, avec un utérus de taille normale et des signes sympathiques de grossesse présents orientent vers une grossesse intra-utérine normalement évolutive. Le taux de β HCG double bien en 48 h. L'échographie retrouve un sac intra-utérin (qui doit être visualisé par voie vaginale de façon systématique en cas de β HCG > 1500 UI/mL) avec un embryon de taille variable en fonction du terme et une activité cardiaque (visible à partir de 6 SA). Un hématome décidual peut être observé, mais le plus souvent aucune cause n'est retrouvée (*Beucher G, 2010*). La patiente peut être rassurée et mise éventuellement au repos en fonction de son activité professionnelle. En cas de métrorragies abondantes et répétées du 1^{er} trimestre, un risque ultérieur accru de rupture prématurée des membranes et d'accouchement prématuré est observé (*Lykke JA, 2010*).

Des métrorragies plus abondantes de sang rouge avec caillots associées à des douleurs pelviennes diffuses, un utérus plus petit que ne le voudrait le terme et un arrêt des signes sympathiques de grossesse orientent vers une grossesse arrêtée ou une fausse couche en cours. Le risque de fausse couche est augmenté de 3 en cas de métrorragies importantes (*Reem H, 2009*). Le taux de β HCG

peut décroître. L'échographie retrouve une grossesse arrêtée (œuf clair ou embryon sans activité cardiaque). La prise en charge consiste en une expectative, une prise en charge médicamenteuse par misoprostol ou une aspiration-curetage en fonction du terme et du contexte. Une fausse-couche hémorragique relève d'une hospitalisation avec curetage en urgence.

Des antécédents de grossesse extra-utérine, d'infertilité, de chirurgie tubaire, chez une patiente tabagique, sous microprogestatifs ou porteuse d'un stérilet doivent orienter vers une grossesse extra-utérine. Les métrorragies sont peu abondantes, de couleur sépia, associées à une douleur latéralisée dans une fosse iliaque ou des douleurs scapulaires; l'examen clinique peut retrouver une masse latéro-utérine sensible. L'échographie retrouve un utérus vide (ou un pseudo-sac), un épanchement du cul de sac de Douglas et éventuellement une masse latéro-utérine. La variation du taux de β HCG est variable (stagnation, augmentation insuffisante ou diminution). La prise en charge passe par une hospitalisation en urgence, accompagnée d'une prise en charge médicamenteuse par Méthotrexate ou chirurgicale en fonction des cas (qu'elle soit conservatrice : salpingotomie ou radicale : salpingectomie) (*Benoist G, 2010*). La grossesse extra-utérine est une urgence médico-chirurgicale.

La présence d'un utérus augmenté de taille, mou, associé à une exagération des signes sympathiques de grossesse doit orienter vers une grossesse molaire. L'échographie retrouve un utérus globuleux avec des images microkystiques en « nid d'abeille » et des ovaires polykystiques. Les β HCG sont très augmentés (200000 à 400000 UI/mL). Le traitement est chirurgical avec aspiration-curetage sous contrôle échographique, associé à une surveillance de la décroissance des β HCG jusqu'à négativation puis pendant 1 an, afin d'éliminer un risque de maladie trophoblastique ou de choriocarcinome par la suite (*Benoist G, 2010*).

La prise en charge au cabinet de ces métrorragies du 1^{er} trimestre repose donc essentiellement sur le couple interrogatoire/examen clinique et sur le couple échographie/ β HCG en ce qui concerne les examens complémentaires. Une grossesse extra-utérine doit être systématiquement évoquée. En cas de doute diagnostique très fréquent initialement, une cinétique des β HCG toutes les 48h et un contrôle échographique 3 à 7 jours après permettent le plus souvent de parvenir au diagnostic et d'adapter la prise en charge en ville ou hospitalière (*Benoist G, 2010*). L'injection de gammaglobulines antiD dans les 72h qui suivent l'épisode de métrorragies, en cas de patiente rhésus négatif, doit constituer un réflexe.

Pronostic des hémorragies du 2^{ème} trimestre

OLIVIER PARANT, CHARLOTTE CHOLLET - olivier.parant@wanadoo.fr

Pole de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Paule de Viguier; Université de Toulouse III, UMR1027, 31073 Toulouse

Les hémorragies du 2^{ème} trimestre de la grossesse constituent une entité rarement abordée dans la littérature obstétricale. Leur incidence est comprise entre 0,4 à 2,4% des grossesses; 0,57% dans notre Centre. En comparaison, les métrorragies du 1^{er} et du 3^{ème} trimestre compliquent respectivement 25% et 5% des grossesses.

Il est admis que les grossesses ayant saigné en première partie doivent être considérées comme à risque (OR = 1,3 à 5 pour la mortalité périnatale et 1,2 à 2,3 pour la prématurité) par rapport aux grossesses n'ayant pas saigné.

Les hémorragies du 2^{ème} trimestre ont été associées à une issue défavorable de la grossesse : enfant de bas poids de naissance, prématurité (OR = 2 à 3), rupture prématurée des membranes, taux majoré de malformations congénitales, forte mortalité périnatale (de l'ordre de 22% avec des variations de 7,4 % à 36,6 % selon l'étiologie), mais les résultats publiés sont discordants. Les séries disponibles sont rétrospectives, souvent anciennes et de faible effectif. Les saignements sont le plus souvent classés selon qu'ils surviennent en début ou en fin de grossesse (seuil à 22SA); les métrorragies du 2^{ème} trimestre sont rarement étudiées spécifiquement. Il est donc très difficile de compiler les données disponibles.

Le diagnostic étiologique repose sur l'échographie réalisée à l'admission. Les principales étiologies observées, en excluant les causes cervicales, sont les fausses couches tardives, le placenta bas inséré, l'hématome décidual marginal, l'hématome décidual basal. Dans 22 à 33% des cas, aucune cause ne peut cependant être mise en évidence. Les principales étiologies observées dans notre expérience, concordantes avec les données publiées, sont représentées sur la figure 1.

Plusieurs facteurs ont été associés à une issue défavorable : étiologie du saignement, importance, caractère récidivant.

Dans une série toulousaine de 85 cas observés sur une période 5 ans (1993-97), on retrouvait une mortalité périnatale de 17% et un taux de prématurité de 34,5% vs 11% pour l'ensemble des accouchées du CHU. Le facteur principal de mauvais pronostic était l'existence d'une anomalie placentaire échographique (surtout hématome rétro-placentaire). Le pronostic périnatal était inchangé par rapport à la population de référence lorsqu'aucune cause n'était mise en évidence (échographie initiale normale). Nos données sont en cours d'actualisation.

Les métrorragies du 2^{ème} trimestre de la grossesse sont associées à une issue défavorable de la grossesse (prématurité, mortalité et morbidité néonatale); cependant, les risques doivent être pondérés par les données de l'échographie initiale qui a une valeur pronostique importante.

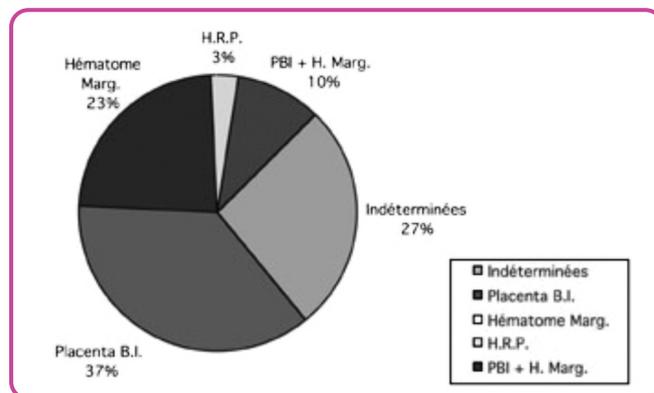


Figure 1 : Principales étiologies des métrorragies du 2^{ème} trimestre au CHU de Toulouse (Parant O, J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000)

>>> Références

- [1] Ornoy A, Benady S, Kohen-Raz R, russel A. Association between maternal bleeding during gestation and congenital anomalies of the offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 474-8.
- [2] Nielson EC, Varnier MW, Scott JR. The outcome of pregnancies complicated by bleeding during the second trimester. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 371-4.
- [3] Scott JR. Vaginal bleeding in the midtrimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 329-34.
- [4] Ananth CV, Savitz DA. Vaginal bleeding and adverse reproductive outcomes: a meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8: 62-78.
- [5] Sipilä P, Hartikainen-Sorri AL, Oja H, Von Wendt L. Perinatal outcome of pregnancies complicated by vaginal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 959-63.
- [6] Pedersen JF, Manton M. Prevalence and significance of subchorionic hemorrhage in threatened abortion: a sonographic study. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 535-7.
- [7] Leroy B, Lefort F. Le poids et la taille des nouveaux-nés à la naissance. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1971; 66: 391-6.
- [8] Wehbe A, Ioan A, Allart JP, Fontanie P, Assemekang B, Azoulay M et al. À propos d'un cas de grossesse cervico-isthmique à développement tardif. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993; 88: 439-44.
- [9] Signore CC, Sood AK, Richards DS. Second-trimester vaginal bleeding: correlation of ultrasonographic findings with perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 336-40.
- [10] Mc Shane PM, Heyl PS, Epstein MF. Maternal and perinatal morbidity resulting from placenta previa. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 176-82.

Myome et grossesse

GREGOIRE THERY - G-THERY@ch-hopitauxduleman.fr

Pôle Mère Enfant, Hôpitaux du Léman, 74200 Thonon les Bains.

Le diagnostic de myome est fait dans 1,6 à 10,7% des grossesses, selon les populations étudiées et selon la taille seuil des myomes (1 ou 3 cm).

Il est habituellement considéré que les myomes augmentent de taille au cours de la grossesse, ce que de nombreux travaux réfutent. Plus de la moitié des myomes seraient stables au cours de la grossesse, 20 à 30 % subiraient une augmentation de taille supérieure à 10 % et 20% involueraient. Les myomes qui subissent une croissance importante le font généralement au cours du 1er trimestre, plus rarement au 2^{ème} ou au 3^{ème} trimestre.

>>> Evolution des myomes au cours de la grossesse

Les myomes ont longtemps été considérés comme cause d'effet indésirable au cours de la grossesse, mais il n'y a pas d'étude bien conduite qui évalue l'impact des myomes sur la grossesse.

En présence d'utérus myomateux, la plupart des grossesses se passent bien. La complication la plus fréquente est la douleur. Il semble y avoir également une légère augmentation des risques de fausse couche, de naissance prématurée, de position fœtale dystocique, et de décollement placentaire. Toutefois ces risques ne sont pas retrouvés dans toutes les études. Il n'est pas certain que ce soit les myomes eux-mêmes qui soient pourvoyeurs de cette pathologie, mais plus leur localisation et leur taille. On retrouve souvent comme facteur de complication les myomes sous-muqueux, en position rétro-placentaire de plus de 5 cm de diamètre et le caractère polymyomateux.

>>> Complications de la grossesse sur le myome

La douleur est la complication la plus fréquente des myomes, surtout s'ils mesurent plus de 5 cm. Cinq à 15 % des femmes avec un utérus myomateux sont hospitalisées au cours de leur grossesse à cause de la douleur. Typiquement, il s'agit d'une douleur localisée. Une leucocytose modérée, une fièvre, des nausées et vomissements peuvent être associés.

Les autres complications rares, voire exceptionnelles, sont la coagulation intra-vasculaire disséminée, l'hémopéritoine spontané, l'inversion utérine, l'incarcération utérine, l'insuffisance rénale aiguë, la rétention d'urine et la nécrose purulente.

>>> Complications des myomes sur la grossesse

Les myomes sous-muqueux perturbent l'implantation de la grossesse, la placentation et la croissance fœtale et augmentent donc le risque de pertes fœtales. Les myomes intra-muraux ont un rôle plus controversé et les myomes sous-séreux semblent n'avoir aucun impact.

Les saignements en cours de grossesse sont essentiellement fonction de la localisation placentaire. Les myomes rétro-placentaires entraîneraient 79 % de métrorragies. En cas d'autre

localisation, il n'y aurait que 9 % de métrorragies.

Les myomes augmenteraient faiblement le risque (de menace) d'accouchement prématuré. Les situations avec des myomes multiples, en position latéro ou rétro-placentaire de plus de 5 cm de diamètre, seraient les plus à risque. Les données de la littérature sont contradictoires concernant le risque de rupture prématurée des membranes qui ne semble pas augmenté.

Il semblerait exister une augmentation du risque de décollement placentaire, essentiellement dans les situations de myomes sous-muqueux rétro-placentaires de plus de 7 cm de diamètre. Deux séries récentes montrent une augmentation légère du risque de placenta prævia.

La plupart des auteurs ne retrouvent pas d'association entre utérus fibromateux et prééclampsie, à l'exception d'une étude qui notait un risque en cas de myomes multiples. Le risque de restriction de croissance fœtale semble minime, à l'exception peut-être des utérus polymyomateux avec des myomes sous-muqueux rétro-placentaires supérieurs à 7 – 8 cm.

Les myomes ne sont pas pourvoyeurs de malformations fœtales, sauf si la croissance fœtale est contrainte par de nombreux myomes volumineux. Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de mort fœtale *in utero*.

Les présentations dystociques seraient plus fréquentes en cas de myome sous-muqueux de taille importante, supérieure à 10 cm. Une anomalie des contractions utérines est parfois observée au cours du travail avec une tendance à l'hypercinésie. Il ne semble pas exister de relation directe entre myome et risque de césarienne, sauf lorsqu'il est localisé au niveau du segment inférieur. Il existe un risque hémorragique en postpartum particulièrement en cas de myome rétro-placentaire sous-muqueux de plus de 3 cm.

>>> Conduite à tenir

Les douleurs sont traitées par paracétamol en première intention. Certaines équipes continuent à utiliser les AINS avant 32 SA pendant 48 heures maximum. Les opiacés sont également un recours.

La myomectomie avant la grossesse est recommandée pour les myomes sous-muqueux, déformant la cavité utérine. La résection hystéroscopique doit être complète, réalisée en un temps sur les myomes de moins de 4 cm. Une résection en deux temps peut être proposée pour les myomes mesurant jusqu'à 6 cm. L'utilisation de gel anti-adhérentiel et la réalisation d'une hystéroscopie de contrôle précoce réduiraient le risque de synéchie.

La myomectomie pendant la grossesse est généralement contre-indiquée. Certains cas de douleurs rebelles peuvent imposer la chirurgie. Il y aurait un bénéfice à réaliser une myomectomie dans les situations de myome à croissance rapide (doublement en deux mois), supérieur à 5 cm, situé sur le segment inférieur

ou déformant le lit placentaire. Le risque d'avortement post-opératoire ne serait pas augmenté et le risque hémorragique et de prématurité serait diminué.

Les myomectomies en cours de césarienne sont justifiées si elles facilitent l'extraction fœtale, particulièrement sur les volumineux myomes du segment inférieur. Cependant, les myomectomies au 3^{ème} trimestre comportent un risque important de saignements par rapport aux myomectomies du 1^{er} et 2^{ème} trimestre. En effet, l'utérus reçoit 2 à 3% du débit cardiaque au 1^{er} trimestre et 17 % à terme.

Si une césarienne prophylactique est indiquée en raison des myomes, une stratégie d'épargne transfusionnelle doit être mise

en place pour anticiper le risque hémorragique. Idéalement, une hémoglobininémie supérieure à 10 g/dl doit être obtenue pour la césarienne. Le traitement martial est généralement suffisant. L'usage d'érythropoïétine, voire des transfusions préopératoires peuvent être nécessaires dans certains cas rares.

Plusieurs études montrent la possibilité de l'accouchement voie basse après myomectomie. Le cas particulier des myomectomies avec effraction de la cavité utérine n'a cependant pas été réévalué. Une césarienne prophylactique doit encore être proposée en cas de myomectomie avec délabrement important du myomètre (effraction ou presque-effraction de la cavité, grand nombre de myomes).

Remerciements aux partenaires de l'Industrie Pharmaceutique

LABORATOIRE BAYER

BIVEA

BOIRON

LABORATOIRES CCD

CONCEPTUS

GE HEALTHCARE

GEDEON RICHTER

LABORATOIRE GSK

H.A.C PHARMA

HOLOGIC

IPRAD SANTÉ

LEO PHARMA

MERCK MEDIFLOR

NORDIC PHARMA

PHARMAMAR

SANOFI

TEVA

LABORATOIRES VEA

Notes