

RéfleXions

en Gynécologie-Obstétrique

10

Tome 2
décembre
2009

Contraception

Les nouveaux estrogènes
des pilules estroprogestatives

Données épidémiologiques
concernant la contraception
en France

Thérapeutique

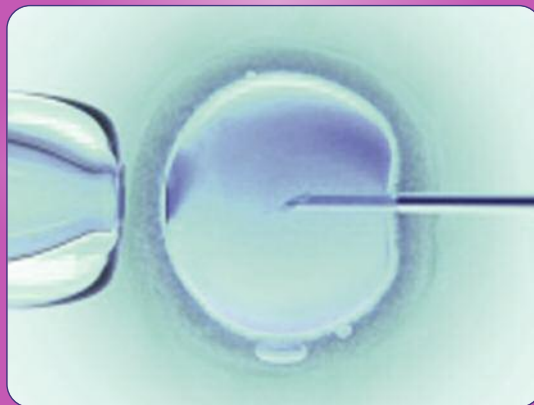
Anti-ostéoporotiques en 2010 :
place du raloxifène ?

Congrès

18^{ème} Congrès Annuel
de la Société Européenne
d'endoscopie gynécologique
ESGE (European Society of Gynecologic Endoscopy),
Florence 28-31 octobre 2009

Dossier

Fertilité



Coordination scientifique :
Christophe Poncelet

ISSN : 1964-9444

4
Crédits
FMC
par an

RÉDACTEURS EN CHEF

Conseiller Spécial de la Rédaction :
Pr Emile Daraï (Paris)

Dr Catherine Azoulay (Paris)
Pr Roman Rouzier (Paris)

COMITÉ DE RÉDACTION

Dr Hélène BORNE, (Paris)
Dr Jean-Luc BRUN, (Bordeaux)
Dr Marianne BUHLER, (Paris)
Dr Sophie CAMATTE, (Toulon)
Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, (Paris)
Dr Olivier GRAESSLIN, (Reims)
Pr Jean-Marie JOUANNIC, (Paris)
Dr Pierre KHALIFA, (Paris)
Dr Olivier PARANT, (Toulouse)
Pr Christophe PONCELET, (Bondy)
Dr Catherine UZAN, (Villejuif)
Dr Marie VELUIRE, (Paris)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr Jean-Marie ANTOINE (Paris)
Dr Yves ARDAENS (Lille)
Dr Marc BAZOT (Paris)
Dr Joëlle BELAISCH-ALLART (Sèvres)
Pr Jean-Louis BENIFLA (Paris)
Pr Philippe BOUCHARD (Paris)
Pr Michel CANIS (Clermont-Ferrand)
Dr Damienne CASTAIGNE (Villejuif)
Dr Marie CHEVRET-MEASSON (Lyon)
Pr Bernard CORTET (Lille)
Pr Michel COSSON (Lille)
Pr Pierre COSTA (Nîmes)
Pr Dominique DALLAY (Bordeaux)
Dr Bernard FLIPO (Nice)
Dr Marc GANEM (Paris)
Pr Ulysse GASPARD (Liège)
Pr Anne GOMPEL (Paris)
Pr Jean LEVEQUE (Rennes)
Pr Pierre MARES (Nîmes)
Pr Dominique MAHIEU-CAPUTO (Paris)
Pr Philippe MERVIEL (Amiens)
Dr Sylvain MIMOUN (Paris)
Pr Bernard-Jean PANIEL (Créteil)
Pr Christian QUEREUX (Reims)
Pr Didier RIETHMULLER (Besançon)
Pr René-Charles RUDIGOZ (Lyon)
Pr Robert SAURA (Bordeaux)
Dr Jean-Yves SEROR (Paris)
Pr Marc SPIELMANN (Villejuif)
Pr Charles SULTAN (Montpellier)
Pr Arnaud WATTIEZ (Strasbourg)

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
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat de rédaction : Yaelle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT
Abonnements : Louise ASCOLI
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS - Obernay
ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : 1010 T 89620
Dépôt légal : 4^{ème} trimestre 2009

Adhérent au CESSIM

SOMMAIRE

DOSSIER

FERTILITÉ

- 113** Insuffisance ovarienne prématurée : marqueurs prédictifs d'une reprise de la fonction ovarienne et survenue de grossesse — M. Bidet, Ph. Touraine
- 116** Démarches pour la qualité du transfert embryonnaire Ch. Poncelet, M. Carbonnel, I. Cedrin-Durnerin, JN. Hugues, Ch. Sifer
- 121** Impact de l'environnement sur la fertilité masculine — L. Multigner, Ph. Kadhel

CONGRÈS

- 125** 18^{ème} Congrès Annuel de la Société Européenne d'endoscopie gynécologique ESGE (*European Society of Gynecologic Endoscopy*), Florence 28-31 octobre 2009 — Emile Daraï

CONTRACEPTION

- 128** Les nouveaux estrogènes des pilules estroprogestatives — Sophie Christin-Maitre
- 131** Données épidémiologiques concernant la contraception en France — C. Moreau

THÉRAPEUTIQUE

- 134** Anti-ostéoporotiques en 2010 : place du raloxifène ? — Catherine Azoulay

INFECTIOLOGIE

- 136** Bactériurie asymptomatique pendant la grossesse : quelle stratégie ? — Roman Rouzier

138 ACTUALITÉS

139 RENCONTRES...

COMITÉ DE LECTURE

Dr Aubert AGOSTINI (Marseille)
Dr Katty ARDAENS (Seclin)
Dr Catherine AZOULAY (Paris)
Pr Florence BRETTELLE (Marseille)
Dr Nathalie CHABBERT-BUFFET (Paris)
Dr Pierre COLLINET (Lille)
Dr Marie-Antoinette de CRÉCY (Ste Geneviève des Bois)
Pr Emile DARAÏ (Paris)

Pr Serge DOUVIER (Dijon)
Dr Gilles DUBERNARD (Lyon)
Dr Raffaèle FAUVET (Amiens)
Dr Patrick FENICHEL (Nice)
Dr Juliette GUIBERT (Poissy)
Dr Gilles KAYEM (Créteil)
Dr Michèle LACHOWSKY (Paris)
Dr Marie-Noëlle LAVEISSIERE (Paris)
Dr Brigitte LETOMBE (Lille)

Pr Franck PERROTIN (Tours)
Dr Jean Yves PONS (St Maur)
Dr Catherine RONGIERES (Strasbourg)
Pr Roman ROUZIER (Paris)
Dr Marie Victoire SENAT (Clamart)
Dr Pascale THIS (Versailles, Paris)
Pr Philippe TOURAINE (Paris)
Dr Vassili TSATSARIS (Paris)
Pr Laurent ZELEK (Bobigny)

Insuffisance ovarienne prématurée : marqueurs prédictifs d'une reprise de la fonction ovarienne et survenue de grossesse

MAUD BIDET, PHILIPPE TOURAINE

Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction,
Hôpital la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Centre de références des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance.

résumé

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par une cessation des menstruations avant l'âge de 40 ans de plus de 4 mois, est caractérisée biologiquement par un taux de FSH > 30 UI/l et d'œstradiol bas. Elle touche 1 à 2% des femmes [1].

L'IOP est parfois appelée à tort ménopause précoce. En effet, des reprises de la fonction ovarienne ont été décrites chez un certain nombre de patientes IOP et la survenue de grossesses spontanées a été régulièrement rapportée chez ces patientes [2,3].

On peut donc se demander s'il existe des facteurs prédictifs d'une reprise de la fonction ovarienne chez ces patientes, quelles sont leurs possibilités de concevoir spontanément et si un traitement serait susceptible d'augmenter cette possibilité.

mots-clés

IOP
Taux de FSH
Grossesse et IOP
Hormone anti-müllériennes



Données de la littérature sur l'activité ovarienne spontanée et la survenue de grossesses spontanées chez les patientes IOP

Insuffisance ovarienne prématurée ne signifie pas cessation de toute activité ovarienne. En effet, selon les séries, environ 50% des patientes présentent une activité ovarienne fluctuante avec des taux d'œstradiol bas mais détectables, 30 à 60% présentent des structures folliculaires en échographie et 11 à 46 % une ovulation [4]. Enfin, des grossesses spontanées sont rapportées chez ces patientes : 3 à 10 % selon les séries. Le taux de fausses couches n'est pas plus élevé au cours de ces grossesses, ni le nombre de complications materno-fœtales [2].



Existe-t-il des marqueurs prédictifs d'une reprise de la fonction ovarienne ?

Etiologies (Tableau 1)

Trois mécanismes peuvent expliquer l'IOP :

- 1 • anomalies de formation du pool de follicules
- 2 • blocage dans la maturation folliculaire
- 3 • atésie accélérée des follicules.

A ce jour, plus de 80% des IOP sont dites idiopathiques [5]. Les causes les plus connues sont iatrogènes (chimiothérapie, radiothérapie, ovariectomie bilatérale), virales, auto-immunes ou génétiques (Tableau 1). Les causes génétiques à l'origine d'une atésie accélérée (Syndrome de Turner), d'une anomalie de l'ovogénèse ou d'une anomalie de croissance folliculaire ne sont pas en théorie compatible avec une croissance folliculaire terminale et une ovulation. L'association d'une IOP avec l'atteinte auto-immune d'autres organes est décrite depuis de nombreuses années. La présence d'auto anti-corps ovariens ou d'une auto-immunité chez les

	Etiologies	Fréquence dans la population générale
Auto-immune	Sd APECED*	<1/25000
	Polyendocrinopathie de type II	
	IOP avec maladie auto-immune	
Toxique-iatrogène	Chimiothérapie	
	Radiothérapie	
	Ovariectomie	
	Tabac	
Virale	Orcillons	
Génétiques		
Chromosome X	Sd De Turner	1/2500
	Triple X	1/900
	Délétions du chromosome X	
	Translocation X, autosome	
	FRAXA	1/590
	Gène <i>BMP15</i>	<10 cas
Autosomes	Mutation du récepteur de la FSH	<10 cas
	Mutation FSH β	
	Syndrome APECED	
	BPES gène <i>FOXL2</i>	<1/25 000
	Ataxie-télangiectasie	1/40 000
	Galactosémie	1/20 000-1/30 000
	Syndrome de Perrault	?
	Gène de l'aromatase	< 10 cas
	Gène 17 α hydroxylase, 17-20 desmolase	
	Gène <i>STAR</i>	< 10 cas
	Gène <i>inhibine alpha</i>	< 10 cas
	Gène <i>GDF9</i>	< 10 cas

Tableau 1 : Etiologies des IOP et fréquence dans la population générale.

patientes en IOP ne semble pas être un facteur péjoratif pour les chances d'ovulation ou de conception et est même considérée par certains auteurs comme de bon pronostic^[6].

■ Clinique

Les IOP se manifestent par une aménorrhée primaire +/- impubérisme ou aménorrhée secondaire. Une aménorrhée

primaire semble être un facteur péjoratif à la reprise d'un fonctionnement ovarien intermittent^[7]. Par contre, une courte période d'aménorrhée, semble être un facteur plutôt positif d'une ovulation. Cependant, il n'existe à ce jour aucune donnée concernant l'impact de ce paramètre clinique sur la survenue d'une grossesse.

■ Taux de FSH

Chez les patientes en IOP, le taux basal de FSH ne peut prédire une fonction ovarienne intermittente. Ce taux est le reflet du défaut de rétrocontrôle de l'œstradiol et de l'inhibine B. Cependant, une variabilité du taux de FSH et du taux d'œstradiol inter-cycle chez une même patiente peut permettre de repérer une reprise ponctuelle de la fonction ovarienne.

■ Echographie pelvienne

En échographie pelvienne, des structures folliculaires sont observées chez 41 à 60% des patientes en IOP. Cependant la majorité de ces follicules apparaissent altérés lorsqu'une biopsie ovarienne est réalisée^[6,8].

■ Biopsie ovarienne

La biopsie ovarienne, uniquement réalisée dans le cadre de protocole de recherche, permet de mettre en évidence des structures folliculaires non vues en échographie. Une biopsie ovarienne « négative » n'est cependant pas prédictive d'une absence de fonctionnement ovarien ultérieur, voire même de grossesse.

■ Hormone anti-Mullérienne (AMH)

L'AMH apparaît depuis quelques années comme un marqueur sensible de la présence de follicules et du vieillissement ovarien. Dans une série de 48 patientes, nous avons observé une bonne corrélation entre la présence de follicules à la biopsie ovarienne et les taux d'AMH.

Le taux d'AMH pourrait donc permettre d'identifier les patientes IOP chez qui persiste une activité folliculaire^[9].



Existe-il des thérapeutiques favorisant la survenue de grossesses chez les patientes IOP ?

De nombreux "case-reports" ont décrit la survenue de grossesse chez des patientes IOP, la plupart sous traitement hormonal substitutif (THS) utilisant des estrogènes. Par contre il existe peu d'études contrôlées (9 à ce jour ; (Tableau 2)) dont le but

Références Utiliser les chiffres de la bibliographie pour référencer	Protocoles	Nb de patientes incluses	Patientes ovulant	Cycles ovulatoires sous Tt	Cycles ovulatoires sous placebo ou t alternatif	Nb de G
Surrey and Cedars (1989)	HMG vs HMG+E2 vs HMG+GnRIIa ¹	14	1	1	0	0
Nelson <i>et al.</i> (1992)	TIIS+GnRIIa vs Placebo+GnRIIa	23	4	3	2	1
Rosen <i>et al.</i> (1992)	THS+HMG vs THS	8	3	2	2	0
Anasti <i>et al.</i> (1994)	Danazol vs TIIS	46	10	8	4	0
Van Kasteren <i>et al.</i> (1995)	GnRIIa+HMG vs Placebo+HMG	30	3	3	0	0
Taylor <i>et al.</i> (1996)	E2 vs Pas de thérapie	37	17	13	11	2
Van Kasteren <i>et al.</i> (1999)	Cortico+HMG vs Placebo+HMG	36	0	0	0	0
Tartagni <i>et al.</i> (2007)	EE + FSH vs Placebo+FSH	50	8	8	0	4
Badawy <i>et al.</i> (2007)	DXM ² +GnRIIa+HMG vs Placebo+GnRIIa+HMG+DXM	58	9	6	3	2
Total %		302	55	44	22	9 2.9%

Tableau 2 : Résultats des 9 études contrôlées en termes d'ovulation et de grossesses.

¹ GnRIIa= agonistes de la GnRH

² DXM= dexaméthasone

était de montrer l'intérêt d'un traitement spécifique pour améliorer la fertilité de ces patientes. Les stimulations ovariennes par gonadotrophines sans prétraitement n'ont pas d'intérêt chez ces patientes. Les prétraitements par agonistes de la GnRH, Ethinyl Estradiol (EE) et MedroxyProgestérone (MPA) ou Danazol suivis ou non d'une stimulation ovarienne n'ont pas démontré leur efficacité [2]. Une seule étude a récemment démontré une augmentation significative du taux d'ovulation (25%) et de grossesse après un prétraitement par EE poursuivi au cours d'une stimulation par gonadotrophines versus stimulation sans prétraitement [10]. Ce résultat doit être confirmé. Dans l'hypothèse d'une origine auto-immune de

susceptible de la favoriser. Seul un THS permettant un apport œstrogénique indispensable à ces femmes jeunes semble favoriser ou à défaut ne pas réprimer la survenue d'une grossesse. Il est clair que la seule thérapeutique pour ces femmes lorsqu'elles ont un désir de grossesse est le don d'ovocytes par FIV et qu'elles doivent en être informées rapidement. Dans l'avenir, les études menées pour mieux comprendre la physiopathologie de l'IOP doivent être poursuivies, et certains résultats encourageants sur les thérapeutiques à proposer à ces patientes confirmés ou infirmes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Conclusion

L'IOP ne doit pas être considérée comme une ménopause définitive, puisqu'une certaine activité ovarienne et un certain nombre de grossesses a été rapporté chez ces patientes. Cependant, il n'existe à ce jour, aucun marqueur spécifique d'une reprise de l'activité ovarienne ni traitement

RÉFÉRENCES

1. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:9.
2. Van Kasteren YM and Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483-92.
3. Letur H, Martin-Pont B, Fénelon P, GEDO. Spontaneous pregnancies and premature menopause. *Gynecol Obstet Fertil*. 2004;32:748-55.
4. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE et al. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3615-21.
5. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2005;11:391-410.
6. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM et coll. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1470-5.
7. Kreiner D, Drosch K, Navot D et al. Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1988;72:926-8.
8. Conway GS, Kaltsas G, Patel A et coll. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996;65:337-41.
9. Meduri G, Massin N, Guibourdenche G et coll. Serum AntiMüllerian Hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2007;1,117-23.
10. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G et coll. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2007;87:858-61.
11. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007;15:215-9.

Démarches pour la qualité du transfert embryonnaire

CHRISTOPHE PONCELET, MARIE CARBONNEL,
ISABELLE CEDRIN-DURNERIN,
JEAN-NOËL HUGUES, CHRISTOPHE SIFER

Centre d'Assistance Médicale à la Procréation,
CHU Jean VERDIER, APHP, BONDY.
UFR SMBH Léonard de Vinci, Université Paris 13, Bobigny.

résumé

Le transfert embryonnaire (TE) est une étape clé des actes de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). D'une apparente simplicité, ce geste nécessite une collaboration étroite de l'équipe clinico-biologique. En effet, seule la parfaite connaissance des données disponibles à son sujet par chaque intervenant permet d'élaborer une stratégie dynamique et d'optimiser les résultats de la fécondation *In Vitro* (FIV). Il constitue un geste capital pour le succès des efforts fournis, tant pour l'équipe médicale que le couple, et reste néanmoins un geste symbolique pour les couples. Il demeure cependant directement dépendant de l'opérateur manipulant le cathéter (KT) de TE et effectuant le transfert des embryons *in utero*.

La préparation de l'endomètre, le rôle de l'échographiste, le conditionnement de l'embryon et son transfert effectif seront donc successivement envisagés.

mots-clés

Transfert embryonnaire
Biologie de la reproduction



Endocrinologie et préparation endométriale

La préparation de l'endomètre en vue de l'implantation est assurée par la sécrétion des stéroïdes ovariens : œstradiol en phase folliculaire, progestérone après l'ovulation en phase lutéale. C'est en effet l'action conjuguée de l'œstradiol et de la progestérone sur l'endomètre qui ouvre la fenêtre d'implantation entre le 20^{ème} et le 24^{ème} jour du cycle.

En AMP et particulièrement dans le cadre de la FIV, le TE a lieu durant la phase lutéale de cycles stimulés par des gonadotrophines. Tout laisse à penser selon les données de la littérature qu'une stimulation dite contrôlée en vue d'une FIV entraîne une avance de maturation endométriale^[1,2]. L'utilisation des agonistes et antagonistes du GnRH n'ont pas d'effet propre sur la réceptivité endométriale^[3,4]. Il semble donc que ce soit l'hyperstimulation elle-même et en particulier l'utilisation des gonadotrophines qui modifient la maturation endométriale. En effet, celle-ci induit des modifications des deux stéroïdes impliqués dans l'implantation, la progestérone et l'œstradiol que ce soit en phase folliculaire ou lutéale. Il existe une bonne corrélation entre l'augmentation de la progestérone en phase folliculaire et le taux de FSH^[5]. La LH et l'HCG ne semblent pas impliqués^[6,7]. Les conséquences de cette augmentation de progestérone seraient une diminution de l'implantation embryonnaire par avance de maturation endométriale même si la méta analyse de Venetis et al n'a pas pu clairement le démontrer^[8].

Une amélioration de l'implantation embryonnaire pourrait donc être obtenue par un ajustement des doses individuelles de FSH avec le souci de l'utilisation de la dose minimale. L'hyperœstrogénie en phase folliculaire est responsable elle aussi d'une avance de maturation endométriale mais également d'un déficit lutéal. En effet, la mise au repos hypophysaire induite par l'hyperœstrogénie de la phase folliculaire est responsable d'une hypo-œstrogénie relative en phase lutéale. On considère à ce jour que c'est l'amplitude excessive des variations de l'œstradiol plasmatique qui serait délétère plutôt qu'un taux absolu d'œstradiolémie^[9,10]. L'intérêt de la supplémentation par œstradiol en phase lutéale est cependant controversé^[11].

Au vu des données de la littérature, l'utilisation de doses minimales de FSH durant la stimulation de la phase folliculaire est souhaitable afin d'améliorer les taux d'implantations embryonnaires lors du TE.



La place de l'échographie

L'échographie par son caractère peu invasif, sa facilité d'accès et l'importance des renseignements qu'elle fournit, tient une place prépondérante avant, pendant et après le TE dans les démarches mises en œuvre pour en assurer son succès. Elle permet d'évaluer au préalable la cavité utérine, apprécier au cours du cycle la réceptivité utérine, suivre l'effet d'éventuelles thérapeutiques et enfin guider le geste du TE.

Néanmoins en pratique courante, il faut rappeler que la pertinence des informations recueillies dépend à la fois de la qualité du matériel utilisé et de la compétence de l'opérateur. Si le dépistage de pathologies intra-cavitaires pouvant altérer l'implantation (polypes, malformations, synéchies...) ne fait plus l'objet de controverses, l'appréciation de la réceptivité utérine au moment du transfert n'est pas encore très bien établie.

L'intérêt de la mesure de l'épaisseur de l'endomètre au cours des cycles stimulés bien que pratiquée en routine reste limité car elle ne reflète pas l'histologie de la muqueuse utérine^[12] et sa valeur prédictive d'implantation reste trop liée à de nombreux autres facteurs confondant comme l'âge, le nombre et la qualité des embryons obtenus. L'effet potentiellement délétère d'un endomètre trop épais >14 mm n'est pas établie^[13].

Par contre, lors de cycles substitués par traitement hormonal séquentiel œstro-progestatif (THS) en vue de don d'ovocytes ou de TE avec embryons congelés, la mesure de l'épaisseur de l'endomètre a d'avantage d'intérêt car elle est un meilleur reflet de l'histologie^[14] et une épaisseur > 7 mm est habituellement associée à un endomètre en phase et de meilleurs taux d'implantation^[15].

Une étude récente montre de meilleurs taux d'implantation des embryons décongelés sous THS chez des femmes normo-ovulatoires si l'endomètre est > 9mm lors de l'introduction de la progestérone^[15].

Contrairement à l'épaisseur de l'endomètre, l'aspect hyperéchogène de l'endomètre est parfaitement corrélé à la transformation sécrétoire de l'endomètre^[16] et à l'altération des taux d'implantation embryonnaire^[17].

Au doppler, les critères vasculaires utérins de mauvais pronostic pour l'implantation sont un index de pulsatilité >3 ou de résistance >0,9 ou l'existence d'un notch protodiasto-

lique ou un flux nul en fin de diastole. Cependant, ces mesures sont dépendantes du moment du cycle où elles sont effectuées et ne sont pas toujours bien reproductibles^[18]. La mesure de la contractilité utérine n'est pas réalisée en pratique courante bien qu'une importante contractilité soit associée à de faibles taux d'implantation^[19].

L'échographie a également sa place dans le guidage de TE. Réalisée de manière concomitante au transfert, elle permet de repérer un mauvais positionnement du cathéter^[20], de diminuer les transferts difficiles^[21] et d'améliorer les taux d'implantation^[22]. Il n'est pas certain qu'il faille réaliser systématiquement ce geste sous écho-guidage pour toutes les patientes, car ceci nécessite la disponibilité d'un appareil, du temps et des opérateurs.

En effet, dans les cas où un test de TE a été réalisé au préalable et lorsque le TE est effectué selon cette mesure, ou simplement lorsque l'opérateur est expérimenté^[23], l'intérêt de l'écho-guidage semble moins évident. De plus, si l'échographie permet bien de confirmer la position du KT dans la cavité utérine, elle n'apporte pas toujours l'aide escomptée à l'insertion du KT dans un canal cervical tortueux.

Ainsi, l'échographie telle qu'elle est réalisée en pratique constitue un élément clé de la démarche qualité pour le TE. Elle assure en amont du TE, le dépistage des pathologies intra-cavitaires et permet d'évaluer la réceptivité endométriale grâce à l'appréciation de l'échogénicité de l'endomètre et la mesure de son épaisseur intéressante surtout dans les cycles substitués. Pour guider le geste du TE, l'échographie apporte une aide indéniable dans les cas difficiles et pour l'apprentissage du geste. L'évolution du matériel et le développement de l'échographie 3D en diminuant la part liée à l'opérateur devrait rendre à l'avenir cet outil encore plus performant.



La part de la biologie de la reproduction

Le biologiste encadre la manipulation du KT de TE, défini par le clinicien, en choisissant le(s) embryon(s) à transférer selon leur qualité, chargeant les embryons dans le KT et s'assurant de l'absence de retour d'embryons après le geste, tout en qualifiant la difficulté de celui-ci avec des critères objectifs (présence de sang sur le KT, durée du transfert, changement de matériel, utilisation d'une pince de Pozzi).

Il existe actuellement deux procédures pour charger les embryons dans le KT :

- la première consiste à les charger au sein d'une colonne continue de milieu de culture après rinçage du KT,
- la deuxième à encadrer par 2 bulles d'air la goutte de milieu de culture contenant les embryons à transférer.

Les données de la littérature montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre ces deux procédures^[24], même si la procédure avec bulle d'air serait, en repérant plus précisément le site de dépôt des embryons dans la cavité utérine, plus adapté aux TE effectués sous échographie^[25].

> **L'éclosion assistée ou hatching** peut être effectuée par ouverture (mécanique, chimique ou laser) ou amincissement (enzymatique ou par Laser) de la zone pellucide (ZP). Habituellement indiqué en cas d'échec répété d'implantation d'embryons de belle qualité ou d'augmentation de l'épaisseur de la ZP, ses indications sont cependant mal évaluées dans la littérature. En effet, une méta analyse récente montre un bénéfice du hatching seulement par ouverture de la ZP ou en cas de femmes considérées de mauvais pronostic (âge>35 ans, rang de tentative>1, faible recrutement ovocytaire)^[26]. Il ne semble pas exister non plus de bénéfice au hatching lors des Transferts d'embryons congelés^[27]. L'enrichissement des milieux de transport des embryons en glycosaminoglycane, connu pour son action dans les phénomènes d'adhésion cellulaire alimente actuellement la controverse dans la littérature^[28,29].

> **La standardisation des procédures biologiques** évite certaines dérives liées aux opérateurs et permet d'optimiser les résultats biologiques et cliniques en terme de taux de grossesse (30-32 et data personnelles). Ces données confirment la nécessité du suivi des actes tant sur le plan biologique que clinique ce qui permet en cas de déclin des résultats clinico-biologiques d'apporter immédiatement des actions correctrices.

> **Concernant le moment du transfert**, il semble que le transfert des embryons à J3 soit préférable à J2 en particulier pour les embryons congelés^[33]. Le transfert au stade blastocyste pourrait augmenter le taux de naissance dans les cas favorables (femmes jeunes, rang de tentative 1 ou 2, nombreux embryons de bonne qualité à J2/J3)^[34]. Enfin, transférer un seul embryon pour les patientes âgées de moins de 36 ans, de 1^{er} ou second rang de tentative, avec au moins 2 embryons d'excellente qualité permet de diminuer le risque de grossesse multiple sans diminuer le taux cumulé de grossesses cliniques^[35].

Les impératifs chirurgicaux

Le transfert embryonnaire, geste considéré simple cliniquement, doit cependant être effectué avec une maîtrise parfaite. Il serait impliqué directement dans les chances de succès dans près de 30% des cas. Il doit être réalisé en position gynécologique sans anesthésie^[36]. Il doit être le moins traumatique possible pour la patiente, sur l'endomètre et l'utérus. L'utilisation d'une pince de Pozzi sur le col semble diminuer les chances de grossesse puisque cette application déclencherait des contractions utérines^[37]. Le repos allongé post-TE n'apparaît pas nécessaire en terme de taux de grossesse même s'il s'agit d'un geste endo-utérin potentiellement responsable de malaise vagal^[38].

> **Concernant la courbe d'apprentissage des opérateurs**, aucune donnée fiable n'est disponible. D'autre part, l'impression clinique de la facilité du TE a peu de valeur même si la présence de sang sur le KT de TE signe une lésion endométriale sévère et que cette impression a été associée à des taux plus faible de grossesse^[37]. Laisser le KT en place dans la cavité utérine au moins 30 secondes voire 1 minute connaît des résultats discordants^[39]. Le choix du KT de TE s'oriente de plus en plus vers les KT souples voire ultra-souples^[40]. Le remplacement idéal des embryons se ferait au cœur de la cavité utérine en évitant de toucher le fond mais certainement au-delà de l'isthme utérin^[40]. La place du cathétérisme cervical test avant TE a montré son intérêt dans la mesure de l'hystérométrie, le repérage du trajet cervical et le choix du KT à employer. Cette exploration peu invasive connaît cependant des limites^[41-42].

La standardisation des procédures cliniques a permis d'obtenir des résultats reproductibles et fiables^[30-31]. Ces données rappellent celles observées sur le plan biologique^[32].

Conclusion

L'assurance du meilleur TE possible le jour J implique donc de nombreux intervenants et facteurs favorables connus sur le plan médical et biologique. Au sein de cette chaîne d'excellence, c'est bien évidemment le maillon le plus faible qui réduit les efforts de chacun. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, Osmanagaoglu K, Smits J, Van Steirteghem A, Devroey P. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril* 2002; 78:1025-1029.
2. Papanikolaou EG, Bourgain C, Kolibianakis E, Tournaye H, Devroey P. Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicating initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes. *Hum. Reprod.* 2005; 20(9): 2453-6.
3. Saadat P, Boostanfar R, Slater CC, Tourzeman DE, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Accelerated endometrial maturation in the luteal phase of cycles utilizing controlled ovarian hyperstimulation: impact of GnRH agonists versus antagonists. *Fertil Steril* 2004; 82: 167-71.
4. Simon C, J. Obery J, J. Bellver J, Vidal C, Bosch E, Horcajadas JA, Murphy C, Adams S, Riesewijk A, Mannaerts B, Pellicer A. Similar endometrial development in oocyte donors treated with either high- or standard-dose GnRH antagonist compared to treatment with a GnRH agonist or in natural cycles. *Hum Reprod* 2005; 20: 3318-3327.
5. Fanchin R, de Ziegler D, Castracane VD, Taieb J, Olivennes F, Frydman R. Physiopathology of premature progesterone elevation. *Fertil Steril* 1995; 64: 796-801.
6. Filicori M, Cognigni GE, Gamberini E, Parmegiani L, Trillo E, Roset B. Efficacy of low-dose human chorionic gonadotropin alone to complete controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005; 84: 394-401.
7. Hugues JN, Soussis J, Calderon I, Balasch J, Anderson RA, Romeu A. on behalf of the Recombinant LH Study Group*. Does the addition of recombinant LH in WHO group II anovulatory women over-responding to FSH treatment reduce the number of developing follicles? A dose-finding study. *Hum Reprod* 2005; 20: 629-635.
8. Venetis CA, Kolibianakis E, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: facts and fiction. *Human Reproduction Update* 2008; 14(5): 538.
9. Sharara FI, Lim J and McClamrock HD. Endometrial pattern on the day of oocyte retrieval is more predictive of implantation success than the pattern or thickness on the day of hCG administration. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 523-528.
10. Ng HYE, Yeung WSB, Lau EYL, So WK, Ho CP. A rapid decline in serum oestradiol concentrations around the mid-luteal phase had no adverse effect on outcome in 763 assisted reproduction cycles. *Hum Reprod* 2000; 15: 1903-8.
11. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levran D. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 761-6.
12. Sterzik K, Grab D, Schneider V, Strehler EJ, Gagsteiger F, Rosenbusch BE. Lack of correlation between ultrasonography and histologic staging of the endometrium in in vitro fertilization (IVF) patients. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 165-170.
13. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007; 87: 53-59.
14. Hofmann GE, Thie J, Scott RT Jr, Navot D. Endometrial thickness is predictive of histologic endometrial maturation in women undergoing hormone replacement for ovum donation. *Fertil Steril* 1996; 66: 380-383.
15. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, Braude P. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2008; 89: 832-9.
16. Grunfeld L, Walker B, Bergh PA, Sandler B, Hofmann G, Navot D. High-resolution endovaginal ultrasonography of the endometrium: a noninvasive test for endometrial adequacy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 200-204.
17. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R. New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 74: 274-281.
18. Broussin B. The clinical value of ultrasound for endometrial receptivity assessment in Assisted Reproductive Techniques (ART) procedures. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007 Jun; 35(6): 570-5.
19. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 1968-1974.
20. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 963-966.
21. Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril* 2007; 88: 333-341.
22. Sallam HN. Should embryo transfer always be performed under ultrasound guidance? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 383-386.
23. Kosmas IP, Janssens R, De Munck L, Al Turki H, Van der Elst J, Tournaye H, Devroey P. Ultrasound-guided embryo transfer does not offer any benefit in clinical outcome: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007; 22: 1327-1334.
24. Krampl E, Zegermacher G, Eichler C, Obruca A, Strohmer H, Feichtinger W. Air in the uterine cavity after embryo transfer. *Fertil Steril* 1995; 63: 366-370.
25. Abou-Setta AM. What is the best site for embryo deposition? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect comparisons. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 611-619.
26. Seif MM, Edi-Osagie EC, Farquhar C, Hooper L, Blake D, McGinlay P. Assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD001894.
27. Sifer C, Sellami A, Poncelet C, Kulski P, Martin-Pont B, Bottero J, Porcher R, Cedrin-Durnerin I, Hugues JN, Wolf JP. A prospective randomized study to assess the benefit of zona manipulation partial digestion prior to frozen-thawed embryo transfers. *Hum Reprod* 2006; 21: 2384-2389.
28. Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Esther K, Ron El R, Raziel A. A randomized clinical trial comparing recombinant hyaluronan/recombinant albumin versus human tubal fluid for cleavage stage embryo transfer in patients with multiple IVF-embryo transfer failure. *Hum Reprod* 2007; 22: 2444-448.
29. Loutradi KE, Prassas I, Bili E, Sanopoulou T, Bontis I, Tarlatzis BC. Evaluation of a transfer medium containing high concentration of hyaluronan in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2007; 87: 48-52.
30. Barber D, Egan D, Ross C, Evans B, Barlow D. Nurses performing embryo transfer: successful outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1996; 11: 105-108.
31. Bjuresten K, Hreinsson JG, Fridström M, Rosenlund B, Ek I, Hovatta O. Embryo transfer by midwife or gynecologist: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 462-466.
32. Papageorgiou TC, Hearn-Stokes RM, Leondires MP, Miller BT, Chakraborty P, Cruess D, Segars J. Training of providers in embryo transfer: what is the minimum number of transfers required for proficiency? *Hum Reprod* 2001; 16: 1415-1419.
33. Sifer C, Sellami A, Poncelet C, Martin-Pont B, Porcher R, Hugues JN, Wolf JP. Day 3 compared to day 2 cryopreservation does not affect embryo survival but improves the outcome of frozen-thawed embryo transfers. *Fertil Steril* 2006; 86: 1537-1540.
34. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17: CD002118.
35. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, Bergh C. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004; 351: 2392-2402.
36. Van der Ven H, Diedrich K, Al-Hasani S, Pless V, Krebs D. The effect of general anaesthesia on the success of embryo transfer following human in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1988; 3 Suppl 2: 81-83.
37. Sallam HN, Agameya AF, Rahman AF, Ezzeldin F, Sallam AN. Impact of technical difficulties, choice of catheter, and the presence of blood on the success of embryo transfer--experience from a single provider. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 135-142.
38. Sharif K, Afnan M, Lashen H, Elgendy M, Morgan C, Sinclair L. Is bed rest following embryo transfer necessary? *Fertil Steril* 1998; 69: 478-481.
39. Martinez F, Coroleu B, Parriego M, Carreras O, Belil I, Parera N, Hereter L, Buxaderas R, Barri PN. Ultrasound-guided embryo transfer: immediate withdrawal of the catheter versus a 30 second wait. *Hum Reprod* 2001; 16: 871-874.
40. Sallam HN. Embryo transfer: factors involved in optimizing the success. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 289-298.
41. Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2003; 80: 1042-1046.
42. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001; 76: 863-870.

Impact de l'environnement sur la fertilité masculine

LUC MULTIGNER, PHILIPPE KADHEL

Inserm U 625, Faculté de Médecine, Campus de Fouillole - BP 145
97154 Pointe à Pitre Cedex, Guadeloupe

résumé

La fertilité est la capacité biologique à concevoir. En cas de défaillance individuelle chez l'homme ou chez la femme, voire des deux simultanément, c'est la réalisation du désir d'enfant du couple qui est contrariée. Mais si la défaillance est généralisée au niveau populationnel, c'est la survie de l'espèce qui est en jeu.

La responsabilité des difficultés à concevoir ont été imputées préférentiellement à la femme et ce n'est qu'à partir de la seconde moitié du 20^{ème} siècle et progressivement que celle de l'homme a été prise sérieusement en compte. Dans le passé, les infections sexuellement transmissibles et la malnutrition ont constitué les facteurs majeurs d'infertilité. Les progrès réalisés au cours du 20^{ème} siècle ont permis de lutter efficacement contre ces facteurs de risque, tout au moins dans les sociétés développées. Le fait que la population se soit accrue de manière exponentielle au cours du siècle dernier pourrait laisser penser que la fertilité de l'espèce humaine n'est pas en danger. Paradoxalement, plus que jamais on s'interroge, à l'orée du 21^{ème} siècle, sur l'influence néfaste des modes de vie et de l'environnement de l'Homme moderne sur sa fertilité et tout particulièrement sur la composante masculine. Le fait que de plus en plus de couples consultent pour infertilité ou celui, plus discuté, comme quoi la qualité du sperme serait de plus en plus altérée, sont en grande partie à l'origine de ces questionnements. Mais avant d'aborder ces variations séculières, il convient de faire le point sur l'état de connaissance des facteurs liés à l'environnement et susceptibles d'altérer la fertilité masculine.



Facteurs de risque d'infertilité masculine liés à l'environnement

En nous limitant à l'environnement lié aux activités humaines, et en excluant les facteurs biologiques (i.e. infectieux), nous pouvons les distinguer en fonction de leur nature, physique ou chimique (**Tableau 1**).

Agents physiques

- Rayonnements ionisants
- Champs électromagnétiques
- Foyers radiants thermiques

Agents chimiques

- Anti-tumoraux
Vinblastine, vincristine, nitrouées, actinomycine D, procarbazine...
- Autres substances à usage thérapeutique
Cimétidine,
- Drogues
Tabac, alcool, héroïne,...
- Métaux et éléments traces
Plomb, cadmium, mercure, manganèse, chrome hexavalent, bore,...
- Pesticides
DBCP, di-bromure d'éthylène, chlordécone, carbaryl, vinchlozoline,...
- Gas anesthésiques
Oxide nitreux
- Monomères plastiques
Chloroprene, chlorure de vinyl, epichlorhydrine, styrènes, ..
- Solvants
Ethers éthylique et méthylique de l'éthylène glycol, perchloroéthylène, disulfure de carbone,...
- Produits industriels
PCBs, Dioxines (TCDD), PBBs, benzo[a]pyrène,...

Tableau 1 :

Principaux agents toxiques confirmés ou suspectés pour la fertilité masculine

mots-clés

Fertilité masculine - Facteurs chimiques - Perturbateurs endocriniens

■ Facteurs physiques

Les **radiations ionisantes** telles que les rayons X ou celles issues de matériaux radioactifs, sont bien connues pour entraîner des conséquences, parfois irréversibles, sur la fertilité. Les **rayonnements cosmiques**, dont l'intensité d'exposition dépend de l'altitude, ont été évoqués comme facteur d'infertilité parmi les cosmonautes et les personnels navigants des compagnies aériennes. Pour ce qui est des champs électromagnétiques générés par les ondes radars, les lignes à haute tension, les téléphones portables ou par divers appareils à usage domestique, les effets sur la fertilité restent très controversés. De fait, leur danger potentiel va dépendre de leur fréquence et intensité sans oublier l'effet thermique qui les accompagne et qui peut avoir des conséquences sur la spermatogénèse (voir ci-dessous).

Chez l'homme, tout comme chez certains mammifères, la spermatogénèse a besoin d'une température scrotale légèrement inférieure (~35°) à celle de la température corporelle (~37°). Les situations qui exposent les testicules à des **foyers radiants thermiques** entraînent ainsi une diminution de la production des spermatozoïdes. Certains métiers où les hommes sont exposés à des fours (boulangerie) ou à des postes de soudages constituent des situations à risque d'infertilité bien connues. On dispose également de données montrant que la position assise prolongée, telle qu'on peut la retrouver chez les conducteurs de véhicules, entraîne une augmentation significative de la température scrotale et une diminution de la production de spermatozoïdes. A noter que les effets de la chaleur sont réversibles.

■ Facteurs chimiques

Les agents chimiques susceptibles d'altérer la fertilité masculine sont nombreux. Des **substances médicamenteuses** appartenant à plusieurs catégories thérapeutiques (agents alkylants anticancéreux, anti-ulcéreux, antibiotiques, etc.) peuvent entraîner une oligo ou une azoospermie, parfois irréversible. Les consommations excessives d'**alcool** ou de **tabac** tout comme celles de certaines **drogues** opiacées (héroïne) peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement testiculaire.

L'**environnement professionnel** constitue certainement une source d'exposition majeure d'agents chimiques délétères à la fertilité masculine. Au milieu des années 1970, on a pu constater les conséquences dramatiques et irréversibles de l'usage du DBCP, un pesticide destiné à lutter contre les nématodes, sur la fertilité de dizaine de milliers d'ouvriers agricoles qui travaillaient dans les champs de banane en

Amérique Centrale. Cet épisode dramatique, qui aurait pu être évité si on avait tenu compte des données toxicologiques disponibles plus de 20 ans auparavant, a marqué l'histoire de la toxicologie de la fertilité masculine. Depuis cette époque, la communauté scientifique et les autorités de régulation se sont penchées sérieusement sur le potentiel toxique des substances chimiques sur la fertilité. Cela a permis d'identifier de nombreuses autres substances qu'ils s'agisse de pesticides (chlordécone, di-bromure d'éthylène, ..), solvants (éther méthylique de l'éthylène glycol, dinitrotoluène,...), matières plastiques et résines (diethylhexyl phthalate, bisphénol A, styrènes,...), produits industriels (acide dibromoacétique, composés nitroaromatiques,...) ou métaux lourds (plomb, dérivés du cadmium,...). Toutefois, le nombre de substances chimiques auxquelles les populations peuvent être exposées dans un contexte professionnel sont innombrables et peu d'entre elles ont fait l'objet d'évaluations concernant leur potentiel toxique pour la fertilité masculine. Il existe donc un *no man's land* sur lequel il faut être vigilant.

■ Perturbateurs endocriniens

Au-delà des expositions, a priori élevées, qui peuvent se produire dans un milieu de travail, de nombreuses questions se posent sur les conséquences des expositions bien plus faibles en intensité et subies de manière involontaire mais permanente dans notre environnement quotidien (air, eaux, alimentation, produits d'entretien et d'usage courant, cosmétiques, etc.). Si on s'en remet à des considérations toxicologiques usuelles, les niveaux d'exposition corporelle à ces substances sont dans la plupart des cas inférieurs aux seuils susceptibles d'induire des troubles de la fertilité. Cependant, certaines propriétés toxico-cinétiques, tout comme de nouveaux mécanismes de toxicité, nous obligent à considérer ces expositions.

Certaines substances, de par leur capacité à s'accumuler dans les organismes, peuvent atteindre au cours du temps des concentrations critiques et, en cas de mobilisation imprévue (perte de masse graisseuse, allaitement) être libérées dans la circulation à des concentrations situées au-dessus de leur seuil de toxicité. **De plus, il est apparu que des substances, naturelles ou d'origine anthropique, pourraient du fait leur ressemblance structurelle ou fonctionnelle avec des hormones, agir de manière subtile à des concentrations particulièrement faibles.**

Ces substances ont été regroupées sous le terme de perturbateurs endocriniens et leurs implications sur la fertilité masculine ont été fortement suspectées chez les garçons nés des femmes enceintes ayant pris du distillbène et chez les hommes ayant été exposés au chlordécone (*Tableau 2*).

Produits pharmaceutiques

DES, éthinil-estradiol, kétokonazole. . .

Produits dentaires

Bisphénol A. . .

Produits vétérinaires

DES, trenbolone. . .

Produits de combustion

Dioxines, furannes, HAP. . .

Produits à usage industriel ou domestiques

Phtalates, bisphénol A, styrène. . .

Polybromodiphényl éthers, polychlorobiphényles,

Organoétains. . .

Alkylphénols, parabens. . .

Arsenic, cadmium. . .

Produits phytosanitaires

Organochlorés (DDT, chlordécone. . .)

Vinchlozoline, linuron. . .

Phytoestrogènes

Isoflavones. . .

Mycotoxines

Zearalénone. . .

Tableau 2 : Principales sources des perturbateurs endocriniens confirmés ou suspectés.

Cependant, ces atteintes se sont produites à des niveaux élevés d'exposition (pharmacologique pour le cas du distilbène, professionnelle, voire accidentelle, pour le cas du chlordécone). Deux auteurs, Sharpe et Skakkebaek, ont émis l'hypothèse que des substances de type perturbateur endocrinien, à de très faibles niveaux d'exposition et au cours de périodes critiques du développement intra-utérin, pourraient porter atteinte au processus de différenciation des gonades et entraîner des conséquences sur la spermatogenèse à l'âge adulte. Ce qui est paradoxal, c'est que bien que les mécanismes pouvant donner lieu à de tels troubles soient assez bien établis expérimentalement, il n'existe pas de preuve comme quoi l'exposition des humains à des perturbateurs endocriniens à des niveaux environnementaux d'exposition puisse être à l'origine de tels troubles.

Evolution séculaire de la fertilité masculine

Une méta-analyse publiée en 1992 par Carlsen et collaborateurs portant sur les données historiques publiées des analyses du sperme, a fait état d'une dégradation séculaire de la qualité du sperme (diminution du nombre moyen de spermatozoïdes par éjaculat, de leur mobilité ou une augmentation des formes morphologiquement anormales).

Qu'en est-il 17 ans après cette première méta-analyse ?

De nombreux travaux ont été publiés tentant de vérifier la réalité de ce déclin. Force est de constater que le nombre des travaux réfutant l'absence d'un déclin est tout aussi important que ceux qui tendent à montrer une dégradation des paramètres du sperme (*Tableau 3*).

Ces études ont été réalisées rétrospectivement à partir de données obtenues chez des consultants pour infécondité du couple ou des donneurs volontaires de sperme. Il s'agit de populations sélectionnées et non représentatives de la population générale et dont les caractéristiques de sélection ont pu évoluer au cours du temps. De ce fait, les conclusions de ces études sont soumises à caution. Si on s'interroge sur les conséquences éventuelles d'une dégradation séculaire des paramètres du sperme, en supposant qu'elle existe, la réponse attendue serait celle d'une augmentation de l'infertilité dans la population. Bien que le nombre de couples consultant pour infertilité ait augmenté au cours des dernières décennies, il est impossible de distinguer la contribution d'une éventuelle dégradation séculaire du sperme de celle de l'accessibilité grandissante aux soins, facilitée en grande partie par le développement spectaculaire des techniques de procréation médicalement assistée.

La fertilité masculine en danger ?

La production des cellules germinales, tout comme la différenciation des gonades pendant la vie intra-utérine, constituent des processus physiologiques extrêmement sensibles à l'influence d'agents extérieurs. Nul doute que la société industrielle dans laquelle nous vivons s'est accompagnée au cours du siècle dernier par la production et l'émission de nombreux de ces agents. De plus, la production de spermatozoïdes chez l'homme est l'une des plus déficientes lorsqu'on la compare à celle des autres mammifères. Contrairement à de nombreuses autres espèces, nous produisons peu de spermatozoïdes par gramme de testicule et une forte proportion, jusqu'à la moitié, sont immobiles ou avec des formes anormales. Si on ajoute l'influence délétère, fortement suspectée, du stress sur la spermatogenèse, l'ensemble de ces facteurs confère de la plausibilité à l'hypothèse d'une dégradation de la fertilité masculine.

L'existence ou pas d'un déclin de la fertilité masculine ne sera pas simple à démontrer et des incertitudes subsistent sur l'influence réelle d'une myriade d'agents disséminés dans l'environnement professionnel ou général sur la fertilité des hommes. Face aux interrogations des scientifiques et aux inquiétudes légitimes des populations, on assiste à un

Année de publication	Auteurs	Pays	Références
1974	Nelson CM et Bunge RG	Etats-Unis	Fertil Steril, 25, 503–7
1978	Smith KD et al.	Etats-Unis	Andrologia, 10, 362–8
1981	Leto S and Frensilii FJ	Etats-Unis	Fertil Steril, 36, 766–70
1983	Bostofte E et al.	Danemark	Int J Fertil, 28, 91–5
1984	Osser S et al.	Suède	Arch Androl, 12, 113–6
1986	Menkveld R et al.	Afrique du Sud	Arch Androl, 17, 143–4
1986	Osegebe D et al.	Nigéria	Eur Urol, 12, 164–8
1989	Bendvold E.	Norvège	Int J Fertil, 34, 401–4
1991	Bendvold E.	Norvège	Arch Androl, 26, 189–94
1995	Auger J et al.	France	N Engl J Med, 332, 281–5
1996	Van Waeleghem K et al.	Belgique	Human Reprod, 11, 325–9
1996	Irvine S et al.	Ecosse	BMJ, 312, 467–71
1996	De Mouzon J et al.	France	BMJ, 313, 43
1996	Adamopoulos DA et al.	Grèce	Human Reprod, 11, 1936–41
1996	Vierula M et al.	Finlande	Int J Androl, 19, 11–7
1996	Menchini-Fabris F et al.	Italie	Andrologia, 28, 304
1997	Zheng Y et al.	Danemark	Int J Epidemiol, 26, 1289–97
1998	Younglai E et al.	Canada	Fertil Steril, 70, 76–80
1998	Bonde J et al.	Danemark	Scand J Work Environ Health, 24, 407–13
1999	Ulstein M et al.	Norvège	Acta Obstet Gynecol Scand, 78, 332–5
1999	Bilotta P et al.	Italie	Minerva Ginecol, 51, 223–31
1999	Gyllenberg J et al.	Danemark	Int J Androl, 22, 28–36
2003	Vicari E et al.	Italie	Arch Ital Urol Androl, 75, 28–34
2005	Lackner J et al.	Autriche	Fertil Steril, 84, 1657–61
2005	Oborna I et al.	Tchécoslovaquie	Ceska Gynecol, 70, 104–7
2007	Sripada S et al.	Ecosse	J Androl, 28, 313–9

a) Etudes suggérant l'existence d'un déclin séculaire des paramètres du sperme.

Année de publication	Auteurs	Pays	Références
1992	Wittmaack F and Shapiro S	Etats-Unis	Wis Med J, 91, 477–9
1993	Suominen J et Vierula M	Finlande	BMJ, 306, 1579
1994	Bramwich P et al.	Angleterre	BMJ, 309, 19–22
1995	Olsen GW et al.	Etats-Unis	Fertile Steril, 63, 887–93
1996	Bujan L et al.	France	BMJ, 312, 471–2
1996	Vierula M et al.	Finlande	Int J Androl, 19, 11–7
1996	Fisch H et Goluboff E	Etats-Unis	Fertil Steril, 65, 1009–14
1996	Paulsen CA et al.	Etats-Unis	Fertil Steril, 65, 1015–20
1997	Handelsman D	Australie	Human Reprod, 12, 2701–5
1997	Berling S et Wolner-Hanssen P	Suède	Human Reprod, 12, 1002–5
1997	Becker S et Berhane K	Etats-Unis	Fertil Steril, 67, 1103–8
1997	Rasmussen P et al.	Danemark	Fertil Steril, 68, 1059–64
1997	Benshushan A et al.	Israël	J Assist Reprod Genet, 14, 347–53
1998	Emanuel E et al.	Etats-Unis	Urology, 51, 86–8
1999	Andolz P et al.	Espagne	Human Reprod, 14, 731–5
1999	Zorn B et al.	Slovénie	Int J Androl, 22, 178–83
2000	Acacia BD et al.	Etats-Unis	Fertil Steril, 73, 595–7
2000	Seo JT et al.	Corée	Int J Androl, 23, 194–8
2001	Itoh N et al.	Japon	J Androl, 22, 40–4
2002	Zverina J et al.	Tchécoslovaquie	Sb Lek, 103, 35–47
2002	Costello MF et al.	Australie	J Assist Reprod Genet, 19, 284–90
2003	Marimuthu P et al.	Inde	Asian J Androl, 5, 221–5
2006	Pal PC et al.	Inde	Andrologia, 38, 20–5

b) Etudes ne suggérant pas l'existence d'un déclin séculaire des paramètres du sperme

Tableau 3

déferlement d'opinions et d'affirmations qui ne s'appuient pas toujours sur une analyse rigoureuse des faits scientifiques.. Toutefois, cela a le mérite de stimuler tant la communauté

scientifique que les pouvoirs publics à ne pas rester passif et ainsi favoriser la recherche et la précaution dans un domaine où, *in fine*, c'est peut être notre avenir qui est en jeu. ■

►►►► Que retenir ?

La fertilité masculine est connue pour être particulièrement sensible à l'action de certains agents physiques et chimiques présents dans l'environnement professionnel ou domestique. Cependant, de nombreuses incertitudes subsistent sur l'influence délétère d'une myriade d'agents présents dans notre environnement.

La réalité d'un déclin de la fertilité masculine au cours des dernières décennies n'est pas démontrée. Néanmoins elle est plausible tenant compte de la diversité des agents potentiellement toxiques présents dans l'environnement et de la mise en évidence de mécanismes toxicologiques hormonaux pouvant agir à de faibles doses d'exposition.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, et coll. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609–13.
- Multigner L, Oliva A. Secular variations in sperm quality: fact or science fiction? *Cad Saude Publica* 2002; 18: 403–412.
- Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001; 16: 1768–1776.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392–1395.
- Sharpe R. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 91–110.

18^{ème} Congrès Annuel de la Société Européenne d'endoscopie gynécologique ESGE (European Society of Gynecologic Endoscopy), Florence 28-31 octobre 2009

EMILE DARAÏ

*Service de Gynécologie-Obstétrique et de Médecine de la Reproduction Humaine.
Hôpital Tenon, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie Paris 6.*

Il est difficile de faire un résumé exhaustif du congrès de L'ESGE tant le nombre de communications orales, vidéos et en posters était considérable. Nous nous sommes intéressés à deux thématiques ; les données actualisées de la stérilisation par le procédé Essure® et la chirurgie endoscopique gynécologique utilisant un seul trocart ombilical (single trocart port).

• **Concernant le procédé Essure®**, Justin Clark (Royaume-Uni) a rapporté les données actualisées de son utilisation en reprenant les publications de 2000 à 2009 colligeant plus de 180 études. Essure® a une efficacité à 5 ans estimée à 99,7% correspondant à la technique de stérilisation tubaire la plus performante.

En fin juin 2009, plus de 305 000 systèmes Essure® ont été utilisés dont un tiers aux USA. Trois cent cinquante grossesses ont été rapportées dont 254 aux USA (83%) et 51 (17%) en dehors des USA. La plupart des échecs correspondaient à une mauvaise compliance des patientes dans les suites immédiates de la pose ou d'une mauvaise interprétation par le praticien de l'occlusion tubaire. La pose bilatérale du système Essure® est rapportée dans 95-99% des cas et la satisfaction des patientes était comprise entre 96 et 100% comparables aux données des essais cliniques princeps qui observaient un placement bilatéral dans 95% des cas et une satisfaction variant de 96 à 99%.

Aucun commentaire n'a été fait sur les méthodes acceptables pour évaluer l'occlusion tubaire.

• **Agostini et coll** (France) ont rapporté la faisabilité de la pose du système Essure® sans anesthésie. Soixante-huit patientes ont accepté la procédure. Un renoncement au placement en cours d'intervention a été rapporté chez neuf patientes (13%) pour douleur ou difficulté de cathétérisme tubaire. Sept patientes (11%) ont regretté de ne pas avoir bénéficié d'une anesthésie locale ou générale. Si l'on considère l'ensemble de la population, 53/59 (90%) patientes recommanderaient la procédure de pose sans anesthésie. Toutefois, si les résultats sont analysés en intention de traitement, le résultat n'est plus que de 53/68 patientes (77%) ce qui représente un taux relativement faible pour ne pas recommander systématiquement une anesthésie locale. L'identification de critères pour sélectionner les bonnes candidates à la chirurgie sans anesthésie reste à déterminer.

Une étude menée par Altomare et coll (Italie) a consisté en l'évaluation du rapport coût/efficacité de la stérilisation tubaire par le système Essure® par rapport à la stérilisation tubaire par coelioscopie consistant en une coagulation à la pince bipolaire et une section des trompes. Quarante neuf

patientes désireuses d'une stérilisation tubaire ont été informées sur les 2 techniques, aucune randomisation n'a été effectuée, le choix incombant aux patientes. Le système Essure® a été préféré par les patientes bien qu'un contrôle par hystérogographie et qu'une contraception pour une période de 3 mois étaient nécessaires. De plus, les deux techniques étaient faites sous anesthésie générale. La durée opératoire et de convalescence étaient plus courtes dans le groupe Essure®. Le coût direct des deux procédures était équivalent mais le coût indirect était plus faible pour le système Essure®.

• **Chirurgie gynécologique coelioscopique** utilisant un trocart unique ombilical : gadget ou innovation technique ?

La technique consiste en une open coelioscopie par une incision ombilicale de 2,5cm par laquelle est introduite une mousse dense comportant un canal pour l'insufflation intra-péritonéale et 3 canaux opératoires pouvant accueillir soit 3 trocarts de 5 mm soit un trocart de 10 mm et deux de 5 mm. Le plus problématique dans cette technique est la limitation du degré de mobilité des instruments endoscopiques et la nécessité d'avoir un instrument pouvant à la fois coaguler et sectionner les tissus. Notre expérience dans ce

domaine est encore très limitée puisque seules deux interventions ont été faites selon le procédé. Toutefois, nous soumettons à votre sagacité les quelques données actuellement disponibles.

- **Grabert-Estelles et coll** (Espagne), après une étude expérimentale chez l'animal, ont rapporté un cas d'hystérectomie chez une patiente nullipare opérée pour un utérus fibromateux symptomatique en utilisant le système (SILS trocard, Covidien). La durée opératoire était de 125 min.

- **Fanfani et coll** (Italie) ont rapporté également un cas d'hystérectomie.

- **Angioni et coll** (Italie) ont fait part de leur expérience comportant 5 interventions dont 4 annexectomies bilatérales et une kystectomie ovarienne en utilisant le système X-cone (Storz). La durée opératoire moyenne était de 55 min et la durée d'hospitalisation de 25 heures. Aucune complication per et postopératoire n'a été observée.

- **Fagotti et coll** (Italie) également ont rapporté 3 cas dont 2 annexectomies bilatérale et une kystectomie ovarienne pour le troisième.

Il semble que la réalisation de la technique par différentes équipes soit un gage de la faisabilité bien que le

nombre de cas reste particulièrement restreint.

Aucune donnée n'est disponible sur la douleur post opératoire, le résultat esthétique au niveau de l'incision ombilicale et la satisfaction des patientes. Aucune étude randomisée ne semble actuellement être envisagée pour clarifier les inconvénients ou avantages de cette nouvelle technique par rapport à la coelioscopie classique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les nouveaux estrogènes des pilules estroprogestatives

SOPHIE CHRISTIN-MAITRE

Endocrinologie de la reproduction, Hôpital Saint-Antoine

Jusqu'en 2009, toutes les contraceptions estroprogestatives disponibles en France contenaient un estrogène unique, l'éthinyl estradiol (EE). En effet, le mestranol, ou 3 méthyl ester, s'il était présent dans les premières pilules, a été abandonné depuis plusieurs années. Depuis les années 1960s, le nombre des progestatifs utilisés dans les contraceptions estroprogestatives s'est diversifié mais l'EE est resté le seul estrogène utilisé, que la contraception estroprogestative soit administrée par voie orale, par voie transdermique ou par voie vaginale. Le rôle principal de l'EE dans les pilules estroprogestatives est de régulariser les saignements car son effet antigonadotrope est faible. En effet, la diminution de la FSH est surtout assurée par la composante progestative de la pilule. En raison des effets secondaires dépendants des estrogènes, en particulier en raison de la survenue de thromboses veineuses, les doses d'EE au cours des années, ont progressivement diminué passant de 50 à 30 microgrammes. Par la suite la décroissance a continué avec des concentrations de 20 puis 15 microgrammes d'EE dans les pilules les moins dosées, à l'heure actuelle. Il est cependant peu probable que la dose

d'EE puisse être encore diminuée, en raison de problèmes de tolérance, en particulier de saignements irréguliers. En raison de la toxicité de l'EE, la recherche d'une pilule contenant un estrogène naturel a débuté dès les années 1970s (*revue Fruzzetti*). Cependant des difficultés sont survenues, essentiellement dues à une mauvaise tolérance en raison de saignements irréguliers. Dans les premières études 100% des femmes se plaignaient de troubles du cycle. Cependant, une nouvelle ère vient de débuter en contraception, suite au développement et à l'utilisation soit actuelle soit dans un futur plus ou moins proche de différents estrogènes dans les pilules estroprogestatives. En effet, l'EE des pilules estroprogestatives peut et/ou pourrait être remplacé par 3 différents estrogènes: le valérate d'estradiol, le 17 β estradiol et l'estétol (E4). Que connaît-on de ces différentes molécules, quelles sont leurs différences et quels sont leurs impacts potentiels? L'éthinyl estradiol (EE) est une molécule obtenue après addition d'un résidu éthinyl sur la molécule endogène d'estradiol en 17 α (Figure 1). Elle a été synthétisée en 1938 et commercialisée en 1943. Le 17 β estradiol ou estradiol est la molécule endogène chez la femme. Elle est sécrétée à partir de la puberté de manière cyclique, lors de la croissance folliculaire. Sa concentration

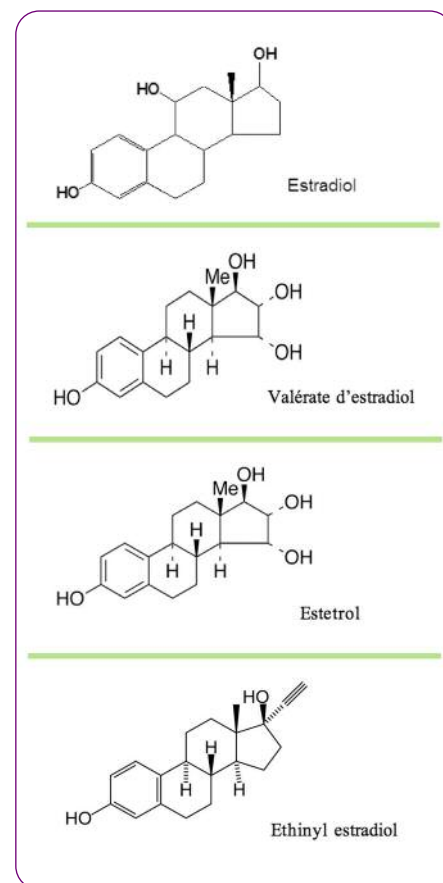


Figure 1

au cours du cycle menstruel varie en moyenne de 50 au début de la phase folliculaire à 200 pg/ml au moment du pic préovulatoire de LH. Le valérate

mots-clés

Estradiol,
Valérate d'estradiol,
Estétol

d'estradiol (E4) est une forme estérifiée de l'estradiol naturel. L'estétrol (E4) est un estrogène synthétisé par le foie du fœtus pendant la grossesse. Cette hormone naturelle a été découverte en 1965 par le groupe d'E Dicsfaluzi (**Haggen**), dans les urines de femmes enceintes. E4 est un stéroïde comportant 4 groupements hydroxyles, raison de son nom E4.



Méthodologie pour évaluer les différents estrogènes

■ Etudes in vitro

Pour répondre à la comparaison des différents estrogènes, des études ont été réalisées initialement sur des cultures cellulaires *in vitro*, afin de tester l'affinité de ces différents estrogènes vis-à-vis du principal récepteur des estrogènes, appelé ER α , mais aussi vis-à-vis du récepteur de type β ou ER β . In vitro, l'affinité pour le récepteur ER α est identique entre l'EE et l'estradiol. Pour le récepteur ER β , l'affinité de l'estradiol est bien supérieure à celle de l'EE.

■ Etudes in vivo

La deuxième étape est réalisée in vivo chez l'animal. Deux systèmes de bioessai sont classiquement utilisés pour évaluer l'impact des estrogènes. Le premier, appelé Allen Doisy étudie les modifications cellulaires, sur les frottis vaginaux chez la souris ou la rate ovariectomisée, lors de traitements par les estrogènes. Le deuxième, étudie la variation de poids de l'utérus de rate après les injections ou l'administration orale des différents estrogènes. La dose minimale active en microgramme par kilogramme de poids de l'animal est de 12 à 60 fois plus élevée pour l'estradiol que pour l'EE, lorsque les molécules sont administrées par voie orale.

La troisième étape consiste à évaluer les effets des estrogènes dans l'espèce humaine. Chez les femmes, une des difficultés pour connaître les différences entre l'EE, le valérate d'estradiol, le 17 β estradiol et l'estétrol, est qu'il est impossible de les comparer chez des femmes en âge de procréer. En effet, en raison de la sécrétion endogène d'estradiol, la pharmacocinétique des différentes molécules ne peut être évaluée chez la femme jeune. Ainsi, la majorité des études de pharmacocinétique et/ ou pharmacodynamique avec un estrogène seul, a été réalisée chez des femmes ménopausées. La deuxième difficulté pour comparer les impacts de ces différents estrogènes réside dans le fait que dans la majorité des études, les progestatifs associés aux différents estrogènes sont différents. Il n'est donc pas toujours possible de dissocier l'effet de l'estrogène de l'effet du progestatif dans les différents types de pilule estroprogestative.



L'estrogène de référence dans les pilules estroprogestatives : l'éthinyl estradiol

L'addition d'un résidu éthinyl sur la molécule endogène d'estradiol en 17 α , formant l'EE, permet de rendre la molécule moins dégradée par l'estomac et l'intestin. La biodisponibilité de l'EE est élevée puisqu'elle atteint en moyenne de 55 % (**Fotherby 1996**). Cependant, il existe une variabilité importante entre les individus, puisqu'elle peut varier de 20 à 65%. L'EE, après son absorption, est métabolisé au niveau du foie, lors du premier passage hépatique. En raison du groupement éthinyl en 17 α , l'EE est métabolisé lentement. En effet, ce groupement éthinyl empêche

l'oxydation en 17, l'hydroxylation en 16 et la conjugaison du groupement hydroxyl en 17. Il existe ainsi une accumulation de la molécule au niveau hépatique. Ce phénomène a été suggéré comme potentiellement impliqué dans l'effet de carcinogénèse, secondaire aux fortes doses d'EE.

L'EE augmente la synthèse de certaines protéines hépatiques. Les plus connues sont la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin), les facteurs de coagulation et l'angiotensinogène. Cet impact hépatique ne dépend pas de la voie d'administration de l'EE. En effet, R Sitruk-Ware et al. ont évalué l'impact de la prise d'EE soit par orale, soit par voie vaginale. L'étude est une étude en cross-over, réalisée chez des femmes ménopausées, traitées successivement soit par 15 μ g par jour d'EE par voie orale, soit par la même dose par voie vaginale, pendant 21 jours. L'impact sur l'élévation des protéines hépatiques et les variables de l'hémostase est identique quelle que soit la voie d'administration de l'EE (**ref JCEM**).

Ainsi, en raison de certaines propriétés négatives de l'EE, une molécule ayant moins d'impact au niveau hépatique serait une molécule idéale à utiliser dans une pilule estroprogestative. En effet, ce type de pilule aurait en théorie moins d'effets secondaires, sur le plan métabolique ainsi que sur le plan vasculaire. Cette idée est à la base du développement de nouveaux contraceptifs utilisant des estrogènes naturels.

■ Le 17 β estradiol

L'estradiol est métabolisé dans la paroi intestinale et le foie et rentre dans la circulation générale sous forme d'estrone (E1) ou de glucuronide d'estrone. Ainsi, la biodisponibilité de l'estradiol est basse puisqu'elle est aux alentours de 5%, avec une variabilité de 2 à 10%. Ainsi, seule une petite fraction de la quantité absorbée arrive aux tissus cibles.

L'estradiol circule sous forme libre à faible concentration, moins de 2%. En effet, cet estrogène est lié à la SHBG pour 38% et à l'albumine pour 60%. L'affinité de l'estradiol pour la SHBG est 250 fois plus élevée que pour l'EE, qui se lie très peu à la SHBG.

La puissance des estrogènes peut être évaluée sur la diminution de la FSH, sur l'élévation de la SHBG, ou de l'angiotensinogène. L'effet de la FSH par rapport à celui de l'estradiol est 80 à 100 fois plus élevée pour la FSH, 600 fois plus élevée pour la SHBG et 250 fois plus élevée pour l'angiotensinogène (**Mashchak**). Au total, les études suggèrent qu'1 à 2 mg d'estradiol ont un effet pharmacodynamique équivalent à la dose de 10 à 20 µg d'EE.

■ Le valérate d'estradiol

Après administration orale, le valérate d'estradiol est complètement absorbé. Le clivage de l'estradiol et de l'acide valérique survient lors de l'absorption dans la muqueuse intestinale et dans le foie, lors du premier passage hépatique. Ce clivage engendre une élévation de l'estradiol et de ses métabolites l'estrone (E1) et l'estriol (E3). Les propriétés du valérate d'estradiol sont proches de celles du 17 β estradiol.

■ L'estétrol

Le foie du fœtus est le site exclusif de synthèse de l'E4, en raison des hydroxylations en 15 et en 16 α. Après la naissance, le foie du nouveau-né perd sa capacité à synthétiser de l'E4. Cet estrogène atteint la circulation maternelle pendant la grossesse, à travers le placenta. Les fonctions physiologiques d'E4 sont cependant encore mal connues (**Visser**). L'absorption orale d'E4 est importante et la biodisponibilité a été évaluée chez la rate. E4 a une affinité modérée pour les récepteurs ERα et ERβ. Cependant, l'affinité est 4 à 5 fois plus élevée pour ERα. Cette liaison est très sélective. Le métabolisme d'E4 dans les cellules hépatocytaires murines ou humaines est lent. Contrairement à l'EE ou à l'estradiol, E4 n'inhibe pas la fonction des cytochromes qui sont impliqués dans le métabolisme de certains médicaments, comme les cytochromes CYP450 de type CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Dans les cultures de cellules hépatiques, l'E4 n'augmente pas la production de SHBG. D'après des études sur l'ovulation de rates, E4 serait 18 fois moins puissant que l'EE. Lorsqu'il est administré dans l'espèce humaine, E4 exerce un effet important antigonadotrope, avec une diminution des taux de LH et de FSH, dose-dépendante. Les doses utilisées dans les premières études dans l'espèce

humaine sont de 10 à 20 mg.

En résumé, l'estradiol a une biodisponibilité plus faible que l'EE. Il est dégradé au niveau hépatique et se lie à la SHBG. Les équivalences peuvent être évaluées : 1 mg de valérate d'estradiol est équivalent à 0,76 mg d'estradiol. Une quantité de 1 à 2 mg d'estradiol est équivalente à 10 à 20 microgrammes d'EE. L'état d'avancement de l'utilisation des différents estrogènes dans les pilules estroprogestatives n'est pas identique. En effet, l'association de valérate d'estradiol, et de dienogest est commercialisée en France depuis septembre 2009. Le schéma est quadriphasique avec des doses de valérate d'estradiol allant de 1 à 3 mg. Une pilule monophasique associant de l'acétate de nomégestrol et 1,5 mg de 17 β estradiol est en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du médicament. Une pilule utilisant de l'estétrol est en cours de développement.

Le point le plus important pour comparer ces nouvelles pilules avec les pilules à l'EE est cependant de connaître l'impact de ces différentes molécules sur le métabolisme mais aussi sur le risque thromboembolique. Les données cliniques de ces nouvelles pilules sont attendues avec impatience ! ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Fruzzetti F, Bitzer J Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives *Contraception* 2010; 81: 8-15
 Hagen AA, Barr M, Diczfalussy E Metabolism of 17beta estradiol-4-14C in early infancy *Acta Endocrinol* 1965; 49: 207-220
 Fotherby K Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy *Contraception* 1996; 54: 59-69
 Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, Conard J, Kumar S, Thalabard JC, Tokay B, Bouchard P Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2074-9
 Mashchak A, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF, Mishell DR Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511-518
 Visser M, Coelingh Bennink HJT Clinical application for estetrol *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 114: 85-89

Données épidémiologiques concernant la contraception en France

CAROLINE MOREAU

INSERM U822 Hôpital de Bicêtre - le Kremlin Bicêtre



Médicalisation intense de la contraception mais des échecs qui demeurent fréquents

La pratique contraceptive, fortement médicalisée en France (82% des femmes sous contraception utilisent la pilule ou le stérilet) ne permet toutefois pas de prévenir les quelques 350 000 grossesses non prévues annuelles. Celles-ci représentent une grossesse sur 3 aujourd'hui en France⁽¹⁾. Parmi ces grossesses, plus de 200 000 se terminent par une interruption volontaire de grossesse, ce qui représente un taux d'incidence annuelle de 14,8 IVG pour 1000 femmes^(2,3). Ce taux, relativement élevé par rapport aux pays d'Europe de l'Ouest est stable depuis le milieu des années 1980. Cette stabilité globale masque toutefois une légère progression des IVG chez les jeunes femmes de moins de 25 ans depuis 10 ans, dont il reste à mieux comprendre les déterminants⁽³⁾.

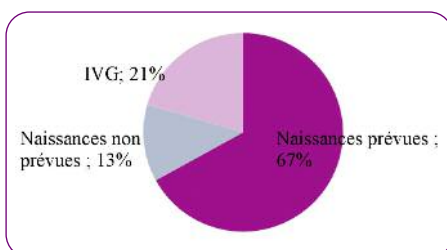


Figure 1 : Répartition des grossesses prévues et non prévues en France en 2000



Les raisons des échecs de contraception

La fréquence des grossesses accidentelles conduit à s'interroger sur l'efficacité de la couverture contraceptive et sur les circonstances de survenue des grossesses non prévues. L'enquête de l'Inserm-Ined COCON, réalisée auprès d'une cohorte représentative de 2863 femmes âgées de 18 à 44 ans interrogées tous les ans entre 2000 et 2004, a montré qu'un tiers des grossesses non prévues sont liées à l'absence de contraception tandis que les deux autres tiers sont des échecs de contraception⁽¹⁾.

On observe ainsi que la minorité de femmes qui n'utilisent pas de contraception tout en étant à risque d'une grossesse non prévue (3%) contribue de manière importante à la survenue des grossesses accidentelles (35%). L'analyse de leurs trajectoires contraceptives autour d'une IVG montre que pour beaucoup d'entre elles, il s'agit d'une période de fragilité dans un parcours contraceptif par ailleurs médicalisé⁽⁴⁾. Ainsi, une femme sur deux avait changé de situation contraceptive dans les six mois qui précédaient l'IVG, la plupart d'entre elles avaient adopté des méthodes moins efficaces ou pas de méthode du tout. Ceci invite à prêter

attention au suivi de la pratique contraceptive qui doit s'adapter à des situations de vie des femmes qui évoluent au cours du temps.



Efficacité des méthodes contraceptives

La fréquence des échecs de contraception reflète les difficultés de la gestion contraceptive au quotidien, qui se traduisent par un écart conséquent entre l'efficacité des méthodes dans les conditions d'une utilisation optimale (telle que mesurée dans une population sélectionnée incluse dans les essais cliniques) et leur efficacité enregistrée dans les conditions de leur utilisation courante (c'est-à-dire en population générale)⁽⁵⁾. Ces différences sont d'autant plus grandes que ces méthodes nécessitent une vigilance quotidienne, les méthodes les plus efficaces étant celles qui ne demandent pas une observance régulière. Les probabilités d'échecs contraceptifs restent toutefois inférieures à celles observées en l'absence de contraception (sur 100 femmes fertiles ayant des rapports sexuels réguliers sans contraception, 85 débiteront une grossesse au cours de la première année).

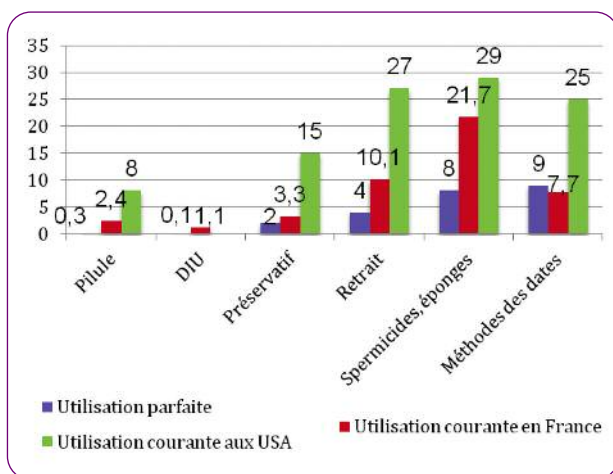


Figure 2 : Taux d'échecs des méthodes de contraception : écart entre une utilisation optimale et l'utilisation en pratique courante

Les échecs de contraception, qui surviennent plus fréquemment en début d'utilisation, sont largement attribuables aux erreurs d'utilisation des méthodes, responsables de 46% des grossesses non prévues⁽⁶⁾.

Observance de la contraception

L'analyse de la prise de contraception orale réalisée auprès de 1234 utilisatrices de pilule identifiées dans l'enquête COCON, confirme les difficultés d'observance, en montrant qu'une utilisatrice de pilule sur cinq oublie au moins un comprimé par cycle d'utilisation, tandis que 6,5% déclarent des oublis répétés⁽⁷⁾. Par ailleurs, 11% des femmes sous contraception orale oublient leur pilule et ne prennent pas de précautions ultérieures, ce qui les expose à un risque potentiel d'échec. Ces oublis sont plus fréquents lorsque les femmes ont la sensation de ne pas avoir choisi leur méthode contraceptive ou lorsqu'elles ont une sexualité irrégulière difficilement conciliable avec une prise quotidienne de contraceptifs. Les difficultés d'observance concernent également l'utilisation

des méthodes barrières, qui laisse transparaître des inégalités de rapport de genre, à travers la négociation du préservatif entre les partenaires⁽⁸⁾.

Ces résultats renvoient à la question de l'adaptation des stratégies contraceptives aux contextes de vie des femmes. Ceci plaide en faveur d'une plus grande souplesse dans le choix des prescriptions contraceptives, lesquelles suivent aujourd'hui un protocole trop standardisé autour du cycle reproductif des femmes : préservatif en début de vie sexuelle, suivie de la pilule lorsque le couple se stabilise, relayée par le stérilet lorsque le nombre d'enfants souhaité est atteint.

Arrêts contraceptifs

Les transitions contraceptives sont une source significative de grossesses accidentelles, en raison des ruptures de pratique et des difficultés d'apprentissage d'une nouvelle méthode. Les probabilités d'arrêts contraceptifs varient considérablement selon la méthode utilisée mais correspondent majoritairement à des changements de méthodes plutôt qu'à des abandons

contraceptifs⁽⁹⁾. Ainsi, on enregistre 10% d'arrêt du stérilet au cours de la première année d'utilisation parmi les femmes qui sont sexuellement actives et ne recherchent pas de grossesse. Cette proportion s'élève à 20% pour les utilisatrices de pilule et varie de 38 à 58% dans le cas des méthodes barrières ou naturelles. Toutefois, seules 6% des femmes arrêtent leur méthode sans reprise immédiate de contraception au cours de la première année d'utilisation.

Rattrapage contraceptif : quelle place pour la contraception d'urgence

L'absence de contraception couplée aux erreurs d'utilisation représentent 8 grossesses accidentelles sur 10, soit plus de 350 000 grossesses non prévues annuelles en France. Ces situations pourraient être prévenues par l'utilisation de la contraception d'urgence, efficace jusqu'à 5 jours suivant un rapport sexuel non ou mal protégé. L'estimation des besoins de rattrapage contraceptif ne se limite toutefois pas au décompte des grossesses potentiellement évitables, car tout rapport à risque ne conduit pas à une grossesse. Le suivi de la cohorte COCON permet d'estimer que parmi les femmes âgées de 18 à 44 ans et concernées par la contraception (sexuellement actives, non enceintes et ne cherchant pas à le devenir), une sur 3 déclare avoir eu au moins un rapport non protégé au cours d'une année, soit par absence de contraception ou en raison d'une erreur d'utilisation⁽⁶⁾. Parmi elles, 11% seulement ont eu recours à la contraception d'urgence.

Les données des enquêtes Baromètres Santé de l'INPES de 2000 et 2005 attestent pourtant d'une augmentation

de 72% du recours à la contraception d'urgence dans les 5 ans qui ont suivies la diffusion d'un produit dédié disponible sans ordonnance en pharmacie depuis juin 1999⁽¹⁰⁾. Cette progression était plus marquée chez les moins de 25 ans (+90%) qui étaient près d'un tiers (31,6%) à l'avoir utilisée au moins une fois au cours de leur vie en 2005. Le recours à la contraception d'urgence en France reste toutefois limité. En 2005, seulement 4,6% des femmes y avaient eu recours au cours d'une période de 12 mois, la prise répétée restant par ailleurs marginale⁽¹⁰⁾.

La crainte d'une substitution de la contraception régulière par une prise répétée de contraception d'urgence a sans doute freiné l'utilisation itérative de cette méthode en cas de rapports non protégés. Cette inquiétude ne s'est toutefois pas confirmée, la couverture contraceptive des françaises restant tout aussi étendue et efficace en 2005 qu'en 2000⁽¹⁰⁾. Aujourd'hui essentiellement utilisée pour pallier des oublis de pilule ou des problèmes avec le préservatif, la contraception d'urgence n'a pas induit de changement dans les pratiques contraceptives régulières, qui restent stables dans les 6 mois qui suivent la prise dans 71% des cas⁽¹¹⁾. Ces résultats, issus du suivi de la cohorte COCON montrent également une baisse de l'efficacité contraceptive

dans 8% des cas tandis que 20% des utilisatrices de contraception d'urgence adoptent une méthode plus efficace dans les 6 mois qui suivent la prise.

La sous utilisation de la contraception d'urgence s'explique avant tout par l'absence de perception du risque de grossesse par les femmes. Une étude auprès de 1365 femmes ayant recours à une IVG en France indique que seules 9,7% de celles dont la grossesse n'était pas prévue (n=1303) ont utilisé la contraception d'urgence pour tenter d'éviter la grossesse⁽¹²⁾. Parmi les autres femmes, 9 sur 10 avaient entendu parler de la méthode mais 61% ne l'avaient pas utilisée car elles ne se pensaient pas à risque de grossesse. Cette étude permet également d'estimer le nombre d'échec de la contraception d'urgence (lévonorgestrel 1.5 mg) générant une IVG : environ 19 000 IVG/an. En considérant que les IVG représentent 60% des grossesses non prévues, on peut estimer que 30 000 à 35 000 grossesses annuelles surviennent suite à un échec de contraception d'urgence, ce qui correspond à 2,5% à 3% des prises (30 à 35 000 grossesses/1,2 millions de boîte vendues). Une nouvelle contraception d'urgence 2 à 3 fois plus efficace pourrait faire diminuer ces chiffres mais surtout une utilisation plus large de la contraception d'urgence pourrait impacter significativement le

nombre total de grossesses non désirées.

La perception du risque de grossesse renvoie à des connaissances physiologiques sur la datation de l'ovulation (en général en milieu de cycle menstruel) et la durée de vie des spermatozoïdes dans la filière génitale (3 à 5 jours). La fenêtre fertile, c'est à dire les jours ou un rapport sexuel peut donner lieu à une grossesse, correspond aux 5 jours qui précèdent l'ovulation et les 24h qui suivent celle-ci⁽¹³⁾. La datation de l'ovulation reste pourtant difficile à identifier. Ainsi, une étude américaine montre que seules 30% des femmes ont une fenêtre fertile qui s'inscrit entre le 10^{ème} et le 17^{ème} jour du cycle, période habituellement identifiée comme étant celle à risque de grossesse. Toutefois, l'absence de perception du risque ne se limite pas à ces considérations physiologiques mais renvoie aussi aux tensions qui s'exercent dans la gestion d'injonctions normatives parfois contradictoires (absence de reconnaissance de la sexualité des jeunes, prise quotidienne de contraceptifs en dépit d'une sexualité irrégulière, gestion simultanée des enjeux liés aux risques infectieux –IST– et contraceptifs) parfois difficiles à concilier⁽⁸⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N. Contraception: from accessibility to efficiency. *Hum Reprod* 2003;18: 994-999.
2. Bajos N, Moreau C, Leridon H, Ferrand M. Pourquoi le nombre d'avortements n'a-t-il pas baissé en France depuis 30 ans ? *Population et Sociétés*, 2004, n°407.
3. Vilain A. Les interruptions volontaires de grossesse en 2006. *Etudes et Résultats* 2008(624):
4. Bajos N., Lamarche Vadel A., Gilbert F., Ferrand M., Cocon group, Moreau C. Contraception at the time of abortion: high-risk period or high-risk women? *Human Reprod*, 2006, 21(11):2862-7. *Epub* 2006 Jul 14.
5. Moreau C., Trussell J., Rodriguez G., Bajos N., Bouyer J. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Human Reprod* 2007; 22: 2422-2427.
6. Goulard H., Moreau C., Gilbert F., Cocon group, Bajos N. Contraceptive failures and determinants of emergency contraception use. *Contraception*, 2006, Sep;74(3):208-13.
7. Moreau C., Bouyer J., Gilbert F., Cocon group, Bajos N. Social, demographic and situational factors associated with inconsistent use of oral contraceptives, *Perspect Sex Reprod Health*, 2006, 38(4):190-196.
8. Bajos N, Ferrand M and GINE De la contraception à l'avortement. *Sociologie des grossesses non prévues*. INSERM (ed.) INSERM, 2002, Paris, France.
9. Moreau C, Bouyer J, Bajos N, Rodriguez G, Trussell J. Frequency of discontinuation of contraceptive use: Results from a French population based cohort, *Human Reprod* 2009; 24(6):1387-1392
10. Moreau C, Lydie N, Warzawski J, Bajos N. « Activité sexuelle, infections sexuellement transmissibles, contraception » in *baromètre Santé 2005*, ed INPES, 2008.
11. Moreau C, Trussell J, Michelot F, Bajos N. The Effect of Access to Emergency Contraceptive Pills on Women's Use of Highly Effective Contraceptives: Results from a French National Cohort Study. *AJPH* 2009, 99(3): 441-442.
12. Moreau C, Bouyer J, Goulard H. Bajos N. The remaining barriers to the use of Emergency contraception perception of pregnancy risk by women undergoing induced abortions. *Contraception* 2005 Mar;71(3):202-7.
13. Wilcox A, Dunson D, Baird D. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study *BMJ* 2000;321:1259-1262.

Anti-ostéoporotiques en 2010 : place du raloxifène ?

CATHERINE AZOULAY

MGEN, Paris

L'ostéoporose est impliquée dans la plupart des fractures à basse énergie (après un traumatisme mineur) post-ménopausiques. On estime qu'environ 40 à 47% de toutes les femmes de 45 à 50 ans présenteront au moins une fracture ostéoporotique durant le reste de leur vie. De telles fractures ont souvent un impact négatif considérable pour la patiente qui court alors le risque de :

- Morbidité secondaire et douleur
- Perte d'autonomie
- Diminution de l'espérance de vie (après fractures de hanche ET vertébrales)
- Altération de la qualité de vie⁽¹⁾.

Devant la prolifération des nouveaux anti-ostéoporotiques, le gynécologue est en droit de se poser la question de la place laissée au raloxifène en 2010 dans sa stratégie thérapeutique de l'ostéoporose. L'objectif du traitement de l'ostéoporose est de diminuer le risque de fracture chez les patientes à haut risque de première ou de nouvelle fracture. L'efficacité du traitement anti-ostéoporotique⁽²⁾ dépend :

- du niveau d'implication et de l'efficacité du gynécologue à sélectionner ses patientes à risque de fracture
 - des résultats des investigations complémentaires (bilan d'ostéoporose secondaire)
 - de l'efficacité, de la tolérance et de la sécurité du traitement anti-ostéoporotique sélectionné
 - enfin, de l'observance au traitement anti-ostéoporotique pendant le suivi.
- Le gynécologue sait bien que la réflexion doit également prendre en compte l'âge de la patiente ménopausée considérée, et en particulier, les plaintes spécifiques

qu'elle rapporte dont on sait qu'on peut les classer en 3 « fenêtres » (Figure 1) : la « fenêtre des symptômes » (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, atrophie génito-urinaire, dysfonction sexuelle, altération cutanée) qui démarre en péri-ménopause et reste ouverte pendant les premières années de la ménopause, la « fenêtre du cancer » puis la « fenêtre de l'ostéoporose », problèmes socio-économiques émergents qui ont révolutionné la prescription du THS en tant que traitement préventif sur de très longues durées.

Une évaluation méticuleuse et globale de chaque patiente ménopausée est

donc nécessaire pour lui délivrer la meilleure prise en charge possible et le processus décisionnel doit ici inclure :

- les bénéfices individuels attendus
 - les facteurs de risque individuels
 - la balance bénéfice-risque spécifique de chaque option thérapeutique en fonction des données publiées⁽³⁾.
- En ce qui concerne le mécanisme d'action du raloxifène sur le plan osseux, il ralentit le turn-over accéléré par la ménopause, augmente la densité minérale osseuse (DMO) et améliore la structure et la force osseuse⁽⁴⁾. Il a fait la démonstration scientifiquement validée de son efficacité dans la prévention et le traitement des femmes post-ménopausées ostéoporotiques

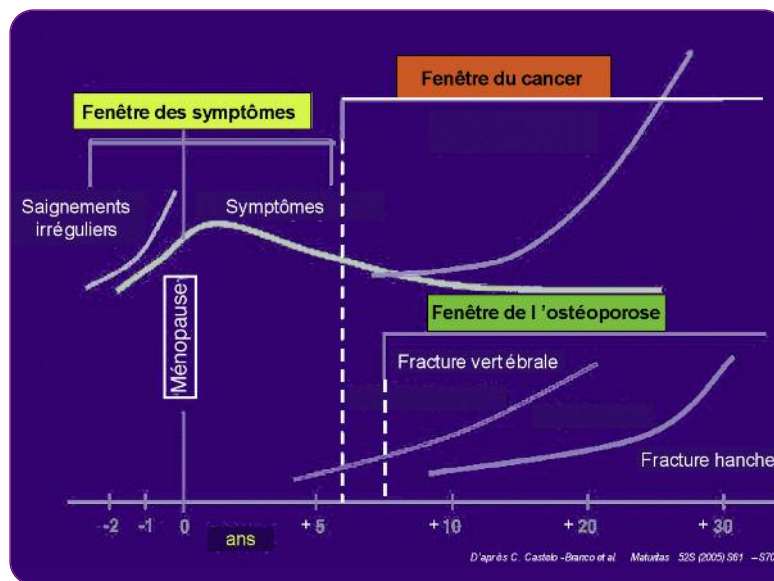


Figure 1 : Les « fenêtres climatiques » d'après 3

	à 3 mois	à 6 mois	à 1 an	à 3 ans	à 4 ans	à 8 ans
Réduction des fractures vertébrales cliniques	-80%	-90%	-68%	-55% sans ATCD de fracture -30% avec ATCD de fracture	-50% sans ATCD de fracture -38% avec ATCD de fracture	-35%
Réduction des nouvelles fractures vertébrales					-49% sans ATCD de fracture -34% avec ATCD de fracture	

Tableau 1

ATCD : antécédent

dans 3 études majeures randomisées contrôlées contre placebo :

- **étude MORE** (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* ; n=7705 ; âge moyen= 66,5 ans)
- **étude CORE** (*Continuing Outcomes Relevant to Evista Evaluation* ; n=4011 ; âge moyen= 65,8 ans)= étude MORE prolongée de 4 ans
- **étude RUTH** (*Raloxifene Use for the Heart* ; n=10101 ; âge moyen= 67,5 ans). Les conclusions de ces 3 travaux⁽⁵⁾ sont démonstratifs et encore parfaitement d'actualité (Tableau 1)

La réduction du risque de fracture non-vertébrale dans la population totale de l'étude MORE population n'a pas été significative même si une diminution de 47% (p = 0,04) a été relevée dans une analyse post-hoc de patientes ayant des ATCD de fractures vertébrales sévères (>40% de perte de hauteur vertébrale).

Cependant, comment placer le raloxifène vis à vis de ses « challengers » ?? Une revue systématique de 76 essais randomisés et 24 métaanalyses⁽⁶⁾ a conclu que de multiples agents, dont l'alendronate, le risédronate, et le raloxifène étaient tous plus efficaces dans la prévention de fractures vertébrales que le placebo dans la

population évaluée, sans qu'aucune grande étude comparant 2 ou plus de ces agents ne puisse établir la supériorité clinique de l'un d'entre eux. Ces résultats vont d'ailleurs dans le sens de ceux de l'étude EVA (Evista Versus Alendronate), où, bien que les femmes sous alendronate aient présenté une augmentation de la DMO supérieure à celles sous raloxifène, aucune différence statistique sur le risque fracturaire n'a pu être mise en évidence entre les 2 molécules⁽⁵⁾.

En ce qui concerne les autres effets attendus du raloxifène, il est reconnu⁽¹⁾ qu'il a un effet estrogénique agoniste sur le système cardiovasculaire et qu'il réduit les taux sériques de cholestérol total et LDL. Les analyses post hoc des études initiales suggéraient un effet cardio-vasculaire protecteur, cependant non confirmé par l'étude randomisée dédiée RUTH, avec 5,6 ans de recul en moyenne. L'effet du raloxifène sur le sein et l'endomètre est de type antagoniste. Le traitement ne génère pas de mastodynie et diminue l'incidence du cancer du sein ER+ (RR= 0,16 [0,09-0,30]). La FDA (Food and Drug Administration) a d'ailleurs récemment approuvé le raloxifène dans la réduction du risque de cancer invasif du sein chez la femme post ménopausée

ostéoporotique ou à très haut risque de cancer invasif du sein.

Outre les bouffées de chaleur possibles, le risque thrombo-embolique veineux (RR= 2,17 [0,83-5,70]) est l'effet secondaire à retenir. Dans l'étude RUTH, une augmentation de l'incidence d'AVC fatal (HR= 1,49 [1-2,24]) a été observée dans le groupe raloxifène par rapport au groupe placebo, sans qu'aucune différence dans l'incidence totale d'AVC ne soit relevée entre les 2 groupes. Ce chiffre pourrait être relié au caractère athérosclérotique de la population étudiée.

►►►► A retenir sur le raloxifène

- il a fait la démonstration scientifiquement validée de son efficacité dans la prévention et le traitement des femmes post-ménopausées ostéoporotiques au niveau vertébral, au même titre que les autres anti-ostéoporotiques
- il réduit les taux sériques de cholestérol total et LDL
- il ne génère pas de mastodynie et diminue l'incidence du cancer du sein ER+
- le risque thrombo-embolique veineux est l'effet secondaire à retenir.

Au final, loin de pouvoir être jeté avec l'eau du bain des traitements de la ménopause, le raloxifène persiste à offrir des avantages indéniables aux patientes post-ménopausées, sans signe climatérique, ayant besoin d'un traitement anti-ostéoporotique principalement sur le plan vertébral, et ce d'autant plus qu'elles sont à haut risque de cancer du sein sans sur-risque veineux. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Brixen K., Kassem M., Abrahamsen B. Prevention and treatment of osteoporosis in women: an update. *Obstet, Gynaecol Reprod Med*, 2009, 19 : 157-163
2. Geusens P. Strategies for treatment to prevent fragility fractures in postmenopausal women. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23: 727-40.
3. Castelo-Branco C, Palacios S, Calaf J & al. Available medical choices for the management of menopause. *Maturitas*. 2005; 52 Suppl 1:S61-70.
4. Caeiro Rey JR., Vaquero Cervino E., Luz Rentero M. & al. Raloxifene: Mechanism of Action, Effects on Bone Tissue, and Applicability in Clinical Traumatology Practice. *Open Orthop J*. 2009; 3: 14-21.
5. Lee WL, Chao HT, Cheng MH, Wang PH. Rationale for using raloxifene to prevent both osteoporosis and breast cancer in postmenopausal women. *Maturitas*. 2008; 60(2):92-107.
6. MacLean C, Newberry S, Maglione M & al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008; 148(3):197-213.

Bactériurie asymptomatique pendant la grossesse : quelle stratégie ?

ROMAN ROUZIER

Service Gynécologie-obstétrique, Hôpital Tenon, Paris

L'infection urinaire est très fréquente pendant la grossesse et peut avoir des conséquences néfastes à la fois pour la mère et pour le fœtus. Les études menées chez la femme enceinte sont en réalité peu nombreuses et de qualité méthodologique souvent discutable. La plupart des attitudes actuelles reposent sur les données de la population générale car les études multicentriques randomisées puissantes sont rares.

On distingue trois tableaux : la bactériurie asymptomatique, la cystite aiguë gravidique, et la pyélonéphrite aiguë gravidique. Chez la femme enceinte, l'infection urinaire est par définition compliquée. Ces trois tableaux vont avoir une prise en charge spécifique. Nous traiterons uniquement la bactériurie asymptomatique dans cet article.

Définition

La colonisation urinaire correspond à un portage, avec la mise en évidence d'un micro-organisme, lors d'un prélèvement urinaire correctement réalisé, sans qu'aucune manifestation clinique ne soit présente. Pendant la grossesse, le seuil retenu pour parler de bactériurie est de 105 UFC /ml. En dehors de la grossesse, le terme de colonisation urinaire est préférable à celui de bactériurie asymptomatique et correspond à la même entité sans notion de seuil. Pour définir une bactériurie asymptomatique *stricto sensu*, il convient que la patiente soit asymptomatique et que 2 cultures soient positives avec la même bactérie (au

seuil de bactériurie > 105 UFC /ml), la leucocyturie n'intervenant pas dans la définition). Le diagnostic de la bactériurie asymptomatique repose sur l'examen cytot bactériologique des urines (ECBU) et pour des aspects pratiques et des raisons de faisabilité, un seul prélèvement est accepté. Ainsi, en cas de suspicion d'infection urinaire en cours de grossesse, on réalisera un examen cytot bactériologique des urines juste avant la mise sous traitement et un autre 8 à 10 jours après la fin du traitement. Après traitement, le suivi ultérieur comprendra un ECBU mensuel.

Le dépistage des bactériuries asymptomatiques

Des recommandations de l'AFSSAPS ont été publiées en Juin 2008 ⁽¹⁾. Le dépistage des bactériuries asymptomatiques est recommandé pour l'ensemble des femmes enceintes tous les mois à partir du 4^{ème} mois (Accord professionnel). Ce dépistage peut être fait par une BU dépistant les nitrites et les leucocytes (Accord professionnel) qui sera obligatoirement suivie d'un ECBU en cas de positivité.

Chez les femmes à haut risque d'infections urinaires gravidiques, le dépistage par ECBU est recommandé (Grade A). Par contre, le rythme optimal de ce dépistage n'a pas été déterminé par manque de données. Un dépistage

mensuel est le plus souvent réalisé (Accord professionnel). On considère comme facteur de risque d'infections urinaires gravidiques, les uropathies sous jacentes organiques ou fonctionnelles, les antécédents de cystite aiguë récidivante, les troubles mictionnels (mictions insuffisantes,...), le diabète, les infections vaginales.

Faut-il traiter les bactériuries asymptomatiques chez la femme enceinte ?

La nécessité de traiter de façon systématique les bactériuries a été étudiée par des essais randomisés ⁽²⁾. Une bactériurie asymptomatique survient dans 5 à 10% des grossesses, la prévalence étant supérieure chez les femmes diabétiques et en cas de diabète. Les femmes non traitées sont plus à risque de développer une pyélonéphrite avec les conséquences possibles, d'accoucher prématurément et/ou de mettre au monde un enfant hypotrophe. Les essais randomisés ont d'ailleurs permis de quantifier le bénéfice apporté par un traitement d'une bactériurie asymptomatique : diminution du risque de pyélonéphrite de 20-35% à 1-4% et du risque d'enfant hypotrophe de 15 à 5%. Ceci justifie de dépister et de traiter les bactériuries asymptomatiques selon les recommandations de grade A.

Quelle durée de traitement ?

Une revue de la Cochrane, actualisée en 2006, a permis d'évaluer l'efficacité des durées de traitement pour éradiquer les bactériuries asymptomatiques survenant pendant la grossesse⁽²⁾. Les auteurs concluaient à l'époque que l'on manquait de données pour savoir si les traitements courts (monodose/1 jour/3 jours) ou bien les traitements plus longs (classiquement, 1 semaine) avaient la même efficacité. Récemment, un essai randomisé multicentrique conduit par l'OMS a comparé un traitement par nitrofurantoïne (2 prises de 100 mg) sur 1 jour à un traitement d'une semaine (2 prises quotidiennes de 100 mg)⁽³⁾. Les taux de guérison bactériologiques au 14^{ème} jour étaient de 75,7% et 86,2% avec les traitements « 1 jour » et « 7 jours », respectivement. Cette différence était significative. Les poids de naissance moyens et les termes d'accouchement étaient aussi significativement plus bas dans le groupe « 1 jour ». Ces données récentes confirment que le traitement « 1 jour » par nitrofurantoïne d'une bactériurie asymptomatique n'est pas optimal. Ainsi les traitements de 3 jours (Accord professionnel) et les traitements en dose unique (Grade C) ne sont pas recommandés par l'AFSSAPS⁽¹⁾. La durée totale de traitement recommandée est de 5 jours (Accord professionnel), sauf pour la nitrofurantoïne pour laquelle elle est de 7 jours (Accord professionnel). Les mesures hygiéno-diététiques (boissons abondantes, mictions fréquentes) doivent par ailleurs être rappelées à la patiente.

Facteurs de risque d'infection urinaire gravidique

- uropathie sous jacente organique ou fonctionnelle
- antécédents de cystite aiguë récidivante
- troubles mictionnel (mictions insuffisantes, ...)
- diabète
- infection vaginale

Tableau 1

Traitement d'une bactériurie asymptomatique pendant la grossesse

- règles hygiéno-diététique
- dans l'attente des résultats de l'antibiogramme la nitrofurantoïne (Furadantine®) ou le céfixime (Oroken®)
- antibiothérapie adaptée secondairement aux résultats de l'antibiogramme,
 - bêta-lactamines (amoxicilline, Augmentin® ...), norfloxacine (Noroxine®) ou ciprofloxacine (Ciflox®) quel que soit le terme de la grossesse
 - cotrimoxazole (Bactrim®) au-delà du 1^{er} trimestre de la grossesse

Tableau 2

Les antibiotiques recommandés

Les antibiotiques utilisés classiquement pour traiter les bactériuries asymptomatiques survenant lors de la grossesse incluent l'ampicilline, l'amoxicilline, l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, la céphalexine, et la nitrofurantoïne. Cependant les résistances d'*Escherichia coli* et des autres pathogènes urinaires à l'ampicilline, à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, et aux céphalosporines de première génération augmente de façon constante pour atteindre environ 40%. En fait, de nombreux antibiotiques peuvent être utilisés pendant la grossesse. Si les recommandations

inscrites dans le Vidal® excluent souvent les femmes enceintes et allaitantes, les données disponibles sont en réalité rassurantes. Le Centre de Références sur les Agents Tératogènes (<http://www.lecrat.org>) propose l'antibiothérapie suivante :

- Dans l'attente des résultats de l'antibiogramme la nitrofurantoïne (Furadantine®) ou le céfixime (Oroken®) pourront être utilisés quel que soit le terme de la grossesse car ils sont recommandés en traitement probabiliste et leur innocuité a été bien documentée chez la femme enceinte.
- Si ces options ne sont pas adaptées aux résultats de l'antibiogramme, les bêta-lactamines (amoxicilline, Augmentin® ...), la norfloxacine (Noroxine®) ou la ciprofloxacine (Ciflox®) pourront être utilisées quel que soit le terme de la grossesse. On pourra également avoir recours au cotrimoxazole (Bactrim®) au-delà du 1^{er} trimestre de la grossesse.

Concernant les fluoroquinolones l'état des connaissances actuelles est très rassurant. En effet, les données chez les femmes enceintes exposées à une fluoroquinolone au 1^{er} trimestre de la grossesse sont nombreuses et rassurantes quant au risque malformatif. Concernant la toxicité articulaire, une atteinte des cartilages articulaires a été mise en évidence chez de jeunes animaux et chez l'enfant traités directement en post-natal par certaines quinolones (toxicité juvénile). Cependant, à ce jour aucun cas de toxicité articulaire n'a jamais été retrouvée chez l'animal exposé *in utero* ou décrit chez des enfants de mères traitées par des quinolones pendant la grossesse. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Diagnostic-et-antibiotherapie-des-infections-urinaires-bacteriennes-communautaires-de-l-adulte/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Diagnostic-et-antibiotherapie-des-infections-urinaires-bacteriennes-communautaires-de-l-adulte/(language)/fre-FR)
- 2- Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858. CD000490.pub2.
- 3- Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, et al. World Health Organization Asymptomatic Bacteriuria Trial Group. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt 1):339-45.
- 4- Centre de Références sur les Agents Tératogènes. Traitement de l'infection urinaire basse en cours de grossesse et d'allaitement. http://www.lecrat.org/article.php?id_article=27

DSH: un traitement en préménopause

L'arsenal thérapeutique du Désir Sexuel Hypoactif (DSH ou HSDD anglo-saxon pour Hypoactive Sexual Desire Disorder) devrait bientôt s'enrichir d'un nouveau traitement, **la flibansérine**, molécule non hormonale développée par Boehringer Ingelheim, qui a fait l'objet de plusieurs communications au 12^{ème} congrès de l'European Society for Sexual Medicine à Lyon. Rappelons que le DSH est un syndrome finalement assez méconnu associant:

- Une absence ou une diminution
 - des fantasmes sexuels
 - ou du désir de toute activité sexuelle

ET

- une souffrance personnelle importante ou des difficultés interrelationnelles.

En pratique, le DSH doit être bien différencié en consultation des troubles de l'excitation sexuelle, de l'orgasme ou des dyspareunies, même si des comorbidités sont fréquentes. Environ 10% des femmes sont atteintes de ce trouble qui peut survenir à tout âge.

Si nous disposions jusque là de la testostérone en patch (Intrinsa®) pour les femmes hystérectomisées en ménopause chirurgicale, le traitement développé par Boehringer Ingelheim s'adresse aux **femmes préménopausées**. Trois études pivots de phase III ont été présentées à Lyon sur 2012 femmes au total, dont environ la moitié sous contraception orale (étude européenne ORCHID, études nord-américaines DAISY & VIOLET). Il s'agit d'études prospectives, randomisées contrôlées entre placebo et flibansérine 100 mg/jour sur une durée de 6 mois. Les résultats en sont résumés dans le **tableau 1**.



Tableau 1 : Principaux résultats des essais pivots de phase III (*FSFI= Indice de la Fonction Sexuelle Féminine ; **FSDS-R= échelle de détresse sexuelle)

Sous flibansérine 100 mg/j <i>vs placebo</i> sur 6 mois	RESULTATS DE L'ESSAI EUROPÉEN ORCHID	RESULTATS DES ESSAIS NORD-AMÉRICAINS REGROUPES DAISY + VIOLET
Nombre de patientes	634	1378
Age moyen (ans)	≈35	≈35,6
Durée relation (ans)	≈11	≈11
Fréquence des événements sexuels satisfaisants/mois	tendance à l'↑	↑ statistiquement significative (2,8 → 4,5)
Désir sexuel mesuré par carnet de suivi électronique	↑ statistiquement significative	↑ statistiquement significative
Score du domaine « désir » du FSFI*	tendance à l'↑	↑ statistiquement significative
Souffrances associées		
- au trouble sexuel (mesurée par FSDS-R** total)	↓ statistiquement significative	↓ statistiquement significative
- au faible désir sexuel (item 13 de la FSDS-R**)	↓ statistiquement significative	↓ statistiquement significative

Ces effets favorables sont décrits dès la 8^e semaine de traitement. Les effets indésirables observés dans ces essais ont principalement consisté en vertiges, nausées, fatigue, somnolence, insomnie. Plus de 90% d'entre eux se sont avérés faibles ou modérés.

« Les données des essais pivots de phase III montrent que la flibansérine 100 mg est efficace et bien tolérée pour le traitement du désir sexuel hypoactif chez les femmes non ménopausées », a souligné Elaine Jolly, l'un des médecins canadiens participant aux essais, professeur de gynécologie obstétrique à Ottawa. « La flibansérine agit comme agoniste du récepteur sérotoninergique 5-HT_{1A} et antagoniste du récepteur 5-HT_{2A}. En modulant les neurotransmetteurs cérébraux impliqués dans la réponse sexuelle, la flibansérine pourrait contribuer à rétablir un équilibre entre facteurs excitateurs (dopamine, noradrénaline) et inhibiteurs (sérotonine), menant à une réponse sexuelle normale ». La mise sur le marché de la flibansérine pourrait intervenir en 2010 aux Etats-Unis.

Rédaction : C. Azoulay, d'après une conférence de presse et un symposium Boehringer Ingelheim au 12^{ème} congrès de la Société Européenne de Médecine Sexuelle (ESSM) à Lyon (16/11/2009)

Présentation officielle en France du dénosumab

C'est lors du 22^{ème} congrès de la **Société Française de Rhumatologie** qu'a été faite la présentation officielle par Amgen du **dénosumab**, nouvelle approche ciblée de l'ostéoporose post-ménopausique issue de la biotechnologie (ensemble de techniques qui utilisent les ressources de la biologie ou des organismes vivants).

Ce produit, qui devrait être commercialisé fin 2010-début 2011, est un anticorps 100% humain anti-RANK-ligand (ou RANK-L), une molécule essentielle à la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Comme le fait *in vivo* l'ostéoprotégérine, le **dénosumab** empêche le RANK-L de se fixer sur son récepteur RANK, et inhibe donc la fonction de destruction de la matrice osseuse des ostéoclastes, ainsi que leur survie.

L'étude FREEDOM, publiée en Août dernier dans le New England Journal of Medicine⁽¹⁾, a porté sur 7868 femmes ménopausées ostéoporotiques de 60 à 90 ans et ayant un T-score vertébral ou fémoral compris entre -2,5 et -4 à l'ostéodensitométrie. Ces patientes ont été randomisées entre 60 mg de **dénosumab** ou placebo par voie sous-cutanée tous les 6 mois pendant 3 ans. En comparaison avec le placebo, le **dénosumab** a significativement réduit le risque de :

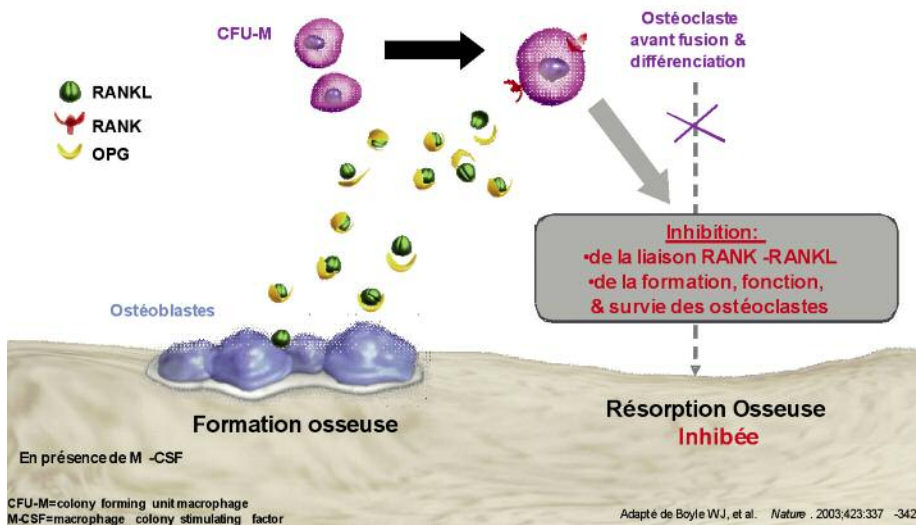
- nouvelle fracture radiologique vertébrale de 68% (p<0,001)
- fracture de hanche de 40% (p=0,04)
- fracture non vertébrale de 20% (p=0,01).

Il n'a pas été observé à 3 ans d'augmentation du risque de cancer, infection, maladie cardio-vasculaire, hypocalcémie, ostéonécrose de la mâchoire ni d'intolérance locale à l'injection dans le groupe **dénosumab**. Le suivi des patientes se poursuit actuellement (5,8 ans).

Les NTX urinaires sous **dénosumab** sont indosables dès le 1^{er} mois, confirmant la puissance de l'action anti-ostéoclastique du traitement. Cet effet est dose-dépendant et totalement et rapidement réversible à l'arrêt du traitement (effet « on-off »).

L'administration semestrielle du traitement pourrait être d'un grand apport dans l'observance thérapeutique dont on sait qu'elle est mauvaise dans l'ostéoporose. En effet, 1 patient ostéoporotique sur 2 seulement est observant à 1 an et seuls 4 patients sur 10 sont « persistants », c'est-à-dire qu'ils ont pris leur traitement sans interruption substantielle sur une année de suivi. Et pour cause...comme l'a révélé une enquête téléphonique IOF/Amgen, si 93% des femmes définissent correctement la maladie ostéoporotique, de « sérieuses lacunes » persistent :

L'ostéoprotégérine (OPG) : un récepteur leurre qui inhibe différenciation, fonction et survie des ostéoclastes



- près de 6 femmes sur 10 croient que l'ostéoporose fait simplement partie « du processus naturel de vieillissement »

- une patiente sur 3 se révèle incapable de citer un facteur de risque d'ostéoporose

- près d'une patiente sur 3 reconnaît interrompre son traitement anti-ostéoporotique (pendant 5,5 mois en moyenne vs 2,6 mois estimés par les prescripteurs dans la même enquête...)

- 29% des patientes ne jugent pas problématique le fait d'oublier une prise de traitement de temps en temps...

La tâche des médecins prenant en charge l'ostéoporose est donc encore importante et le gynécologue peut largement contribuer à améliorer les choses. En effet, comme l'a rappelé Lydia Marié-Scemama lors de son intervention à l'AFEM, **le rôle du gynécologue est multiple dans l'ostéoporose :**

- Déceler les facteurs de risque d'ostéoporose à l'interrogatoire (en particulier les risques spécifiques : régime alimentaire, dysthyroïdie, traitements hormonaux : contraception hormonale, THS, inhibiteurs de l'aromatase, agonistes du GnRH)

- Faire le diagnostic d'ostéoporose par l'ostéodensitométrie et prescrire éventuellement le bilan d'ostéoporose secondaire

- Informer la patiente et donner des conseils hygiéno-diététiques de prévention

- Eventuellement traiter sa patiente en toute collégialité

- Vérifier l'observance du traitement anti-ostéoporotique.

Rédaction : Catherine Azoulay, d'après les symposiums et conférence de presse Amgen lors des 30^{es} journées de l'AFEM et du 22^{ème} congrès de la Société Française de Rhumatologie (Novembre 2009).

1 : Cummings SR, San Martin J, McClung MR & al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; 361(8): 756-65