

La prescription hors AMM en expertise

I. NISAND
(Strasbourg)

Résumé

La difficulté pour les autorités sanitaires de suivre assez rapidement l'évolution de la médecine en matière thérapeutique a fait admettre la nécessité d'une forme d'AMM (autorisation de mise sur le marché) scientifique provisoire pour 3 ans sous la forme d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). La liberté de prescription des médecins et la nécessité l'imposaient. L'intérêt des patients aussi. Mais tout n'est pas possible dans un domaine où la responsabilité des médecins peut, plus qu'ailleurs, être recherchée en cas de complications.

Mots clés : prescription médicale, responsabilité médicale, expertise

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun intérêt commercial ou financier dans les sujets abordés dans ce texte.

Les règles de la prescription « hors AMM » sont connues de tous, mais chacun se pose la question de l'accident et de la plainte à la suite d'une prescription hors AMM. Comment une telle prescription est prise en compte en cas de complication reliée ou non à la prise d'un médicament hors AMM ?

Les prescriptions « hors AMM » représenteraient aujourd'hui entre 15 et 20 % de la totalité des prescriptions. Elles atteindraient même 80 % des ordonnances en pédiatrie, oncologie, gériatrie, psychiatrie et pas loin de 100 % pour le traitement de certaines maladies rares.

La prescription se fait parfois pour de bonnes raisons : répondre à un besoin de santé publique non couvert, comme pour certaines maladies orphelines, assurer l'accès au médicament à certains sous-groupes de patients non pris en compte dans l'AMM ou encore pour des raisons économiques, par exemple l'Avastin® anti-cancéreux donné en traitement de la dégénérescence liée à l'âge (DMLA) car d'un coût moindre. Parfois, les raisons de la prescription hors AMM sont beaucoup plus douteuses. L'affaire du Médiator® (benfluorex), à l'origine d'atteintes valvulaires graves et parfois fatales, pour avoir consommé un antidiabétique pris comme un coupe-faim, est dans tous les esprits et soulève la question essentielle de la sécurité d'une prescription non encadrée.

Les médecins disposent de la liberté de prescription. Prescrire « hors AMM » est donc parfaitement autorisé. Car entre l'AMM dûment tamponnée et la prescription médicale, la science évolue, des études médicales sont publiées et des essais cliniques validés. Or l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) ne suit pas forcément toute la littérature de spécialité, et les laboratoires pharmaceutiques ne souhaitent pas toujours financer les études qui valideraient les préconisations du corps médical. Donc l'AMM de départ n'est pas modifiée tandis que la variété des prescriptions évolue.

Une première remarque permet d'abord de limiter le sujet. Tous les médicaments disponibles en pharmacie en France ont obtenu une autorisation de mise sur le marché qui est toujours valable à l'heure où le produit est délivré par une pharmacie française. Ceci sous-entend que les tests nombreux de toxicité et de non-nuisance ont été largement validés et ne sont pas remis en cause. Le sujet se limite donc à l'usage de médicament en dehors de la stricte indication de ce pour quoi l'AMM avait été obtenue, en son temps.

Une deuxième remarque s'impose : le mécanisme de l'obtention d'AMM en France est toujours mis en œuvre par une demande d'un industriel qui veut commercialiser son produit et qui donc investit lourdement pour passer la barre des exigences de l'AMM. Ainsi les modifications d'AMM, puisque ce sont celles-là qui nous font souvent défaut (nous n'avons pas accès, et c'est bien ainsi, aux produits qui n'ont jamais eu d'AMM), n'ont d'intérêt pour un industriel que si le marché et le prix qu'il peut attendre du produit sont suffisants pour justifier l'investissement. Il faut aussi que le produit ne soit pas en fin de période d'exclusivité, sans quoi l'industriel va faire le travail pour d'autres « fabricants de génériques » qui en profiteront plus que lui car leurs produits seront promus par la puissance publique.

Il est particulier de noter que lorsqu'un produit peu cher est déjà largement utilisé hors AMM, et que l'AMM ne ferait pas gagner de nouvelles parts de marché, l'industriel peut ne pas pouvoir justifier cette dépense en termes de gains escomptés. De nombreuses molécules sont dans cette situation, d'autant qu'elles sont souvent anciennes et donc tombées depuis longtemps dans le domaine public. Qui alors va faire la demande d'AMM ? Pour quel objectif ? Avec quels moyens ? Le meilleur exemple de ce cas de figure est celui du méthotrexate dans le traitement médical de la GEU (grossesse extra-utérine). Médicament ancien, peu cher, tombé depuis longtemps dans le domaine public, bien plus rentable en rhumatologie qu'en gynécologie, le laboratoire ne pouvait pas attendre d'une modification de son AMM des prescriptions nombreuses supplémentaires en matière de GEU. Or 60 à 70 % des femmes présentant une GEU sont éligibles pour un tel traitement plutôt que pour une expectative, fût-elle armée, ou pour une endoscopie, fût-elle bien réalisée. De plus cette demande imposerait au laboratoire de présenter dans son dossier des études randomisées risquées et difficiles à organiser, donc chères. Elles existent cependant dans la littérature internationale.

Il faudrait donc un deuxième type d'AMM que l'on pourrait appeler « AMM scientifique » qui, sur la base de la littérature, prendrait la décision, avec ou sans l'accord du fabricant, de décider les

modalités et indications du produit dans une autre indication que celle prévue lors de l'AMM initiale.

L'exemple du misoprostol dans l'IVG (interruption volontaire de grossesse) montre bien qu'il ne faut pas attendre l'accord du laboratoire. Pour des raisons idéologiques, le laboratoire qui le commercialisait comme un anti-ulcéreux, redoutant les menaces du lobby « pro-life » aux États-Unis de mettre à l'index tous les produits du laboratoire, n'a de fait pas souhaité demander cette AMM supplémentaire. Elle lui faisait courir un risque trop important pour les autres produits de son portefeuille. Il a fallu en 1992 une recommandation de l'utiliser dans cette indication par le ministère de la Santé pour que les médecins puissent avoir recours à cette prostaglandine exceptionnelle.

Le deuxième chapitre de cette histoire a consisté à pousser un laboratoire français à commercialiser le misoprostol, tombé dans le domaine public, et ce, sous un autre nom en obtenant pour ce produit une AMM grâce aux publications effectuées sur le misoprostol antérieurement. Cette deuxième mouture a été malheureusement distribuée à un prix bien plus élevé que celui du médicament princeps, ce qui a fait échouer ce projet. Dans cet exemple on voit bien que l'intérêt des patients est bel et bien que les médecins puissent prescrire un médicament même si celui-ci n'a pas initialement été prévu pour l'indication pour laquelle il est prescrit.

Pour les inhibiteurs calciques dans la menace d'accouchement prématuré, leur essor a été assuré par une efficacité aussi médiocre que celle des bêtamimétiques, sans en avoir les inconvénients parfois redoutables et délétères pour les femmes. Ce qui les fait survivre aujourd'hui est le prix de l'Atosiban® et son usage exclusif en période critique. Une demande d'AMM pour ces produits anciens, qui ont d'ores et déjà atteint leur maximum de prescription alors qu'ils n'ont pas d'AMM, serait véritablement inutile pour un laboratoire. Seule une reconnaissance de fait par les autorités sanitaires, sous la forme d'une AMM scientifique, aurait du sens. C'est le but des RTU [1]. Il y a donc dans le système français de l'AMM une véritable carence dans le suivi des AMM, tant en ce qui concerne les nuisances, le Médiator® a mis trop longtemps à être retiré de même que le Distilbène®, qu'en ce qui concerne les nouvelles indications profitables pour les patients. Laisser à l'industrie l'entière charge de la démarche de mise sur le marché et d'utilisation, c'est mettre en avant les profits, et leurs avatars, et mettre en arrière les possibilités thérapeutiques pour les patients. La santé et l'argent, souvent ne font pas bon ménage.

Qu'en est-il en expertise en matière de prescription hors AMM ?

Lorsqu'une plainte survient suite à un accident médical, le travail de l'expert est de dire si les principes scientifiques et techniques ont été appliqués en fonction des connaissances actualisées au moment des faits et s'il n'y a pas eu d'erreur dans la mise en œuvre des techniques. Les prescriptions hors AMM mises en œuvre sont donc toujours étayées par une littérature souvent abondante et par des controverses entre experts dans les congrès. Les exemples cités ci-dessus le confirment. Le méthotrexate, par exemple, a fait l'objet de centaines de publications comparatives en « intention de traiter ». Le bénéfice de supprimer des laparoscopies blanches pour des GEU non évolutives a été mis en parallèle avec le risque de méconnaître une prérupture tubaire à bas bruit obligeant à un geste en urgence. C'est ce qu'on appelle la balance bénéfice-risque. Toujours très difficile à évaluer, parfois changeante selon les modalités de calcul, il n'en reste pas moins qu'aujourd'hui, moyennant quelques éléments de prudence et d'accessibilité, il n'est pas déraisonnable de mettre en œuvre un traitement médical de GEU. La balance « bénéfice-risque » est positive chaque fois qu'il n'y a pas d'hémopéritoine et tant qu'on ne voit pas d'activité cardiaque fœtale. Elle baisse à mesure que le taux de bêta-HCG augmente. Ces précautions n'écartent pas, même si elles sont bien respectées, un risque faible d'accident grave. Un expert sollicité alors va regarder si la patiente était bien éligible pour un traitement médical et si les conditions de sécurité et les posologies ont été mises en œuvre correctement. Ce qui lui permettra de conclure en fonction des données actuelles de la science que cette prescription était bien indiquée, bien qu'étant hors AMM et qu'il n'y a donc pas de faute médicale à l'origine de l'accident. Si la prescription de méthotrexate paraissait justifiée, l'aspect hors AMM de la prescription n'est pour rien dans la survenue de l'accident. C'est plutôt l'estimation d'une possibilité d'un traitement médical de cette GEU qui doit être analysée plus que le produit prescrit, qui, lui, répond à des normes largement publiées dans la littérature internationale.

Les prescriptions hors AMM sont donc en général bien balisées et habituelles dans la pratique médicale. Et quand ce n'est pas le cas, il ne faut pas, tout seul dans son coin, tester telle ou telle formule médicamenteuse dont on a l'intuition qu'elle pourrait être utile. L'expérimentation thérapeutique répond à des normes méthodologiques très exigeantes qui s'imposent à tous. Elles imposent un consentement éclairé qu'il est impossible de mettre en place quand on est seul et hors d'un protocole de recherche avec autorisation d'un

comité de protection des personnes et assurance spécifique. L'utilisation du misoprostol dans le déclenchement de l'accouchement normal à terme en est un exemple. Un essai important, contrôlé, multicentrique et randomisé, est en cours en France pour répondre à la question de savoir s'il y a plus de complications dans le déclenchement à terme avec cette molécule qu'avec d'autres molécules autorisées, elles, dans cette indication. Les femmes signent un consentement éclairé et peuvent le cas échéant refuser d'être incluses dans l'essai thérapeutique. La convergence dans la littérature de ce type de travaux donne au total une idée réelle du risque comparé aux autres produits et évite d'avoir à faire des « évaluations au doigt mouillé » qui relèvent plus de la croyance que de la véritable médecine. Même quand elles sont faites par des autorités sanitaires en panique...

Après le scandale du Médiator[®], le gouvernement a réagi et a fait voter une loi fin 2011. Désormais, dès qu'une prescription hors AMM apparaîtra conforme aux évolutions des connaissances médicales, l'ANSM édictera une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) qui légitimera les pratiques des médecins de villeⁱ [2]. Par ailleurs, les médecins doivent désormais mentionner sur leur ordonnance une prescription « hors AMM » à titre d'information et de transparence à l'égard des patientsⁱⁱ. L'avantage de ce dispositif, c'est de faire d'une pierre deux coups. Il encadre la prescription hors AMM et il encourage le développement de nouvelles utilisations pour des médicaments déjà commercialisés et permet une surveillance en termes de bénéfice/risque en vue de nouvelles indications.

Ce dispositif pourrait avoir une limite : une fois temporairement autorisé, il pourrait être difficile de stopper la prescription d'un médicament dans une indication donnée si une extension d'AMM n'est

ⁱ Depuis mai 2012, l'ANSM a la possibilité d'encadrer des prescriptions non conformes à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance. Dans ce contexte, l'ANSM élabore des recommandations temporaires d'utilisation (RTU). Les RTU ont pour objectif de sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Il s'agit d'une mesure temporaire ne pouvant excéder 3 ans.

ⁱⁱ Dans le cadre de la RTU, le prescripteur doit informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, et porter sur l'ordonnance la mention « Prescription hors AMM » et collecter et transmettre les données de suivi de son patient au laboratoire concerné, selon les modalités prévues dans le protocole de suivi annexé à la RTU. Cette collecte est un élément clé du médicament en dehors du cadre de l'AMM.

pas obtenue selon les démarches habituelles après les 3 ans de durée de la RTU. Inversement en cas de rapport bénéfice/risque se révélant non favorable au cours du suivi, une RTU peut à tout moment être interrompue.

On ne peut donc prescrire hors AMM que dans des sentiers battus sur des pathologies où la collectivité scientifique médicale s'est largement prononcée. Ce qui met à l'abri, au cours d'une éventuelle expertise, d'avoir à rendre des comptes sur cette prescription. Chacun d'entre nous est responsable en dernière analyse du sort de son patient. On peut se tromper dans une évaluation, dans un diagnostic ou dans un risque. Cela fait partie du métier et les seuls qui ne se trompent jamais sont ceux qui ne font jamais rien et... ceux qui nous jugent. Les experts, qui doivent être idéalement en activité cela va sans dire, doivent se poser la question de la logique médicale de la prise en charge ; et chaque médecin doit être capable d'expliquer son raisonnement et de justifier son traitement. Et si demain on reprochait aux médecins de parfois se tromper, cela voudrait dire qu'ils ne doivent plus exercer. Le pessimisme exagéré n'est pas de mise : tout le monde va rester raisonnable. On a trop besoin de nous...

Bibliographie

- [1] Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med* 2012; 367:1279-1281.
- [2] Principes généraux et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre des RTU par l'ANSM. *Temporary recommendation for use (RTUs) principles and information on the methods used by the ANSM.* May 2011;117(5):1105-1113.

Analyse de l'évènement « rupture utérine » : valeur de la symptomatologie en cours de travail après une césarienne antérieure

F. PIERRE *, D. DESSEAUVÉ, M. BONIFAZI, J. LATHÉLIZE
(Poitiers)

Résumé

Objectifs - Faire le point sur les données de la littérature concernant la symptomatologie significativement liée à la rupture utérine lors d'une acceptation d'accouchement par voie basse après césarienne.

Matériel et méthodes - Nous avons repris la littérature, incluant les principales recommandations pour la pratique clinique sur le sujet et les études sur lesquelles elles se basent.

Résultats - Les signes évoqués comme éventuellement annonciateurs d'une situation de rupture utérine sur utérus cicatriciel sont principalement : saignements vaginaux ; douleur utérine anormale ; anomalie de la contraction utérine objectivée à l'aide d'un capteur de tocométrie interne ; et anomalies du rythme cardiaque fœtal. Si certaines recommandations et publications évoquent un lien entre anomalies du rythme cardiaque fœtal et rupture utérine, elles ne les caractérisent pas, ne les situent pas dans le temps par rapport à la rupture utérine, et soulignent leur faible valeur diagnostique, sauf pour la bradycardie.

CHU de Poitiers et université de Poitiers - Service de gynécologie-obstétrique - 2 rue de la Milétrie - 86000 Poitiers

* Correspondance : f.pierre@chu-poitiers.fr

Conclusion - Dans le cadre du travail sur utérus cicatriciel, si le diagnostic de rupture utérine est significativement associé à la bradycardie fœtale, encore plus si elle est contemporaine de saignements vaginaux et/ou douleurs abdominales, les autres types d'anomalies du rythme cardiaque fœtal qui permettraient d'anticiper cet événement n'ont pas, pour l'instant, fait la preuve de leur caractère pertinent. Cela rend l'évaluation expertale difficile dans ce contexte.

Mots clés : rupture utérine, tentative de voie basse, utérus cicatriciel, césarienne antérieure, anomalies du rythme cardiaque fœtal

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

INTRODUCTION

L'accroissement du nombre de naissances par césarienne expose les obstétriciens à une gestion fréquente des accouchements sur utérus cicatriciel. Ce mode d'accouchement représente entre 15 % des naissances dans les pays d'Europe du nord [1] et jusqu'à 1 naissance sur 3 (32,9 %) aux États-Unis [2]. Les sociétés savantes autorisent et encouragent, dans certaines conditions, la réalisation d'un accouchement par voie basse après césarienne [3-7]. Bien que cette pratique diminue la morbidité liée à la réalisation de césariennes itératives, elle expose au risque de rupture utérine (RU) dont le taux est estimé à 0,47 % des tentatives de voie basse sur utérus cicatriciel [8]. L'absence de signe clinique prédictif spécifique et la survenue brutale de cette complication sont généralement à l'origine d'un diagnostic tardif responsable d'une morbi-mortalité maternelle et fœtale importante [8-13].

Dans ce chapitre, nous nous concentrerons sur l'analyse des signes évoquant la rupture utérine au cours du travail, et nous n'aborderons pas les critères d'acceptation de la voie vaginale, ni les données concernant l'information des patientes, qui sont largement développées dans les différentes recommandations, et encore récemment dans les recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) sur l'utérus cicatriciel [6].

I. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons effectué une recherche informatisée de l'ensemble des études cliniques, revues systématiques, méta-analyses, études contrôlées et grandes études non contrôlées publiées sur le sujet, et rédigées en anglais et en français. Cette recherche a été complétée par une recherche manuelle dans les références des articles sélectionnés.

Les mots clés utilisés sont cités dans le résumé ci-dessus.

Enfin, les recommandations émises par les sociétés savantes et institutions suivantes ont été consultées : Haute Autorité de santé (HAS) www.has-sante.fr/publications ; Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) www.cngof.org ; *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) www.nice.org.uk ; *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* 2007 (RCOG) www.rcog.org.uk ; *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2010 (ACOG) www.acog.org ; *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* 2005 (SOGC) www.sogc.org.

II. RÉSULTATS

II.1. Les signes annonciateurs et/ou évocateurs du diagnostic de rupture utérine

Les symptômes per-partum évoqués dans la littérature comme éventuellement annonciateurs d'une situation de rupture utérine sur utérus cicatriciel sont principalement : saignements vaginaux ; douleur utérine anormale ; anomalie de la contraction utérine objectivée à l'aide d'un capteur de tocométrie interne ; anomalies du rythme

cardiaque fœtal (RCF). Ils sont reportés et analysés d'après le dossier, souvent sur le partogramme et/ou la bande d'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF).

Dans les plus récentes recommandations du CNGOF [6], on peut lire : « *Les signes évocateurs de rupture utérine les plus fréquemment rapportés sont les anomalies du rythme cardiaque fœtal associées ou non à une douleur pelvienne, d'apparition brutale et secondaire (NP4). Mais ils ont une faible valeur diagnostique (NP3). Les capteurs de pression intra-utérine ne permettent pas d'anticiper le diagnostic de rupture utérine (NP3)* ». Dans le chapitre concernant le diagnostic de la rupture [14], il est précisé que sa survenue est brutale et que les marqueurs prédictifs sont souvent pris en défaut [15-17], qu'il n'y a pas de tableau clinique pathognomonique ni de signes cliniques précurseurs, que les manifestations cliniques sont variables, et que la triade classique associant douleur sus-pubienne continue, diminution de l'intensité des contractions utérines et métrorragies est souvent prise en défaut. Soulignons que l'une des références bibliographiques ne concerne que l'élaboration d'un score prédictif basé sur des données antepartum, et ne concernera pas notre propos [16]. Dans ce chapitre ayant directement guidé les recommandations du CNGOF, il est précisé que le diagnostic est évoqué en cours de travail devant un faisceau d'arguments qui associe de façon variable :

- anomalies sévères et brutales du rythme cardiaque fœtal (RCF) dans 55 à 87 % des ruptures utérines [11, 18, 19], qui surviendraient indépendamment des modifications de l'activité utérine [3, 4] ;
- douleurs abdominales ou sus-pubiennes d'apparition secondaire, notamment persistantes entre les contractions utérines ou résistantes au protocole d'analgésie habituelle, qui doivent alerter ; et ces douleurs seraient retrouvées dans 50 à 70 % des cas [11, 19] ;
- hémorragie génitale, même intermittente dans un tiers des cas [11, 19] ;
- hématurie macroscopique, peu fréquente [19] ;
- modification de la dynamique utérine, signe classique, mais qui peut être discordant ;
- le reste des signes cités étant postérieurs à la rupture utérine : non-perception de la présentation ; instabilité hémodynamique ;
- toutes ces constatations étant majoritairement issues de relevés épidémiologiques.

Enfin, détaillons les résultats d'une étude récente et d'ampleur comparant 200 ruptures utérines à 600 accouchements chez des patientes ayant eu une césarienne antérieure, qui est fréquemment citée dans ces recommandations. Sur les seules 159 ruptures utérines (utérus cicatriciels et non cicatriciels confondus, en travail ou non) pour

lesquelles l'auteur dispose des informations sur la symptomatologie : 118 anomalies du RCF (ARCF) (76 %) ; 76 douleurs abdominales (49 %) ; 45 saignements vaginaux (29 %) ; 21 anomalies de la contraction utérine (13 %) ; 10 troubles hémodynamiques (6 %) ; 4 hématuries (3 %) ; et 21 symptômes divers, comme tachycardie, douleur scapulaire, hémopéritoine (13 %) [19]. Les ARCF les plus fréquentes étaient les bradycardies, les autres symptômes étant chez 97 femmes (62 %) une association de symptômes comme douleurs abdominales et ARCF chez 28 femmes. Si l'on se limite à notre propos, la difficulté de lecture de cet article réside dans le fait que les symptômes sont décrits pour les 159 ruptures utérines colligées, que l'utérus soit cicatriciel ou non, et que la patiente soit en travail ou césarisée en dehors du travail, sans que l'on puisse connaître les symptômes survenus uniquement sur les utérus cicatriciels en travail.

Dans les dernières recommandations anglaises [4], un enregistrement permanent du RCF est recommandé. Par contre, l'utilisation systématique d'un cathéter de tocométrie interne n'est pas recommandée, puisqu'elle ne permet pas le diagnostic précoce de la rupture utérine plus aisément que l'association de l'ERCF à la clinique. Il y est rappelé qu'aucun signe clinique isolé n'est pathognomonique de la rupture utérine, même si la présence de l'un d'entre eux soulève des questions sur son éventualité. Les signes cliniques retenus sont : un ERCF anormal ; une douleur utérine intense, particulièrement si elle persiste entre les contractions utérines ; une douleur thoracique ou scapulaire, une oppression respiratoire ; l'installation brutale d'une douleur au niveau de la cicatrice utérine ; un saignement vaginal anormal ou une hématurie ; l'arrêt d'une dynamique utérine efficace ; une tachycardie, une hypotension, ou un collapsus maternel ; et la perte de la présentation initialement perçue (les derniers signes étant plutôt secondaires à une rupture utérine souvent complète). Dans une récente méta-analyse qui apparaît être une base de ces recommandations [8], il est écrit : « *Abnormalities in fetal heart rate were the most common sign of rupture, occurring in 55-87% of uterine rupture events. Other signs reported were vaginal bleeding, pain, and disturbances of uterine contractions* ».

Dans les recommandations canadiennes (SOGC) [5], il est écrit : « *L'obtention d'un tracé cardiaque fœtal non rassurant constitue le signe avant-coureur de rupture utérine le plus fiable* », en citant comme référence les recommandations américaines ; puis « *Un tel tracé peut apparaître de façon soudaine et ne pas être lié aux contractions* », pour aboutir à la seule recommandation d'un ERCF continu lors de l'entrée en travail sur utérus cicatriciel.

Dans les recommandations américaines (ACOG) [3], revalidées en 2013, il est écrit :

- tout d’abord, dans le chapitre concernant l’analgésie péridurale, que celle-ci ne masquera pas les symptômes de la rupture utérine, en particulier pour les plus fréquents qui sont les ARCF, en se référant à 2 publications [20, 21] ;
- puis dans un chapitre concernant les modalités de surveillance en cours de travail : l’intérêt d’un enregistrement continu du RCF ; l’absence d’intérêt de la tocométrie interne pour repérer des signes prémonitoires ou précoces de rupture utérine ; l’absence de prévisibilité de la rupture utérine, son caractère brutal et parfois dramatique (« *Uterine rupture is often sudden and may be catastrophic, and accurate antenatal predictors of uterine rupture do not exist* » [15, 17]), tout en évoquant les signes évocateurs de rupture utérine que sont la bradycardie foetale, l’hypercincésie utérine, les saignements, ou l’apparition d’une douleur utérine (intégralement : « *Acute signs and symptoms of uterine rupture are variable and may include fetal bradycardia, increased uterine contractions, vaginal bleeding, loss of fetal station, or new onset of intense uterine pain* » [10, 21, 22]. « *However, the most common sign associated with uterine rupture is fetal heart rate abnormality, which has been associated with up to 70% of cases of uterine ruptures. This supports the recommendation of continuous fetal heart rate monitoring in labor* » [9, 10, 22]). Ce qui aboutit donc à la recommandation de pratiquer un ERCF lors de l’acceptation de l’entrée en travail sur utérus cicatriciel, sans pour autant être précis sur son apport exact en dehors de la bradycardie fœtale.

À la lecture des recommandations disponibles sur la rupture utérine, il n’y a pas de signe pathognomonique de la rupture utérine : l’anomalie la plus fréquemment observée reste la bradycardie terminale, survenant de façon brutale et tardive, qui impose une césarienne en extrême urgence, avec un risque de morbidité néonatale accentué. Les autres symptômes sont, par ordre décroissant, les saignements vaginaux, la douleur abdomino-pelvienne, et les anomalies de la contraction utérine [18], manifestations tardives d’une rupture utérine effective, engageant le pronostic vital de la mère et de l’enfant. Si l’on fait abstraction de la connaissance de l’issue de l’accouchement, et que l’on raisonne en prospectif, aucun de ces critères n’a isolément de valeur formelle, et c’est surtout leur association qui prend une signification plus fortement évocatrice. La gravité de cette complication incite à identifier des symptômes précoces qui permettraient d’anticiper le moment de la rupture.

II.2. Le cas particulier des anomalies du rythme cardiaque fœtal

Des ARCF à type de ralentissements tardifs ou variables précédant la rupture utérine ont été observées sans lien significatif dans 55 à 87 % des cas [9, 10, 19, 21, 23-25]. Il s'agit le plus souvent de décélérations variables sévères de survenue brutale ou d'une bradycardie fœtale [14, 26]. Mais qu'en est-il de l'interprétation dans ce contexte des ARCF d'installation progressive, durables, voire suspectes d'hypoxie ?

Les derniers textes des principales institutions émettrices de recommandations de bonnes pratiques sur l'accouchement chez une patiente antérieurement césarisée, et qui abordent les ARCF de façon plus détaillée dans leurs argumentaires sont les suivantes.

En France, le texte court des très récentes recommandations du CNGOF publiées en 2012 [6] dans lequel il est dit : « *Les signes évocateurs de rupture utérine les plus fréquemment rapportés sont les anomalies du rythme cardiaque fœtal associées ou non à une douleur pelvienne...* », phrase qui d'ailleurs se termine par « *...d'apparition brutale et secondaire (NP4)* ». Les ARCF concernées ne sont pas décrites. La lecture de l'argumentaire complet de ces récentes recommandations françaises [14] permet de lire : « *Il s'agit le plus souvent de décélérations variables sévères de survenue brutale ou d'une bradycardie fœtale (NP3)* » [26] ; « *L'association anomalies du RCF et douleur abdomino-pelvienne est également évocatrice du diagnostic (NP3)* » [11]. Enfin, « *Aucune étude n'a spécifiquement étudié si les anomalies du RCF étaient prédictives de mortalité ou d'une morbidité sévère en lien avec la rupture utérine* », et « *On peut cependant imaginer qu'en cas d'anomalies sévères du RCF, le délai de prise en charge est un facteur aggravant du pronostic pédiatrique* », la succession des deux phrases, suivie du terme « *imaginer* » souligne bien les grandes incertitudes sur le sujet.

En Angleterre, les plus récentes recommandations du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* concernant ce sujet, publiées en 2007 [4], citaient notamment les ARCF pour le diagnostic précoce de la rupture utérine. Si l'on se reporte à la version courte de ces recommandations, il y est effectivement dit qu'un rythme cardiaque fœtal anormal est présent et associé à la rupture utérine dans plus de 50 % des cas, cependant sans préciser le type d'anomalies que l'on doit prendre en compte (« *An abnormal cardiotocograph (CTG) is the most consistent finding in uterine rupture and is present in 55-87% of these events*») [8], avec pour unique référence bibliographique pour cette phrase un auteur ayant effectué une analyse exhaustive de la littérature [8]. Ce point est pourtant important quand l'on sait qu'il y a des anomalies

diverses du RCF dans plus d'un tiers des enregistrements en cours de travail, que l'utérus soit cicatriciel ou non... ! Lorsque le lecteur prend la peine de parcourir l'intégralité des données analysées, des résultats et de la discussion de cette méta-analyse, il peut lire dans le chapitre « *Predictors of major morbidity from rupture* » : « *No properly designed studies have directly evaluated whether fetal heart rate signs predict -or whether acting on them prevents- mortality and major morbidity related to uterine ruptures. Two case series that examined whether delays in delivery after fetal bradycardia were associated with infant morbidity had conflicting results* » [9, 25]. « *Leung et al. found that fetal heart rate disturbances occurred in 91/99 uterine ruptures (92%), with 56 having prolonged deceleration only* » [9]. « *A more recent case series of 23 uterine ruptures included four cases of brain injury or death. The authors found no relation between outcome and interval between onset of fetal heart rate deceleration to delivery* » [25]. Enfin, dans la discussion, il est précisé que : « *The relation between fetal heart rate disturbances and uterine rupture is unclear. Studies examining the relation between duration of fetal heart rate disturbance, particularly prolonged bradycardia and adverse perinatal outcomes, report conflicting results. Because the definition of uterine rupture often includes uterine ruptures that are discovered when a caesarean section is done because of fetal heart rate disturbances, it is impossible to determine the accuracy of fetal heart rate as a premonitory sign* ». Et aucune autre partie de l'article n'évoque de relation avérée et significative entre des anomalies du rythme cardiaque foetal autres que le ralentissement prolongé de quelques minutes (ou bradycardie foetale), anomalie du rythme cardiaque foetal qui ne survient qu'au moment où la césarienne doit être effectuée en urgence.

Aux États-Unis, les recommandations du Collège américain des gynécologues obstétriciens ont été publiées en 2010 [3] mais revalidées en 2013. Si l'on analyse, au sein des 138 références bibliographiques de ces recommandations, les publications citées concernant ces anomalies et leur interprétation :

- dans une étude observationnelle rétrospective, 78 tracés de RCF analysés avant la rupture utérine ont montré 55 cas de bradycardie qui était précédée de ralentissements tardifs ou variables sévères dans 42 % des cas [9]. Cette étude apporte une observation des RCF qui précèdent une rupture utérine, et ceux-ci ne sont pas comparés aux RCF que l'on peut observer en cas d'utérus cicatriciel, c'est-à-dire que l'on ne connaît pas les constatations faites sur les RCF des 9 660 accouchements par voie basse effectués parmi les 16 476 utérus cicatriciels observés sur une période de 10 ans. L'auteur conclut dans son article que

- lors de l'installation d'une bradycardie précédant une rupture utérine, le pronostic néonatal est amélioré par la promptitude de la césarienne. Remarquons que cette conclusion est en fait applicable à toutes les bradycardies persistantes en dehors du contexte d'utérus cicatriciel et de rupture utérine, mais que l'étude n'apporte finalement aucune information précise sur la signification à donner aux autres ARCF constatées ;
- une étude rétrospective s'est intéressée à 21 cas de ruptures utérines survenues au sein d'un établissement hospitalo-universitaire sur une période de 23 ans : 38 027 naissances ; 3 319 utérus cicatriciels (8,7 %) ; 2 033 acceptations d'entrée en travail (61,3 %) ; avec un taux de succès de 65,3 % et un taux de ruptures utérines de 0,06 % [10]. La rupture utérine a été suspectée avant la naissance chez 16/21 patientes devant l'association d'ARCF et/ou douleurs abdominales, et/ou saignements vaginaux, et/ou troubles hémodynamiques. L'auteur s'est intéressé aux ARCF, mais si l'on analyse en détail ces 21 cas, il n'y en a que 14/21 qui surviennent effectivement chez une patiente ayant une césarienne antérieure, après avoir exclu 4 patientes sans antécédent de césarienne (dont 3 antécédents de curetage). Sur ces 14 patientes, les ERCF n'étaient contributifs que pour 11/14 patientes, après avoir éliminé 2 cas où l'ARCF n'est pas précisée, dont un sur anomalie fœtale létale, ainsi qu'un cas où l'ERCF n'est pas connu. Les ARCF analysées sur les 11 cas exploitables pour éclairer notre propos sont : une bradycardie d'emblée en l'absence d'autres ARCF pour 4/11 ; des ralentissements profonds et tardifs ou variables pour 4/11 (36 %), sans que l'on connaisse la chronologie de survenue par rapport à la rupture utérine, ni la fréquence de ces anomalies sur les 2 033 acceptations d'entrée en travail chez les patientes ayant un antécédent de césarienne ; enfin, une absence d'ARCF pour 3/11 patientes ;
 - une étude constatait, parmi 29 patientes ayant eu une rupture utérine complète (14 patientes) ou incomplète (15 patientes), 50 % d'ERCF anormaux, parfois associés à une douleur brutale et/ou un saignement vaginal, sans toutefois pouvoir préciser le type d'ARCF (!) [20] ;
 - une étude cas-témoins confrontait les RCF de 36 cas de rupture utérine à ceux de 100 témoins ayant accouché par voie basse après césarienne. La seule anomalie significativement associée à la rupture utérine était la bradycardie [21] ;
 - quant à d'autres études citées, elles n'abordent pas les ARCF en cours de travail sur utérus cicatriciel [15, 17, 22].

À l'issue de l'analyse des recommandations et des données sur lesquelles elles se basent, il apparaît clairement que des conclusions hâtives sur ce sujet auraient une incidence forte et inéquitable sur l'interprétation qui pourrait en être faite en termes d'incidence en responsabilité médicale, pour une pathologie qui, rappelons-le, a fait l'objet de 136 déclarations à Gynerisq entre 2009 et mars 2012 [27]. Ce constat brut confronté à quelques phrases laconiques, sans analyse détaillée des textes complets et références qui y sont citées, serait réducteur. En effet, certaines publications font penser qu'un antécédent de césarienne expose à plus de risques de mort foetale *in utero*, de retard de croissance intra-utérin, d'hypoxie néonatale [28], mais peu d'études ont tenté d'appréhender le RCF, et ses éventuelles particularités, dans le contexte du travail sur utérus cicatriciel. Se basant sur ces quelques données éparses ne permettant pas d'appréhender les particularités du RCF en cours de travail sur utérus cicatriciel, certains auteurs et/ou experts émettent des opinions et prennent position sans étude ni référence bibliographique à l'appui [29, 30], alors que les auteurs ayant tenté d'étudier le sujet en ont une analyse plus critique.

Devant de telles discordances d'appréciation et pour apporter tout l'éclairage nécessaire à la compréhension de la place que l'on peut donner aux ARCF dans le cadre de la rupture utérine, il nous a semblé important d'analyser dans le détail l'ensemble de la littérature, y compris celle qui n'est pas citée dans les recommandations professionnelles ou articles sur le sujet, ou trop récente pour l'être :

- dans une étude rétrospective sur 36 117 accouchements dans laquelle les auteurs se sont intéressés à l'ERCF des 2 heures précédant la rupture utérine [24], seulement 11 cas de ruptures utérines ont été retrouvés, soit une incidence de 0,003 % très en dessous de ce qui est attendu habituellement (0,07 % en population selon Guise [18]). Dans cette population probablement très sélectionnée, des ralentissements tardifs et une bradycardie étaient observés dans respectivement 87,5 % et 50 % des cas. Tous les cas de bradycardie faisaient suite à des ralentissements tardifs. Bien que cette étude porte sur un faible effectif de patientes, c'est une des premières études qui souligne que des ARCF autres que la bradycardie pourraient survenir de façon précoce et représenter un signe d'alerte de rupture utérine, sans toutefois pouvoir en faire la démonstration du fait de la faible prévalence de l'évènement dans cette très courte série, de l'absence de précisions chronologiques sur la survenue des ARCF dans cette période de 2 heures ni sur d'éventuels autres symptômes associés, et de la méconnaissance des RCF de

- l'ensemble des autres tentatives d'accouchement par voie basse sur utérus cicatriciels ;
- dans une série de 23 ruptures utérines complètes survenues au sein d'un établissement hospitalo-universitaire sur une période de 12 ans : 48 470 naissances ; 4 718 utérus cicatriciels (9,7 %) ; 2 233 acceptations d'entrée en travail (47,3 %) ; avec un taux de ruptures utérines complètes de 1 % [25]. Les ARCF évoquées par les auteurs, pour 20/23 patientes, comprenaient : une tachycardie pour 3 patientes ; des ralentissements tardifs (3 patientes), variables (3 patientes) ou prolongés (bradycardie pour 14 patientes). Notons que pour 6 patientes, d'autres symptômes étaient signalés (quatre avec douleurs abdomino-pelviennes, un avec saignement vaginal, un avec hématurie), sans que l'on sache à quelles ARCF ils étaient associés. Les patientes chez qui des ARCF autres qu'une bradycardie étaient retrouvées représentaient 26 % de la série si l'on s'intéresse aux ralentissements profonds et tardifs ou variables, ou 39 % si l'on inclut les tachycardies, sans que l'on connaisse la chronologie de survenue par rapport à la rupture utérine, ni la fréquence de ces anomalies sur les 2 233 acceptations d'entrée en travail chez les patientes ayant un antécédent de césarienne. À aucun moment les auteurs n'abordent l'interprétation des ARCF constatées. Ils précisent que les sages-femmes confrontées à un ralentissement doivent attendre quelques minutes avant d'être certaines qu'il s'agit d'une bradycardie, et concluent en l'absence de relation entre le moment de l'anomalie du RCF et l'issue néonatale ;
 - une étude cas-témoins comparant 50 cas de rupture utérine à 601 témoins, dans laquelle la bradycardie a été la seule anomalie significativement associée à la rupture utérine durant la première partie du travail. Au cours de la seconde partie du travail, seule la diminution de la variabilité du rythme de base était significativement liée à la rupture utérine. De plus, un défaut majeur de cette étude qui porte sur un large effectif de patientes est que les cas de ruptures utérines ont été comparés à des témoins ayant un utérus non cicatriciel (!) [23] ;
 - dans une série de 41 ruptures utérines complètes survenues au sein des établissements de la « Hospital Corporation of America » au cours de l'année 2006, incluant 226 325 naissances [26] : dans cet article, seulement 11/41 ruptures utérines concernaient une entrée en travail chez une patiente ayant subi une césarienne antérieure (absence de cicatrice utérine, cicatrices autres qu'une césarienne, plusieurs césariennes antérieures, ou absence d'entrée

en travail). De plus, le taux des patientes ayant un accouchement par voie basse sur cicatrice de césarienne antérieure ne serait que de 6,2 % d'après les auteurs, sans pouvoir retrouver dans l'article les nombres exacts d'utérus cicatriciels ni d'acceptations d'entrée en travail, ne permettant pas d'appréhender un taux de ruptures utérines pour valider la pertinence des données ; et la provenance des données issues d'une base informatique basée sur le codage ne permet pas de retrouver d'information sur l'ERCF et ses éventuelles anomalies (!) ;

- une méta-analyse concernant l'accouchement sur utérus cicatriciel dans laquelle l'analyse exhaustive et détaillée effectuée avait pour objectif de rechercher toute attitude ou prise en charge qui, dans ce contexte, pourrait réduire le risque d'issue défavorable en cas de rupture utérine [18]. Faisant référence à 2 études considérées comme pertinentes sur le sujet [9, 25], études détaillées ailleurs dans ce texte, l'auteur conclut qu'en dehors du fait que la littérature est insuffisante en ce qui concerne les signes prémonitoires de rupture utérine et le délai de réponse à ces signes, souvent du fait de résultats contradictoires et d'imprécisions (en particulier sur l'aspect du RCF au moment de la rupture, à l'entrée et en cours de travail, et le moment exact de survenue de ces ARCF), la bradycardie fœtale signe souvent la rupture utérine complète avec extériorisation fœtale associée à une issue périnatale péjorative, nécessitant une extraction d'extrême urgence (« code rouge ») ;
- enfin, une étude cas-témoins portait sur les résultats, d'avril 2009 à 2010, d'un relevé national d'évènements graves en obstétrique mené en Grande-Bretagne [19]. Parmi les 103 ruptures utérines sur utérus cicatriciel colligées, la bradycardie fœtale était l'ARCF la plus fréquente, sans préciser la nature ni la chronologie des 76 % d'ARCF relevées, et une association de symptômes était retrouvée dans 62 % des cas, avec les réserves exprimées dans le premier chapitre de cet article, et sans que l'analyse cas-témoins ne puisse faire ressortir de conclusion sur non pas des signes diagnostiques, mais annonceurs de rupture en cours de travail.

L'analyse de la bibliographie disponible concernant les ARCF au cours du travail sur utérus cicatriciel permet de constater que si la plupart des études rapportent la survenue d'anomalies du rythme cardiaque fœtal précédant la rupture utérine, l'anomalie significativement associée à la rupture utérine reste la bradycardie terminale survenant de façon brutale et tardive. Depuis bien longtemps, son

apparition impose une césarienne en extrême urgence, avec un risque de morbidité néonatale accentuée [31].

Dans l'état actuel des connaissances, il ne semble pas que les ARCF autres que la bradycardie aient fait la preuve de leur lien significatif avec la rupture utérine. D'autres ARCF font donc partie de signes possibles de la rupture utérine, mais lorsque l'on consulte dans le détail les argumentaires de ces recommandations nationales ou internationales et les articles qui y sont référencés, il s'agit plus des anomalies d'installation brutale et secondaire. Dans aucune des études, une analyse temporelle précise de la chronologie d'installation des ARCF n'est effectuée. Elles ne permettent donc pas de déterminer s'il existe un temps d'anticipation suffisant après l'observation de l'ARCF pour réaliser la césarienne avant la RU. Par ailleurs, la méthodologie employée dans l'analyse des RCF est rarement détaillée et aucune étude n'utilise une grille de lecture standardisée comme celle du CNGOF ou de la FIGO modifiée [32].

III. DISCUSSION

Aucune publication ne démontre clairement que la lecture et l'interprétation du RCF dans le contexte du travail après acceptation d'un accouchement par voie basse sur utérus cicatriciel répond à des règles de lecture et de conduite différentes de l'utérus non cicatriciel, bien sûr en l'absence de signes cliniques évocateurs associés [20].

Actuellement, les méthodes de deuxième ligne (gazométrie foetale par pH au scalp, par exemple) sont préconisées en cas de RCF suspect d'hypoxie par toutes les recommandations sur le sujet, et l'utérus cicatriciel n'est pas un motif d'exclusion [33-35], attitude qui n'a pas été dénoncée dans les dernières recommandations du CNGOF concernant l'accouchement sur utérus cicatriciel [6]. Si la survenue d'un RCF préterminal nécessite une extraction immédiate, celle d'un RCF classé anormal ou suspect d'hypoxie motive généralement la réalisation d'un pH au scalp.

Il est intéressant de se reporter à la lecture des recommandations du « *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* » de 2007 [4], la phrase suivant celle qu'il cite quelques lignes plus haut dans son rapport d'expertise est « *Continuous electronic fetal monitoring is generally used among women during planned VBAC and thus the estimates of risk of both lethal and non-lethal perinatal asphyxia associated with VBAC are in*

this context ». Cette phrase prouve bien que l'objectif principal de l'enregistrement permanent du RCF dans ce contexte d'accouchement par voie basse sur utérus cicatriciel est bien de dépister la survenue d'une hypoxie fœtale.

Il semble donc nécessaire de prendre la peine de détailler ce qui est préconisé sur ces techniques de deuxième ligne dans le contexte de l'utérus cicatriciel, alors qu'elles sont recommandées lorsque des ARCF suspectes d'hypoxie sont objectivées au cours du travail. Dans aucune des recommandations disponibles on ne retrouve de consignes particulières ou de contre-indications dans le contexte du travail sur utérus cicatriciel, comme on peut le constater parmi les extraits ci-dessous :

- dans les recommandations françaises, la pratique des examens de deuxième ligne (dont le pH au scalp) est fortement recommandée en cas d'ARCF, et l'utérus cicatriciel n'est pas évoqué comme situation particulière ou contre-indication, et ne fait donc pas a priori l'objet d'une exception dans cette bonne pratique [33] ;
- dans les recommandations anglaises reportées en fin de phrase, la gazométrie fœtale est recommandée en présence de toute ARCF, sauf la bradycardie de plus de 3 minutes, sans que l'utérus cicatriciel soit évoqué parmi les contre-indications d'une telle conduite : « *FBS (Fetal Blood Samples) should be advised in the presence of a pathological FHR (Fetal Heart Rate) trace, unless there is clear evidence of acute compromise: 1.12.12 Where assisted birth is contemplated because of an abnormal FHR pattern, in cases of suspected fetal acidosis FBS should be undertaken in the absence of technical difficulties or any contraindications; 1.12.13 Where there is clear evidence of acute fetal compromise (for example, prolonged deceleration greater than 3 minutes), FBS should not be undertaken and urgent preparations to expedite birth should be made* » [34].

L'utilisation de méthodes d'évaluation de deuxième intention est actuellement recommandée en cas d'apparition d'un RCF suspect d'hypoxie [25, 32, 36]. Ces recommandations ne font l'objet d'aucune précision sur la conduite à tenir en cas d'utérus cicatriciel, situation qui n'est jamais citée comme une contre-indication, ou ne fait pas l'objet d'une alerte pour temporiser l'utilisation de cette bonne pratique qu'est la recherche d'une hypoxie fœtale débutante par gazométrie fœtale lors de la constatation d'ARCF suspectes. Par contre, tous s'accordent, bien sûr, pour dire que la survenue d'une bradycardie fœtale est une contre-indication au recours aux techniques de deuxième ligne, et en particulier à la gazométrie fœtale, et doit mener à une extraction fœtale d'extrême urgence (ou « code rouge »).

La véritable question à laquelle on ne peut pas répondre objectivement dans la limite des données actuellement disponibles, mais qui mérite d'être éclairée, est : la réalisation de techniques de deuxième ligne serait-elle peu pertinente devant des anomalies du rythme cardiaque fœtal sur utérus cicatriciel, et doit-elle être remise en question dans ce contexte ? Pour un lecteur attentif, cette question pour l'instant sans réponse a d'ailleurs déjà été suggérée dans la lettre du rédacteur en chef de la revue accompagnant l'une des études citées [11].

CONCLUSION

Avec l'inflation des césariennes, en particulier chez les nullipares, la survenue d'une grossesse sur utérus cicatriciel concerne près d'une patiente enceinte sur cinq. En moyenne, et bien qu'il y ait des variantes selon les équipes, le taux d'acceptation de l'entrée en travail sur utérus porteur d'une cicatrice de césarienne segmentaire est aux alentours de 60 % dans les pays dits médicalisés [18].

Si le diagnostic de rupture utérine (souvent complète) est significativement associé à la bradycardie fœtale, encore plus si elle est contemporaine de saignements vaginaux et/ou douleurs abdominales, les autres types d'ARCF isolés qui permettraient d'anticiper cet évènement n'ont pas, pour l'instant, fait la preuve de leur caractère pertinent.

L'évaluation expertale objective et impartiale n'est pas simple dans ce contexte, du fait des variantes de pratiques d'un service et/ou d'un praticien à l'autre, allant de la proposition large d'une tentative d'accouchement par voie basse à la proposition d'une césarienne quasi systématique.

Bibliographie

- [1] Zeitlin J, Mohangoo A, Delnord M. European Perinatal Health. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. Rapport projet EURO-PERISTAT 2013:252 ; disponible sur: <http://www.europeristat.com>.
- [2] Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ *et al*. Births: final data for 2009. Natl Vital Stat Rep 2011;60:1-70.
- [3] ACOG. Vaginal birth after previous cesarean delivery (Practice Bulletin n° 115). Obstet Gynecol 2010;116(2 Pt 1):450-63.
- [4] RCOG. Birth after previous Cesarean birth. Green-top guideline 2007;45:17 (disponible sur: <http://www.rcog.org.uk>).
- [5] Martel MJ, MacKinnon CJ, SOGC. Directive clinique sur l'accouchement vaginal chez les patientes ayant subi une césarienne. J Obstet Gynaecol Can 2005;27:164-88.
- [6] Sentilhes L, Vayssière C, Beucher G, Deneux-Tharaux C, Deruelle P, Diemunsch P, Gallot D, Haumonté JB, Heilmann S, Kayem G, Lopez E, Parant O, Schmitz T, Sellier Y, Rozenberg P, d'Ercole C. Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170:25-32.
- [7] HAS. Indications de la césarienne programmée à terme. Recommandation de bonne pratique. Haute Autorité de santé, janvier 2012 (disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/indications_cesarienne_programmee_-_argumentaire.pdf).
- [8] Guise JM, McDonagh MS, Osterweil P, Nygren P, Chan BK, Helfand M. Systematic review of the incidence and consequences of uterine rupture in women with previous caesarean section. BMJ 2004;329:19-25.
- [9] Leung AS, Leung EK, Paul RH. Uterine rupture after previous cesarean delivery: maternal and fetal consequences. Am J Obstet Gynecol 1993;169:945-50.
- [10] Yap OW, Kim ES, Laros RK Jr. Maternal and neonatal outcomes after uterine rupture in labor. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1576-81.
- [11] Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JJ, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Uterine rupture in The Netherlands: a nationwide population-based cohort study. BJOG 2009; 116:1069-78.
- [12] Kwee A, Bots ML, Visser GH, Bruinse HW. Uterine rupture and its complications in the Netherlands: a prospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;128:257-61.
- [13] Al-Zirqi I, Stray-Pedersen B, Forsen L, Vangen S. Uterine rupture after previous caesarean section. BJOG 2010;117:809-20.
- [14] Parant O. Rupture utérine : prédiction, diagnostic et prise en charge. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2012;41:803-16.
- [15] Macones GA, Cahill AG, Stamilio DM, Odibo A, Peipert J, Stevens EJ. Can uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery be predicted? Am J Obstet Gynecol 2006;195:1148-52.
- [16] Smith GC, White IR, Pell JP, Dobbie R. Predicting cesarean section and uterine rupture among women attempting vaginal birth after prior cesarean section. Plos Med 2005;2:e252.
- [17] Grobman WA, Lai Y, Landon MB, Spong CY, Leveno KJ, Rouse DJ, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Can a prediction model for vaginal birth after cesarean also predict the probability of morbidity related to a trial of labor? Am J Obstet Gynecol 2009;200: 56.e1-6.
- [18] Guise JM, Eden K, Emeis C, Denman MA, Marshall N, Fu RR, Janik R, Nygren P, Walker M, McDonagh M. Vaginal birth after cesarean: new insights. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2010;191:1-397.
- [19] Fitzpatrick KE, Kurinczuk JJ, Alfirevic Z, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Uterine rupture by intended mode of delivery in the UK: a national case-control study. PLoS Med 2012; 9:e1001184.
- [20] Kieser KE, Baskett TF. A 10-year population-based study of uterine rupture. Obstet Gynecol 2002;100:749-53.

- [21] Ridgeway JJ, Weyrich DL, Benedetti TJ. Fetal heart rate changes associated with uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2004;103:506-12.
- [22] Leung AS, Farmer RM, Leung EK, Medearis AL, Paul RH. Risk factors associated with uterine rupture during trial of labor after cesarean delivery: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1358-63.
- [23] Sheiner E, Levy A, Ofir K, Hadar A, Shoham-Vardi I, Hallak M *et al.* Changes in fetal heart rate and uterine patterns associated with uterine rupture. *J Reprod Med* 2004;49:373-8.
- [24] Ayres AW, Johnson TR, Hayashi R. Characteristics of fetal heart rate tracings prior to uterine rupture. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:235-40.
- [25] Bujold E, Gauthier RJ. Neonatal morbidity associated with uterine rupture: what are the risk factors? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:311-4.
- [26] Porreco RP, Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Meyers JA. The changing specter of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:269.e1-4.
- [27] Fiche Gynerisq Attitude. Ruptures utérines (disponible sur : http://www.gynerisq.fr/Portals/0/FICHE_GYNERISQ_Attitude_RUPT_URE_UTERINE.pdf).
- [28] Maisoneuve E, Audibert F, Guilbaud L, Lathelize J, Jousse M, Pierre F, Fraser W, Carbonne B. Risk factors for severe neonatal acidosis? *Obstet Gynecol* 2011;110:818-23.
- [29] Poulain P, Seconda S. Prise en charge de l'accouchement des patientes ayant un antécédent de césarienne. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:48-57.
- [30] Phelan JP, Korst LM, Martin GI. Causation - fetal brain injury and uterine rupture. *Clin Perinatol* 2007;34:409-38.
- [31] Williams KP, Galerneau F. Fetal heart rate parameters predictive of neonatal outcome in the presence of a prolonged deceleration. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 1):951-4.
- [32] Amer-Wahlin I, Arulkumaran S, Hagberg H, Marsal K, Visser GH. Fetal electrocardiogram: ST waveform analysis in intrapartum surveillance. *BJOG* 2007;114:1191-3.
- [33] CNGOF, « Modalités de surveillance foetale pendant le travail », décembre 2007. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37S:S7-S100.
- [34] NHS-NICE. Intra-partum Care. Care of healthy women and their babies during childbirth, NICE Clinical Guideline n° 55, septembre 2007 (disponible sur: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPCNICEGuidance.pdf>).
- [35] SOGC. Surveillance du bien-être foetal : directives consensus d'antepartum et intrapartum. *JOGC* 2007;29(4):S44-48.
- [36] International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Guidelines for the use of fetal monitoring. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:159-67.

Normalisation et reconnaissance des compétences expertales

S. LOISEL *
(Maisons-Alfort)

Résumé

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) met en œuvre un dispositif très formalisé pour le recrutement de ses experts dans le but d'optimiser la maîtrise des compétences et de l'indépendance nécessaires à l'expertise dans le domaine des risques sanitaires. Le présent article décrit l'organisation déclinée pour la nomination des experts de comités d'experts spécialisés, sur lesquels l'Agence s'appuie pour la réalisation de ses missions.

Mots clés : charte de l'expertise sanitaire, compétence, critères d'évaluation, évaluation par les pairs, évaluation des risques sanitaires, expert, indépendance, pluridisciplinarité, recrutement des experts

Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Délégation à la qualité - 27-31 avenue du Général Leclerc - 94701 Maisons-Alfort cedex

Correspondance : sylvie.loisel@anses.fr

* Responsable qualité de la direction de l'évaluation des risques de l'Anses

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur n'a aucun lien d'intérêt financier avec le thème de la communication.

INTRODUCTION

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) traite les questions des risques sanitaires en santé humaine, animale et végétale et appréhende ainsi de manière globale les expositions auxquelles l'homme est soumis via l'alimentation, l'environnement et le travail. Elle est née le 1^{er} juillet 2010 de la fusion de deux agences sanitaires : l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET). Établissement public à caractère administratif, l'Agence est placée sous la tutelle des ministères chargés de la santé, de l'agriculture, de l'environnement, du travail et de la consommation. Elle a deux grandes missions dans son domaine de compétence : d'une part l'expertise publique, d'autre part la fonction de référence pour les analyses et essais pratiqués par les laboratoires officiels.

Après avoir rappelé le contexte dans lequel sont réalisées les activités d'expertise, le présent article exposera les modalités de recrutement des experts sur lesquelles s'appuie l'Anses.

I. PRINCIPES FONDATEURS DE L'EXPERTISE RÉALISÉE PAR L'ANSES

L'expertise réalisée par l'Anses concerne le domaine des risques sanitaires pour l'homme liés à l'alimentation, l'environnement ou le travail, celui de l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments, celui du bien-être et de la santé des

animaux et celui de la santé des végétaux. Elle mène à l'émission d'avis et de recommandations, publiés notamment *via* le site internet¹ (www.anses.fr), afin d'éclairer la décision publique en matière de maîtrise des risques.

L'Agence peut être saisie par les ministères et aussi par les autres établissements publics de l'État et les instances suivantes, représentées dans son conseil d'administration : associations agréées dans le domaine de l'environnement, de la santé, de la défense des consommateurs, associations d'aide aux victimes du travail ou de maladies professionnelles, organisations syndicales et organisations professionnelles ou interprofessionnelles. Par ailleurs, la loi lui a conféré le pouvoir de s'autosaisir.

Afin de mener à bien cette mission, l'Anses mobilise d'une part un réseau² de 30 organismes français compétents dans son champ, élargi au niveau international (EFSA (*European Food and Safety Agency*/Autorité européenne de santé des aliments), ECHA (*European Chemicals Agency*/Agence européenne des produits chimiques), OMS (Organisation mondiale de la santé), OCDE (Organisation de coopération et de développement économique)...), d'autre part un ensemble de collectifs d'experts, chacun d'entre eux nommés *intuitu personae*.

D'une manière générale, l'organisation permettant l'instruction des expertises est basée sur la norme NF X 50-110 « qualité - prescriptions générales de compétence pour une expertise » avec pour objectif de garantir la mise en œuvre des principes de compétence et d'excellence scientifique, d'impartialité, de pluralité et de contradictoire, de transparence et d'ouverture, tout en assurant la traçabilité.

Les expertises dans le domaine de l'évaluation des risques sanitaires sont menées avec l'appui d'un collectif d'experts et ce afin de permettre la confrontation de compétences diversifiées et complémentaires, de limiter les subjectivités individuelles, voire de gommer d'éventuels intérêts personnels tout en prenant en compte les positions divergentes.

Ainsi l'article L. 1313-6 du code de la santé publique prévoit que l'Agence crée les comités d'experts spécialisés (CES) nécessaires à ses missions. Il existe actuellement une vingtaine de CES, créés par domaine (nutrition humaine, eau, agents physiques, substances...).

Pour certaines thématiques particulières, afin d'élargir les compétences sollicitées sur un domaine précis, l'Anses peut créer des

1. Pour plus de détails : www.anses.fr

2. Article R. 1313-3 du code de la santé publique pour consulter la liste.

groupes de travail, composés également d'experts nommés *intuitu personae*, rattachés au CES.

En outre, lorsque l'Agence réalise une évaluation des risques en situation d'urgence, elle s'attache également à appuyer ses travaux sur les conclusions d'un collectif en sollicitant des experts pour former un groupe d'expertise collective d'urgence (GECU). Les modalités de fonctionnement des GECU permettent de bénéficier d'une expertise collective et pluridisciplinaire, même lorsque les délais sont tendus, notamment lors des crises sanitaires.

Ces principes permettent d'être en adéquation avec les textes législatifs et réglementaires dans le domaine. En effet, la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé comporte un titre qui s'applique à toute expertise sanitaire publique en termes d'organisation, de gestion des liens d'intérêts et des compétences. Elle se décline par des textes réglementaires³ qui fixent le contenu et les modalités de gestion des déclarations publiques d'intérêts et par une charte de l'expertise sanitaire. Cette dernière précise les modalités de choix des experts, le processus d'expertise et ses rapports avec le pouvoir de décision, la notion de lien d'intérêts, les cas de conflit d'intérêts et les modalités de gestion d'éventuels conflits ainsi que les cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts en situation de conflit d'intérêts.

II. RECRUTEMENT DES EXPERTS DES COLLECTIFS

Le système de management de la qualité de l'Anses est construit en référence à la norme ISO 9001⁴, complétée par la norme NF X 50-110⁵ pour l'expertise. Dans ce contexte et pour satisfaire aux principes évoqués, les dispositions relatives à la sélection et à la nomination des

3. – Décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire.
 - Arrêté du 5 juillet 2012 portant fixation du document type de la déclaration publique d'intérêts mentionnée à l'article L. 1451-1 du code de la santé publique.
 - Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique.
4. NF EN ISO 9001 : (2008) Systèmes de management de la qualité - exigences.
5. NF X 50-110 : (2003) Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise.

experts sont essentielles. Une procédure ⁶ interne décline les étapes à mettre en œuvre pour la nomination des experts. Elle est basée sur les textes règlementaires, sur les normes, sur le code de déontologie ⁷ et sur le document de référence relatif aux principes fondamentaux et aux points clés de l'expertise collective ⁸ à l'Anses.

Nous détaillerons ici les modalités de nomination des experts dans le cadre des comités d'experts spécialisés. La création des CES nécessaires aux travaux de l'Agence et la définition de leur champ de compétences sont réalisées par décision du directeur général, après délibération du conseil d'administration.

En application de l'article R. 1336-26 du code de la santé publique, le directeur général de l'Anses nomme, après avis du conseil scientifique, les membres de ces comités. Cette nomination est faite pour une durée de trois ans, par décision publiée sur le site internet de l'Agence et elle est le résultat d'une organisation dont les différentes étapes sont décrites au niveau de la figure 1.

Sur la base des rôles et missions de chaque CES, les compétences nécessaires sont identifiées. L'Anses réalise ensuite un appel à candidatures public sur son site internet afin d'augmenter les chances de mobiliser un panel le plus large possible. Les candidats déposent leur dossier composé d'un *curriculum vitae*, suffisamment détaillé et précis pour présenter leur champ de compétences et leur expérience professionnelle et d'une déclaration d'intérêts ; ils précisent également quelle est la part de disponibilité qu'ils peuvent s'engager à mettre à disposition de l'Anses.

Un comité d'instruction, composé d'évaluateurs internes spécialistes du domaine couvert par le CES et d'évaluateurs rapporteurs parmi les membres du conseil scientifique avec le support, en tant que de besoin du service des affaires juridiques et du responsable qualité, est formé afin d'évaluer les dossiers déposés. Ils constituent ainsi un jury d'évaluation par les pairs.

Les critères de sélection suivants sont pris en considération :

- compétence et excellence scientifique : formation, qualité et durée de l'expérience professionnelle, publications et rapports d'expertise (pour les métiers amenant à publier) ;

6. Procédure interne à l'Anses relative à la nomination des experts en tant que membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail, de groupes d'expertise collective d'urgence ou en tant que rapporteurs.

7. Code de déontologie de l'expertise de l'Anses, consultable sur le site www.anses.fr

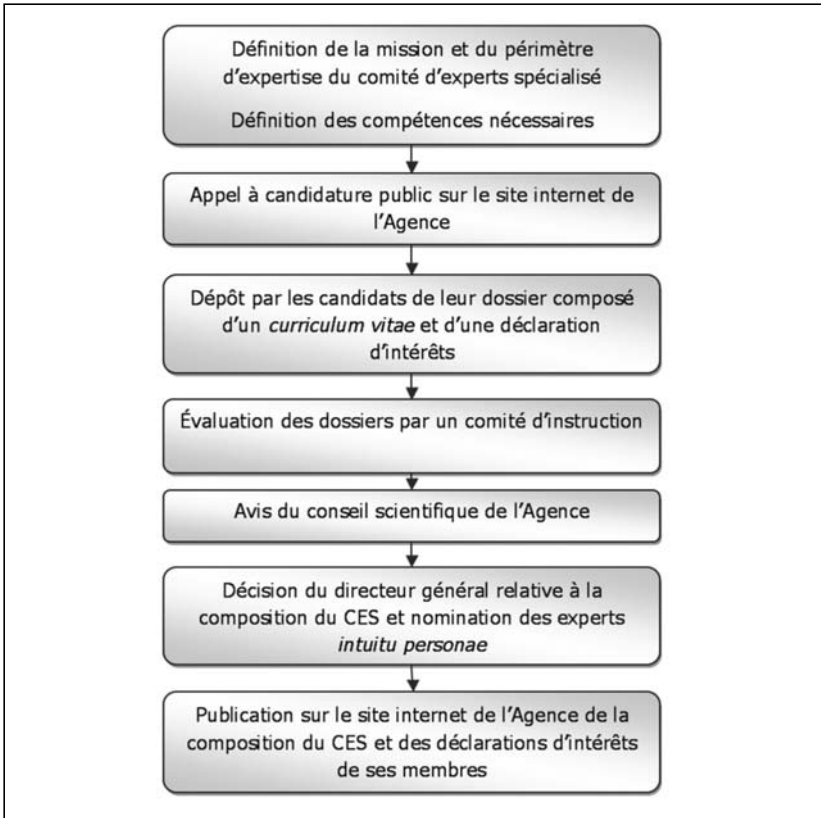
8. Principes fondamentaux et points clés de l'expertise collective à l'Anses, consultable sur le site www.anses.fr

- le cas échéant, pratique de l'expertise ;
- indépendance : analyse des liens d'intérêt déclarés ;
- disponibilité.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- domaine de compétences ne couvrant pas les besoins de l'Agence ;
- moins de trois ans d'expérience ou d'activités, au cours des trois dernières années dans les domaines de compétences concernés ;
- risque de conflits d'intérêts eu égard aux missions du collectif d'experts ou à la thématique à expertiser.

Figure 1 - Nomination des experts membres des comités d'experts spécialisés de l'Anses



Le comité d'instruction veille également à l'équilibre global de la composition du collectif d'experts en termes de disciplines et de compétences.

La liste des candidats présélectionnés est ensuite revue avec le directeur du domaine d'évaluation des risques concerné et le directeur général qui, en application de l'article R. 1313-24 du code de la santé publique, sollicite l'avis du conseil scientifique de l'Agence à propos de la composition des CES.

À l'issue de ces étapes, la liste des membres est arrêtée et les experts sont nommés *intuitu personae*, pour une durée de trois ans, ce qui vaut habilitation à participer aux expertises dont l'Anses est responsable. Leur courrier de nomination est accompagné de la charte de l'expertise sanitaire et du code de déontologie de l'expertise qui décrivent les règles qui s'imposent à eux dans le cadre de leur mission, indépendamment de celles qui pourraient régir les autres fonctions qu'ils exercent par ailleurs.

En parallèle, sont constituées des listes de personnalités compétentes, composées de scientifiques qui pourront potentiellement être nommés experts en tant que rapporteurs ou en tant que membres d'un groupe de travail. De la même manière, préalablement à leur nomination, l'Agence analyse leur dossier en termes de compétences et d'indépendance par rapport à la mission.

Ainsi, l'Agence veille à maintenir la crédibilité de son expertise par la démonstration de l'indépendance de l'expert, en analysant les risques de conflits d'intérêts en amont mais aussi de façon continue tout au long des travaux car les liens déclarés sont réexaminés lors de chaque réunion de chaque CES, au vu de l'ordre du jour des dossiers et questions à traiter.

Aussi un expert présentant un risque de conflit d'intérêts ne pourra participer aux travaux qu'en étant auditionné et il sera exclu des délibérations et conclusions finales.

III. RENOUVELLEMENT DES COLLECTIFS ET SUIVI DES TRAVAUX

Tous les trois ans, les CES sont renouvelés. Il n'y a pas de reconduction tacite des experts mais l'Agence procède à un nouvel appel à candidatures. Le bilan du fonctionnement du CES au cours de

la période triennale permet, si nécessaire, de revoir sa mission, son périmètre d'expertise et les compétences attendues.

Pour le choix des experts, le comité d'instruction prend en compte, en plus des critères décrits précédemment, l'appréciation de l'importance et de la qualité des travaux qu'ils ont réalisés durant leur mandat.

Dans la mesure où certains experts ne souhaitent pas renouveler leur candidature, que d'autres ne sont pas reconduits et que de nouveaux candidats postulent, ce dispositif permet d'aboutir à un taux de renouvellement du collectif pouvant aller de 30 à 50 % environ. Cela permet de faire évoluer la composition du collectif tout en assurant la continuité du savoir-faire du CES.

IV. FORMALISATION DE L'ORGANISATION

La formalisation et l'amélioration de l'organisation relative à la nomination des experts à l'Anses sont intégrées au système qualité en expertise basé sur la norme NF X 50-110. Cette norme définit un expert comme une « personne dont la compétence, l'indépendance et la probité lui valent d'être formellement reconnue apte à effectuer des travaux d'expertise ». Elle donne des prescriptions générales en termes de compétences, de maintien des compétences et de qualités personnelles, et aussi en termes de planification et de réalisation et d'organisation de l'expertise, qui ont été développées spécifiquement par l'Anses en fonction de ses obligations et principes de fonctionnement.

Il est possible de mettre en œuvre cette norme pour tout type d'expertise, qu'elle soit individuelle et collective, publique ou privée.

CONCLUSION

Les experts de l'Anses sont formellement désignés pour une mission donnée et une durée définie et limitée, après évaluation de leurs compétences et de leur indépendance, selon des procédures d'examen de leur candidature et de leur dossier par des pairs.

L'Anses assure le suivi de son système d'expertise collective de manière à maintenir sa compétence en procédant, chaque fois que nécessaire, à de nouvelles nominations.

Tout cela se fait de manière transparente, la liste des experts de CES ainsi que leurs liens d'intérêts étant rendus publics sur le site internet de l'Agence.

De l'accréditation des praticiens à l'accréditation des experts en responsabilité médicale ?

Auteur : J.M. CHABOT ¹
Orateur : P. THIBAUT ²
(Paris)

L'expert qui donne un avis sur l'action d'un de ses pairs doit être de formation et d'expérience scientifiques et techniques au moins égales à celles de celui-ci.

C'est pourquoi le groupe de travail a tenu à s'informer et à réfléchir sur les derniers développements en matière d'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales exerçant en établissements de santé (ES), en particulier dans les disciplines à risques, celles qui fournissent le plus gros du contentieux en responsabilité médicale.

Dans l'esprit de l'ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée, des textes récents ont été promulgués sous l'impulsion de la directive 2005/36/CE du Parlement européen et du Conseil du 7 septembre 2005 relative à la reconnaissance des qualifications professionnelles. Deux sont particulièrement à retenir : le décret n° 2006-909 du 21 juillet 2006 relatif

- 1 - Professeur de santé publique, conseiller médical auprès du directeur de la Haute Autorité de santé, responsable du service « Évaluation des pratiques professionnelles »
- 2 - Conseiller auprès du président, Haute Autorité de santé

* Correspondance : m.chabot@has-sante.fr, p.thibault@has-sante.fr

à l'accréditation des médecins et des équipes médicales, et l'article 59 de la loi Loi « hôpital, patients, santé, territoires » (HPST) n° 2009-279 du 21 juillet 2009 concernant le « développement professionnel continu » (DPC) pour une amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

L'ACCREDITATION DES MEDECINS

L'accréditation des médecins est un dispositif volontaire de gestion des risques. Elle a pour objectif d'améliorer la pratique médicale en ES pour la réduction des risques qui y sont associés.

Le médecin acteur singulier fait place à l'équipe, au réseau, à la chaîne de soins. C'est la médecine systémique qui a pour corollaire la culture qualité-sécurité.

L'accréditation est une **évaluation formative** de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales.

Ce n'est ni un contrôle des connaissances scientifiques et techniques dans sa conception universitaire ni une évaluation sanction des procédures.

Elle s'inscrit dans le cadre du développement professionnel continu (DPC).

Le développement professionnel continu

« Le DPC a pour objectifs l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Il constitue une obligation pour les médecins » (art. L. 4133-1 du code de la santé publique - CSP).

Dans le DPC trois dispositifs se recoupent :

- **l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)** qui concerne tous les professionnels de santé et qui a pour objectif l'amélioration de ces pratiques ; c'est une évaluation formative (art. 59 de la loi HPST) ;
- **la certification des établissements de santé** qui a pour objectif l'amélioration de la prise en charge des patients en vérifiant la conformité des ES aux exigences d'un manuel faisant référence ; elle concerne la mise en œuvre de méthodes et d'outils d'amélioration des pratiques professionnelles ; c'est une démarche obligatoire pour tous les ES (ordonnance du 24 avril 1996) ;

- **l'accréditation des médecins et des équipes médicales** dont les objectifs ont été exposés en préambule concerne les médecins ou les équipes des ES pratiquant une spécialité ou activité à risques (art. D. 4135-2 du CSP) ; c'est une démarche volontaire qui a valeur d'EPP pour ceux qui y souscrivent.

La mise en œuvre de l'accréditation

C'est une démarche de gestion du risque.

Les médecins sont les acteurs clés du système. Ils déclarent les évènements porteurs de risques médicaux (EPR) auxquels ils sont confrontés dans les ES où ils exercent. Ils mettent en œuvre les recommandations individuelles résultant de l'analyse des EPR qu'ils ont déclarés. Ils mettent en œuvre les référentiels et les recommandations de leur spécialité résultant de l'analyse de la base de retour d'expérience, des études de risques et de la veille scientifique. Ils participent aux activités du programme d'amélioration de la sécurité des pratiques de leur spécialité.

Des organismes agréés (OA-Accréditation) par la HAS gèrent le dispositif en instruisant les demandes d'accréditation, en évaluant si les médecins satisfont à leurs obligations, en transmettant des avis d'accréditation à la HAS ; ils assurent la gestion des risques par spécialité en recueillant et en analysant les EPR, en élaborant les référentiels et les recommandations, en définissant le programme d'amélioration de la sécurité des pratiques médicales de la spécialité et en accompagnant les médecins.

La Haute Autorité de santé (HAS) est chargée de définir et d'organiser le dispositif : agréer les organismes (OA-Accréditation), délivrer les décisions d'accréditation, organiser la mise en commun des données issues de la gestion des risques par spécialité, approuver les recommandations et les référentiels et administrer la base de données de retour d'expérience.

Les organismes agréés pour l'accréditation

Les OA-Accréditation agréés par la HAS sont les seuls opérateurs de la démarche. Il existe un seul organisme agréé par spécialité concernée par l'accréditation. La liste en est régulièrement mise à jour. Ces organismes ont été choisis parmi les diverses structures nationales représentatives des spécialités : collèges, sociétés savantes, regroupements

de spécialités sous forme de fédérations, association, conseils nationaux... Il existe à ce jour dix-sept OA-Accréditation (annexe III). Elles concernent les 21 spécialités dites « à risques » (art. D. 4135-2 du CSP).

Le rôle de ces OA-Accréditation est très important dans le processus. L'engagement d'un médecin ou d'une équipe se fait après vérification par l'organisme agréé que les prérequis de la spécialité sont satisfaits. Les prérequis de la spécialité entrent dans la constitution du référentiel-risque de la spécialité. Ils définissent le niveau minimal de qualité et de sécurité des pratiques qui doit être respecté pour s'engager dans l'accréditation. Ils sont constitutifs d'un ensemble d'exigences sur la qualité et la sécurité des pratiques du médecin et éventuellement de l'ES où il exerce. Les prérequis sont définis par l'organisme agréé puis validés par la « commission risques » dans chaque spécialité avant d'être actifs. La satisfaction aux prérequis de la spécialité est vérifiée à l'aide du questionnaire d'auto-évaluation complété par le médecin souhaitant s'engager dans le dispositif d'accréditation.

L'attestation d'engagement est alors délivrée par l'organisme agréé pour l'accréditation de la spécialité opératrice de la démarche.

Anonymisation du processus de recueil et de traitement des informations sur les évènements porteurs de risques (EPR)

La démarche d'accréditation rend incontournable le passage par un portail informatique contrôlé par la HAS.

Ce portail permet aux médecins engagés dans l'accréditation d'entrer dans la base de retour d'expérience (base REX) et de dialoguer à distance avec les experts de leur organisme agréé de spécialité. Cette base a été développée et validée par la HAS qui l'administre et la met à disposition de tous les acteurs (médecins et organismes agréés) de l'accréditation. **La confidentialité est assurée par des droits d'accès spécifiques** ; la HAS n'a pas accès aux portails des spécialités.

- Cette base sert à la gestion des risques de la spécialité avec :
- collecte et anonymisation des EPR déclarés par les médecins et analysés avec les experts des OA-Accréditation pour un partage d'expérience ;
 - exploitation des informations (recherche par mots clés, requêtes multi-critères, corrélation de données...) ;
 - partage des connaissances (mise en œuvre de référentiels de qualité des soins ou de pratiques professionnelles, diffusion de messages de mise en garde ...).

La déclaration et l'analyse des EPR ne sont pas conduites dans un but de recherche de responsabilité mais dans celui d'un enseignement visant à empêcher la récurrence de l'évènement déclaré. L'anonymisation élimine toutes les informations concernant la source de l'évènement ne permettant plus de le relier ni au médecin ni à son établissement ni à un patient.

Cette base sert d'autre part à la gestion administrative des dossiers des médecins pour l'instruction et l'évaluation des demandes d'accréditation des médecins ainsi que pour la transmission à la HAS des avis d'accréditation.

Le système d'information garantit un haut niveau d'exigence en matière de confidentialité, de sécurité et de disponibilité. Il assure la confidentialité des données (il est impossible d'espionner les informations échangées), l'intégrité des données (il est impossible de truquer les informations échangées) et l'authentification des utilisateurs (il permet de s'assurer de l'identité de l'utilisateur).

Moyens incitatifs à l'engagement dans l'accréditation

Pour le médecin l'accréditation permet de satisfaire à l'obligation d'EPP. Elle participe à l'obligation de formation médicale continue (FMC) sous forme de « crédits ».

Les médecins accrédités ou engagés dans une procédure de renouvellement de leur accréditation peuvent bénéficier d'une aide à la souscription d'une assurance en responsabilité civile et professionnelle conformément à l'article D. 185-1 du code de la sécurité sociale.

Pour les ES, les résultats de la procédure d'accréditation étant rendus publics, celle-ci permet de répondre à certaines références du manuel de certification V2.

L'expertise en responsabilité médicale face à l'accréditation des médecins et des équipes médicales

L'étude précédente fait se poser plus de questions qu'elle n'en résout. Néanmoins des remarques viennent à l'esprit.

L'accès aux informations générées par l'accréditation

L'accréditation est basée sur l'amélioration de la gestion des évènements porteurs de risques. Lorsque l'expert en responsabilité médicale intervient, il est en bout de chaîne pour traiter des conséquences de tels évènements indésirables graves.

Un travail considérable est effectué par chacune des spécialités, tout au long du processus d'accréditation. Il aboutit à rassembler une masse d'informations qui souvent, même à travers l'étude de la littérature médicale, manque à l'expert pour atteindre la vérité scientifique à partir de laquelle, l'appliquant au cas d'espèce, il formulera les éléments de la vérité expertale.

Il serait souhaitable que les référentiels de qualité et les recommandations élaborés et tenus à jour dans chaque spécialité soient accessibles aux experts sous certaines conditions.

De même le signalement et le traitement des évènements porteurs de risques médicaux qui alimentent la base de retour d'expérience (base REX) constituent une source de renseignements et de possibilités statistiques croissantes et évolutives dans le temps et d'un intérêt majeur pour l'expert.

Il serait souhaitable que des experts identifiés et munis d'un mot de passe aient accès aux données référentielles et à la base anonymisée, sous le contrôle de la HAS qui gère ce portail informatique.

Médecins accrédités et experts

Il paraît irréaliste de ne choisir les experts médecins en responsabilité médicale que parmi les seuls médecins accrédités, d'autant que nombre d'entre eux ne se tournent pas vers l'expertise judiciaire. Ils peuvent toutefois constituer une réserve de techniciens associés (sapiteurs) ou de co-experts nommés hors liste, sur proposition au juge faite par l'expert ou les parties dans un contexte de collégialité de l'expertise.

Il faut souligner que l'accréditation n'évalue pas les connaissances scientifiques ou techniques du médecin ou d'une équipe mais sa capacité à s'engager dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins par le biais de la gestion des risques.

L'accréditation scientifique et technique des experts ?

Ne peut-on concevoir, dans le même esprit d'évaluation à visée formative, une procédure peut-être allégée mais du même type pour améliorer la qualité des expertises en responsabilité médicale ?

C'est une piste de réflexion. Elle n'est pas nouvelle. Elle serait d'autant plus réaliste qu'elle s'intégrerait dans une politique de normalisation de la « Qualité en expertise ».

La commission de recours et d'expertise de Gynerisq

C. RACINET *
(Grenoble)

Résumé

Le texte présente la commission de recours et d'expertise (CRE) de Gynerisq, organisme agréé par la Haute Autorité de santé (HAS) pour l'habilitation des gynécologues obstétriciens volontaires. Il rappelle les objectifs de cette CRE (assistance technique en amont ou en aval d'une procédure judiciaire ou autre). Il rappelle les conséquences néfastes de certaines expertises médicales qui représentent un alibi très fort pour le développement de la médecine défensive et envisage la mise en œuvre de la proposition faite par l'Académie nationale de médecine pour la création d'une habilitation des experts.

Mots clés : expertise médicale, procédure judiciaire, médecine défensive, habilitation des experts

* Président de la commission de recours et d'expertise (CRE) de Gynerisq
189 chemin de l'Enclos - 38320 Brié et Angonnes

Correspondance : clauderacinet@orange.fr

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec le texte présenté.

I. RAPPEL SUR LES OBJECTIFS DE LA COMMISSION DE RECOURS ET D'EXPERTISE (CRE) DE GYNERISQ

La CRE a été créée au sein de Gynerisq en décembre 2012 avec pour mission spécifique de proposer des actions de prévention des risques médico-légaux liés aux soins ou aux accidents médicaux dans le domaine de la gynécologie-obstétrique, mais aussi une aide technique à ses adhérents en cas de procédure pour recherche de responsabilité déclenchée par un accident médical.

I.1. Actions en amont d'une procédure

- À partir de l'analyse des événements porteurs de risque (EPR), mission traditionnelle des experts de Gynerisq, et des demandes d'aides et/ou d'expertises de cas jugés et soumis à Gynerisq : contribuer à dégager les facteurs de risque médico-légal d'accidents médicaux et les inclure aux **référentiels pour des situations à haut risque médico-légal** (asphyxie périnatale, paralysie du plexus brachial...).
- Contribuer à l'élaboration du **guide de bonnes pratiques professionnelles** régulièrement actualisé (Gynerisq' Attitudes) par les experts de Gynerisq.
- **Enregistrer les situations à risque médico-légal** déclarées sur la base du volontariat par les membres de Gynerisq, qui sollicitent des conseils ponctuels.

- Rassembler un **thésaurus de la documentation bibliographique** sur tous les thèmes sensibles de la pratique de la spécialité, qui pourra être mis à la disposition des membres de Gynerisq et contribuer à argumenter les avis et rapports sollicités. Il pourra faire l'objet de mises au point au cours d'une journée annuelle interactive d'information auprès des membres de Gynerisq.

I.2. Actions en aval d'une procédure

Lors d'une procédure expertale, les demandes répétées de gynécologues obstétriciens auprès de Gynerisq pour assistance technique ou avis sur la forme et le fond de leur dossier sont une réalité et soulignent l'intérêt de formaliser ces demandes auprès d'une commission *ad hoc* et de donner un poids institutionnel aux réponses fournies.

Concrètement, la CRE peut donner un avis sur la marche à suivre dans la gestion du dossier sur le plan médico-légal.

En cours et/ou après une expertise, la demande peut être effectuée par un membre de Gynerisq qui sollicite un avis sur cette expertise.

L'action de la CRE peut se conclure par le constat de la validité scientifique de l'expertise soumise à examen. Elle peut au contraire considérer que la demande du plaignant est justifiée, ce qui implique la production d'un rapport critique (lorsque l'argumentation expertale paraît insuffisamment claire ou probante) et que le plaignant utilisera au mieux de ses intérêts.

Dans un but d'amélioration des pratiques et de leur transparence, un rapport d'activité sera publié sur les travaux de la CRE tous les ans.

II. LE PROBLÈME RÉCURRENT DE L'EXPERTISE NON VALIDE ET SES CONSÉQUENCES

II.1. L'expertise non valide

L'expertise est un acte médical authentique évaluant théoriquement une pratique professionnelle à l'aune de la médecine fondée sur les faits. Elle n'est pas à l'abri d'erreurs parfois flagrantes [1] et préjudiciables à l'une ou l'autre des parties et que les magistrats ne sont pas forcément aptes à identifier.

Le conseiller Matet [2], constatant ce fait, souligne qu'une des faiblesses du système judiciaire français est l'absence de débat autour des compétences de l'expert et, en particulier, de l'absence de toute discussion relative aux compétences techniques et scientifiques de l'expert dans l'affaire pour laquelle il est pressenti.

Les erreurs reposent le plus souvent sur l'appréciation « à charge » de la responsabilité obstétricale alléguée en cas de séquelles neurologiques de l'enfant post-accouchement, que les connaissances épidémiologiques actualisées démontrent pourtant être de caractère peu fréquent voire exceptionnel [3-5].

II.2. Les principales conséquences des erreurs expertales sont de deux types

- Augmentation du coût des primes d'assurance : la moyenne annuelle des primes se situe à 30 000 € en exercice libéral, destinée à couvrir les indemnités allouées aux victimes qui atteignent des chiffres de l'ordre de 5 à 10 M€.
- Incitation à la médecine défensive : l'enquête de la Fédération hospitalière de France en 2012 auprès de 803 médecins révèle que 33 % des actes des spécialistes libéraux n'ont aucune justification médicale, et que 58 % de ceux-ci sont motivés par la peur du risque judiciaire (c'est-à-dire du risque expertal).

La traduction concrète de ces conséquences est une démobilitation régulière et persistante des obstétriciens libéraux de l'activité en salle d'accouchement.

II.3. Dans les pays occidentaux

Ce problème expertal est particulièrement évident dans les pays occidentaux. Aux États-Unis, dont le système judiciaire est en fait différent du système français, les spécialités à haut risque médico-légal, constatant la fréquence du non-respect des principes de l'« evidence based medicine » (médecine fondée sur les faits) par certaines expertises [6], ont organisé des « grievance committees » ou commissions de recours (17 au total dont la gynécologie-obstétrique) chargées d'examiner sur plainte d'une des parties le bien-fondé scientifique de l'argumentaire expertal.

En France, Jean Marty (SYNGOF) avait déjà alerté en 2010 le service des recommandations de la HAS pour solliciter la création, sous

l'égide de la HAS, d'une « commission d'évaluation de l'expertise » sur le modèle américain.

L'Académie nationale de médecine a publié en 2011 un rapport sur la « compétence scientifique et technique de l'expert et la qualité de l'expertise en responsabilité médicale » [2, 7] et a émis des propositions sur lesquelles s'appuie notre argumentaire.

III. QUELLES SOLUTIONS PEUT-ON ENVISAGER ?

III.1. La première est en place et est en cours de développement

La création de la CRE de Gynerisq a été une étape préliminaire. Elle commence à recueillir des demandes d'avis avant ou en cours de procédure (6 demandes à ce jour), et sollicite vivement les demandeurs pour que leurs dossiers fassent obligatoirement l'objet d'une déclaration d'EPR et si possible d'une présentation en réunion RMM (revue de mortalité et de morbidité). Le croisement des informations va permettre une analyse affinée de ces dossiers et ainsi de progresser dans les conseils de prévention du risque médico-légal (et *in fine* du risque médical).

III.2. Une mission complémentaire reste à mettre en place

Celle de la prévention de l'erreur expertale de nature scientifique, dont on a vu l'effet promoteur sur la médecine « défensive », par la délivrance par la HAS d'une habilitation spécifique à cet exercice, avec la collaboration de la CRE pour ses modalités techniques, sur la base du volontariat.

Cette possibilité a été clairement envisagée par Jean-Michel Chabot, conseiller auprès du directeur de la HAS, dans son audition par l'Académie de médecine [7]. Des magistrats, avocats et assureurs interrogés sur ce projet ont émis une opinion très positive, voyant dans le vivier des experts habilités une promotion indiscutable de la qualité expertale, bénéfique à toutes les parties. De plus, une telle initiative pourrait avoir valeur de modèle et éventuellement être diffusée ultérieurement à d'autres disciplines concernées par ces problèmes.

Le Bureau de Gynerisq a constaté que cette CRE pouvait jouer le rôle d'interface entre Gynerisq et les experts judiciaires mais a précisé que la mise en place d'une accréditation des experts relevait (comme celle des praticiens d'ailleurs) de la stricte compétence de la HAS et a donc mandaté son président pour explorer ce domaine avec les responsables de cette institution.

L'habilitation des experts représente très certainement un moyen efficace pour l'amélioration de la qualité de l'expertise tendant vers plus d'objectivité scientifique et annihilant ainsi l'alibi de la peur médico-légale pour justifier la pratique d'une médecine défensive.

Bibliographie

- [1] Blanchard S. Un médecin est lavé d'une faute après vingt ans de procédure. *Le Monde*, 13 mars 2006.
- [2] Matet P. Inscription et réinscription d'un médecin sur les listes d'experts en procédure judiciaire. In Hureau J *et al.* Rapport sur la Compétence scientifique et technique de l'expert et qualité de l'expertise en responsabilité médicale. Académie Nationale de Médecine, 18 octobre 2011 (téléchargeable sur le site de l'Académie : www.academie-medecine.fr) - *Bull Acad Natle Méd* 2011;195(7):1729-1732.
- [3] Racinet C. L'expertise obstétricale judiciaire en question (Application à l'infirmité motrice d'origine cérébrale). *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2008;37:219-222.
- [4] Racinet C, Hoffmann P. Asphyxie périnatale et paralysie cérébrale : implications médico-légales. *Bull Acad Natle Méd* 2010;194(6): 891-901.
- [5] Kurinczuk J, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development* 2010;86:329-338.
- [6] Freeman J, Nelson K. Expert medical testimony. *Responsibilities of medical societies. Neurology* 2004;63:1557-8.
- [7] Chabot JM. De l'accréditation des praticiens à l'accréditation des experts en responsabilité médicale ? In Hureau J *et al.* Rapport sur la Compétence scientifique et technique de l'expert et qualité de l'expertise en responsabilité médicale. Académie Nationale de Médecine, 18 octobre 2011 (téléchargeable sur le site de l'Académie : www.academie-medecine.fr) - *Bull Acad Natle Méd* 2011;195(7):1729-1732.

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Septième partie
Avis d'experts



*37^{ES} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2013*

État des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF

Élaboré par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français

Promoteur

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol - 75002 Paris

Commission 2012-2013 hors AMM du CNGOF

Président : H. MARRET

Conseil scientifique et méthodologie : E. SIMON, X. FRITEL

Pharmacologue : A.P. JONVILLE-BERA

Membres : M. DREYFUS, F. PIERRE, N. WINER, V. HOUFFLIN-DEBARGE, H. FERNANDEZ, C. VAYSSIÈRE

Experts du groupe de travail

J. AUBERT (pharmacologue, CHU, Tours), T. BEJAN-ANGOUUVANT (pharmacologue, CHU, Tours), G. BEUCHER (gynécologue obstétricien, CHU, Caen), E. CLOUQUEUR (gynécologue obstétricien, CHU, Lille), M. DREYFUS (gynécologue obstétricien, CHU, Caen), H. FERNANDEZ (gynécologue obstétricien, CHU, Le Kremlin-Bicêtre), A. GARRIGUE (gynécologue obstétricien, CHU, Poitiers), A. GAUDINEAU (gynécologue obstétricien, CHU, Strasbourg), V. HOUFFLIN-DEBARGE (gynécologue obstétricien, CHU, Lille), A.P. JONVILLE-BERA (pharmacologue, CHU, Tours), M. LESAVRE (gynécologue obstétricien, CHU, Le Kremlin-Bicêtre), H. MARRET (gynécologue obstétricien, CHU, Tours), F. PIERRE (gynécologue obstétricien, CHU, Poitiers), M. PLUCHON (gynécologue

obstétricien, CHU, Brest), E. SIMON (gynécologue obstétricien, Inserm U 930, Tours), C. VAYSSIÈRE (gynécologue obstétricien, CHU, Toulouse), N. WINER (gynécologue obstétricien, CHU, Nantes).

Lecteurs

A. AGOSTINI (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille), B. BAILLEUX (gynécologue obstétricien, CH, Seclin), A. BENACHI (gynécologue obstétricien, CHU, Clamart), S. DESURMONT (gynécologue obstétricien, CH, Lhomme), M. DREYFUS (gynécologue obstétricien, CHU, Caen), D. GALLOT (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand), P. GAUCHERAND (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon), A. GERVAISE (gynécologue obstétricien, CHU, Gatineau, Canada), G. GRANGE (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), J. HOROVITZ (gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux), P. LAINE (pharmacologue, CHU, Angers), D. LUTON (gynécologue obstétricien, CHU, Clichy), I. NISAND (gynécologue obstétricien, CHU, Strasbourg), A. PAUMIER (gynécologue obstétricien secteur privé, Saint Herblain), M. ROBLIN (gynécologue obstétricien, CH, Angoulême), P. ROZENBERG (gynécologue obstétricien, CHI, Poissy), L. SALOMON (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), L. SENTILHES (gynécologue obstétricien, CHU, Angers), R. SHOJAI (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille), D. TARDIF (gynécologue obstétricien, CH, Pringy), A. TORRE (gynécologue obstétricien, CHI, Poissy), E. VERSPYCK (gynécologue obstétricien, CHU, Rouen)

Résumé

Le Gymiso® est la spécialité de misoprostol qui a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en obstétrique, dosé à 200 mg par comprimé. Il est indiqué dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association séquentielle à la mifépristone, au plus tard au 49^e jour d'aménorrhée et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre. La posologie est de 400 µg en 1 prise par voie orale.

Cependant, de très nombreux essais cliniques ont évalué son efficacité dans d'autres indications gynéco-obstétricales et selon d'autres modalités d'administration. L'analyse de ces essais a permis de retenir certaines situations pour lesquelles le misoprostol est une alternative nécessaire, ou possible pouvant être proposée à la patiente car raisonnable (evidence based medicine) en termes d'efficacité, de bénéfice/risque, de tolérance et de satisfaction des patientes malgré une prescription hors AMM.

Ainsi, les voies vaginale et sublinguale sont plus efficaces que la voie orale pour la dilatation du col au premier trimestre. Le misoprostol par voie vaginale à la dose de 800 µg, éventuellement renouvelé au bout de 24 ou 48 heures, est une alternative possible pour l'évacuation des grossesses arrêtées. En revanche, il n'a pas été démontré de bénéfice au misoprostol pour l'évacuation d'une fausse couche incomplète autre que pour la dilatation du col avant l'aspiration. Le schéma thérapeutique associant mifépristone 200 mg par voie orale suivie 24-48 heures après d'une dose de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, sublinguale ou buccale (éventuellement complétée d'une dose de 400 µg après 3-4 heures) est une alternative moins efficace mais moins agressive à l'aspiration pour les IVG ou IMG du premier trimestre ; cette alternative est moins efficace l'âge gestationnel augmentant. Au deuxième trimestre, précédé d'une posologie de mifépristone d'au moins 200 mg et après un délai de 24-48 heures, le misoprostol par voie vaginale à la dose de 800-2 400 µg/24 h est une alternative à la chirurgie, au sulprostone et au géméprost. Il y a peu de données au troisième trimestre.

Le misoprostol par voie vaginale à la dose de 25 µg toutes les 3 à 6 heures sur col défavorable et utérus sain est une alternative aux PGE2 pour la maturation cervicale à terme sur fœtus vivant. Lorsque l'ocytocine n'est pas disponible, le misoprostol peut être utilisé après la naissance de l'enfant, pour la prévention de l'hémorragie du post-partum (HPP), à une dose unique de 600 µg par voie sublinguale et pour le traitement de l'HPP à la posologie de 800 µg.

Afin de favoriser la dilatation du col, l'administration de misoprostol avant une procédure d'hystérocopie diagnostique ou opératoire présente un bénéfice chez la patiente avant la ménopause qui ne semble pas exister après la ménopause. Néanmoins, compte tenu des effets secondaires du misoprostol il semble que le recours à ce traitement ne soit pas indiqué en première intention et devrait être réservé aux cas supposés difficiles.

Il n'y a pas de bénéfice à utiliser le misoprostol pour la pose ou le retrait des dispositifs intra-utérins utilisés en Europe, quelle que soit la parité.

Mots clés : misoprostol, IVG, fausse couche, IMG, hystérocopie, DIU, hémorragie de la délivrance, déclenchement du travail

I. PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE

Le Gymiso® est la spécialité de misoprostol qui a l'AMM en gynécologie-obstétrique. Il est dosé à 200 mg par comprimé, est indiqué dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49^e jour d'aménorrhée et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre (< 14 SA). La posologie est de 400 mg soit 2 comprimés en 1 prise par voie orale 3-4 h avant l'aspiration.

Le misoprostol, que ce soit le Cytotec® ou le Gymiso®, analogue de la PGE₁, a une action anti-sécrétoire et cytoprotectrice. Il entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. D'autres analogues de la prostaglandine E₁ sont utilisés en thérapeutique : le géméprost (Cervagème®) en gynécologie-obstétrique, et l'alprostadil en pédiatrie (Prostine VR®) et en urologie (Caverject®).

Les caractéristiques pharmacocinétiques du misoprostol sont très différentes en fonction de la voie d'administration : orale (le comprimé est avalé), buccale ou transjugale (le comprimé est laissé fondre au contact de la joue), sublinguale (le comprimé est laissé fondre sous la langue), vaginale ou rectale. Cependant, en l'absence de données sur la concentration plasmatique de misoprostol à partir de laquelle apparaît l'effet clinique, il est difficile de conclure à partir des seules études pharmacocinétiques sur la supériorité de l'effet clinique d'une voie d'administration.

Il faut tenir compte des accidents de type sepsis à *Clostridium sordellii*, survenus avec la voie vaginale. Mais ce type de complication est également rapporté avec d'autres produits et compte tenu de sa rareté, il est difficile de mettre en évidence un lien de cause à effet.

L'administration par voie vaginale en prise unique permet de diminuer le pic plasmatique tout en augmentant la biodisponibilité et en maintenant une concentration efficace plus longtemps. Cependant, les concentrations obtenues sont plus variables que par voie orale, car fonction de la quantité et du pH des sécrétions vaginales, de l'existence d'un saignement et de la dissolution du comprimé. En revanche, l'administration par voie sublinguale en prise unique conduit à un pic plasmatique très élevé et majore la biodisponibilité, ce qui permet une action rapide, mais se traduit par une moins bonne tolérance. La voie buccale entraîne un pic plasmatique plus faible mais ne semble pas permettre d'augmenter la biodisponibilité. Enfin il est difficile de

conclure pour la voie rectale, les données concernant la biodisponibilité étant discordantes.

Concernant le risque tératogène au premier trimestre de la grossesse, si le misoprostol augmente fortement le risque de certaines malformations rares, il n'augmente que modérément le risque global de malformation majeure, odds ratio de 3,9. En prenant en compte les données disponibles, le risque malformatif spécifique (syndrome de Möbius, anomalies craniofaciales et des membres) chez une femme exposée au cours des trois premiers mois de sa grossesse peut être estimé à environ 4 %. Chez une patiente exposée au misoprostol au premier trimestre, quelles que soient la dose et la durée du traitement, il est possible d'autoriser la poursuite de la grossesse, mais il est nécessaire de proposer une échographie morphologique orientée sur le massif facial, les membres et le système nerveux central par un échographiste en lien avec un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

II. PREMIER TRIMESTRE DE GROSSESSE

II.1. Dilatation du col avant geste chirurgical (aspiration)

La préparation cervicale préalable à une évacuation chirurgicale du contenu utérin au premier trimestre de la grossesse est efficace pour faciliter la dilatation cervicale, diminuer la durée opératoire et le risque de rétention utérine secondaire (NP1).

Comparée à la voie orale qui a l'AMM, le misoprostol à la dose de 400 µg administrés par voie vaginale ou sublinguale respectivement 3 et 2 heures avant la procédure est plus efficace pour faciliter la dilatation cervicale, diminuer la durée opératoire et le risque de rétention utérine secondaire (NP1) avec une meilleure tolérance. La voie sublinguale a une efficacité supérieure à la voie vaginale mais une moins bonne tolérance (NP2).

La mifépristone (200 mg par voie orale 24 heures avant la procédure) ou les dilateurs osmotiques ont l'AMM dans cette indication. Mis en place la veille de la procédure ils sont des alternatives au misoprostol supérieures pour la mifépristone et équivalentes pour les laminaires ou Dilapan® en termes d'efficacité et de tolérance (NP2). Le misoprostol semble toutefois présenter un avantage pratique sur le plan

de l'organisation des soins, en raison de son administration deux à trois heures avant l'intervention, facilitant ainsi la réalisation ambulatoire en un temps de la procédure (avis du groupe de travail).

Pour la préparation cervicale avant un geste endo-utérin au premier trimestre de la grossesse : l'utilisation du misoprostol à la dose de 400 µg administré par voie vaginale 3 heures avant la procédure apporte un bénéfice en efficacité (dilatation cervicale, durée opératoire et risque de rétention utérine) et en tolérance comparé à la voie orale (NP1).

La voie sublinguale 2 heures avant la procédure apporte un bénéfice comparé à la voie orale en efficacité avec une tolérance moins bonne que la voie vaginale (NP2).

II.2. Grossesse arrêtée

La grossesse arrêtée se définit par un embryon de plus de 5 mm sans activité cardiaque ou un sac gestationnel sans évolutivité à plus de 5 jours d'intervalle. L'expectative en cas de grossesse arrêtée n'est pas recommandée en raison du risque élevé d'absence d'expulsion spontanée nécessitant un traitement chirurgical non programmé (NP1).

Le traitement chirurgical par aspiration d'une grossesse arrêtée, réalisée au bloc opératoire et sous anesthésie, est plus efficace que le traitement médical par le misoprostol (NP1). Les risques de complications à court terme, traumatiques, hémorragiques et infectieuses, sont très rares et comparables entre les deux techniques (NP1). Les risques de complications tardives liés aux synéchies utérines sont surtout à craindre en cas de curetages répétés ou de contexte septique ; il existe également plus de risques d'infertilité secondaire, de fausses couches à répétition et, en cas de grossesse évolutive, d'accouchements prématurés et de placenta praevia ou accreta (NP3).

Il ressort de la littérature que le misoprostol administré par voie vaginale à la dose de 800 µg, éventuellement renouvelée au bout de 24 ou 48 heures, semble être le meilleur protocole médical en cas de grossesse arrêtée en termes d'efficacité (taux de succès le plus souvent supérieur à 80 %) (NP1). L'administration sublinguale d'une dose de 600 µg renouvelée une à deux fois toutes les trois heures peut être une alternative (NP2). En raison d'un taux de succès augmentant proportionnellement à la durée de l'expectative après la prise de misoprostol et sans majoration des complications, il semble raisonnable de respecter un certain délai (sans limite définissable et selon le choix de la patiente) avant d'envisager une autre alternative thérapeutique en cas

de persistance du sac gestationnel (NP3).

Le traitement médical par le misoprostol en cas de grossesse arrêtée est responsable de saignements plus prolongés et de douleurs plus fréquentes que le traitement chirurgical (NP1). Le risque d'une hospitalisation non programmée est également plus élevé (NP2). Le recours à une consultation en urgence, le degré de satisfaction des patientes et le retentissement sur la fertilité ultérieure sont comparables entre les deux techniques (NP2).

Le traitement médical par le misoprostol permet de réduire les coûts de la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre en diminuant les hospitalisations et les actes d'anesthésie et de chirurgie (NP2). Cette réduction des coûts est d'autant plus importante que le taux de succès de la méthode médicale est élevé.

Devant une grossesse arrêtée avec certitude, le misoprostol par voie vaginale à la dose de 800 µg, éventuellement renouvelée au bout de 24 ou 48 heures, est une alternative hors AMM envisageable à l'aspiration ou à l'expectative.

II.3. Fausse couche incomplète

Une attitude d'expectative en cas de fausse couche spontanée (FCS) incomplète permet d'obtenir une évacuation complète de l'utérus dans plus de 75 % des cas sans augmentation des risques de complications hémorragiques et infectieuses (NP1). Il n'y a pas à ce jour de critères échographiques de rétention utérine validés (NP2).

Le traitement chirurgical en cas de FCS permet des taux d'évacuation complète élevés (97-98 %) pour des risques de complications hémorragiques et infectieuses faibles (moins de 5 %) (NP1). Il permet également de réduire les risques de consultations et de traitement chirurgical non programmés par rapport aux autres alternatives (NP1). L'aspiration chirurgicale doit être préférée au curetage (NP2).

Le traitement médical par le misoprostol n'améliore pas le taux d'évacuation utérine complète à deux semaines en cas de FCS incomplète par rapport à une simple expectative et ne réduit pas les risques de complications hémorragiques et infectieuses (NP2). Il permet de réduire les risques traumatiques opératoires par rapport au traitement chirurgical mais augmente les risques de chirurgie complémentaire non programmée (NP1).

Devant une fausse couche incomplète le misoprostol n'a pas de bénéfice comparé à l'expectative ou à l'aspiration utérine.

II.4. Interruptions médicales et volontaires de grossesse évolutive (IMG et IVG)

L'aspiration chirurgicale est une technique fiable en termes d'efficacité et d'innocuité en cas d'interruption de grossesse au premier trimestre de grossesse (NP1).

En fonction des techniques médicale et chirurgicale, les taux de succès demeurent élevés (respectivement supérieurs à 95 et 98 %), dépendant de l'âge gestationnel (inférieur ou supérieur à 7 SA). Les risques de complications sont très rares (opératoires et infectieux), avec toutefois une durée de saignements plus longue et des douleurs plus fréquentes en cas de traitement médical (NP2). Il existe peu de données comparatives entre traitement médical et chirurgical ; sur le plan médico-économique, l'interruption chirurgicale apparaît comme plus coûteuse car requérant plus de moyens humains et matériels et des arrêts de travail significativement plus longs (NP3).

Il n'y a pas d'alternative médicale au misoprostol, le géméprost seule prostaglandine utilisée dans cette indication s'est montré moins efficace.

À la condition d'administrer des doses de misoprostol suffisantes par voie vaginale (800 µg), la dose de 200 mg de mifépristone peut être utilisée dans la majorité des cas et un délai d'administration entre mifépristone et misoprostol, compris entre 24 et 48 heures, est suffisant en termes d'efficacité au moins jusqu'à 9 SA (NP1). En cas d'administration orale, il semble préférable de respecter la dose de 600 mg de mifépristone et un délai de 36 à 48 heures pour ne pas altérer l'efficacité (NP2). La voie sublinguale n'a été évaluée qu'associée à 200 mg de mifépristone.

Dans le cadre de son AMM, le misoprostol peut être donné par voie orale à la dose de 400 µg, mais compte tenu du taux d'échec plus élevé, il est recommandé de réserver cette posologie aux avortements précoces (moins de 49 jours d'aménorrhée). Renouveler éventuellement la dose au bout de 3 heures diminue le taux de grossesse évolutive persistante (NP 2).

En cas d'interruption de grossesse comprise entre 7 et 9 SA, le traitement médical associant mifépristone et misoprostol offre une efficacité et une tolérance satisfaisantes (taux d'expulsions et de grossesses évolutives respectivement supérieurs à 95 % et inférieurs à

un pour cent) à la condition d'un schéma thérapeutique associant mifépristone 200 mg par voie orale suivie 24-48 heures après d'une dose de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, sublinguale ou buccale, éventuellement complétée d'une dose de 400 µg au bout de 3-4 heures (NP1). Les administrations par voie sublinguale et buccale (préjugale) ont la même efficacité que la voie vaginale mais sont moins bien tolérées sur le plan digestif (NP1). Elles semblent cependant être mieux acceptées par les femmes (NP2). La dose de 400 µg administrée par voie buccale permettrait de diminuer les effets indésirables sans perte d'efficacité jusqu'à 9 SA (NP2).

Au-delà de 9 SA, aucun médicament ne possède l'AMM en France dans l'indication d'interruption de grossesse.

Pour un âge gestationnel compris entre 9 et 12 SA, le traitement médical associé à la mifépristone utilisant des doses répétées de misoprostol toutes les 3 à 6 heures administrées par voie vaginale ou sublinguale semble être une alternative au traitement chirurgical (taux de succès voisin de 95 %). Il est néanmoins responsable de plus de douleurs, de troubles digestifs et de saignements (NP3). Le taux de succès de la méthode médicamenteuse et le délai d'expulsion semblent être corrélés négativement à l'âge gestationnel (NP4).

L'interruption médicale de grossesse au premier trimestre par technique chirurgicale est plus efficace que le traitement médical (NP2). Ce dernier peut toutefois être proposé comme une alternative efficace et sûre (NP1). Il a l'avantage de permettre un examen fœtopathologique (avis d'experts).

Devant une interruption de grossesse après 49 jours et avant 14 SA : l'aspiration est la technique la plus efficace. Seule la technique médicale permet la réalisation d'un examen fœtopathologique si besoin. De ce fait et en cas d'utilisation du misoprostol, le schéma thérapeutique associant mifépristone 200 mg par voie orale suivie 24-48 heures après d'une dose de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, sublinguale ou buccale, éventuellement complétée d'une dose de 400 µg au bout de 3-4 heures est plus efficace que la voie orale (NP1). L'efficacité diminue avec l'augmentation de l'âge gestationnel.

III. INTERRUPTION MÉDICALE DE GROSSESSE ET MORT *IN UTERO* AUX DEUXIÈME ET TROISIÈME TRIMESTRES

III.1. Efficacité du misoprostol

Le misoprostol est efficace pour le déclenchement du travail des patientes présentant une mort *in utero* (MIU) ou souhaitant réaliser une interruption de la grossesse aux deuxième et troisième trimestres. La voie vaginale réduit le délai induction-expulsion (DIE) et le taux de patientes n'ayant pas accouché dans les 24 premières heures du déclenchement par rapport à la voie orale sans augmentation des effets secondaires (NP1). Néanmoins, malgré une efficacité moindre, la voie orale est préférée par les patientes dans certaines études (NP4). Elle est donc une alternative possible si la patiente le souhaite. La voie sublinguale semble intéressante (raccourcissement du DIE et augmentation du nombre de patientes ayant accouché dans les 24 premières heures) mais les données sont peu nombreuses (NP2). L'utilisation de doses modérées mais parfois répétées (800-2 400 µg /jour) en prises espacées de 3 à 6 heures semble présenter le meilleur compromis efficacité-tolérance mais il n'est pas possible de recommander un schéma d'administration précis. L'utilisation d'utérotoniques comporte un risque de rupture utérine qui a été évalué par des études rétrospectives entre 0,04 % et 0,2 % sur utérus sain et entre 0,28 % et 3,8 % sur utérus cicatriciel. Concernant l'utilisation du misoprostol pour les MIU et les IMG au deuxième et au troisième trimestres de la grossesse, les ruptures utérines rapportées dans les différentes études sont survenues soit dans le cas d'administration de doses moyennes à élevées de misoprostol (à partir de 200 µg/3 heures) soit en cas d'administration successive de misoprostol et d'ocytocine. Les situations à risque semblent être une dose cumulée élevée et/ou l'association de plusieurs utérotoniques. Pour ces déclenchements difficiles, il est souhaitable de s'assurer de l'absence d'obstacle mécanique à l'expulsion avant de poursuivre l'administration des utérotoniques et de respecter un délai d'au moins 3 heures entre l'administration des prostaglandines et d'autres utérotoniques tels que l'ocytocine. Le risque de rupture utérine en cas d'utérus cicatriciel justifie l'utilisation des doses minimales efficaces. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 100 µg par prise (NP2). Il semble encore plus important chez ces patientes d'optimiser la préparation cervicale par l'administration de mifépristone (Mifegyne®) 36 à 48 heures avant le début du déclenchement et éventuellement l'utilisation de laminaires afin de permettre un accès

plus rapide à la poche des eaux. Enfin, les autres techniques permettant d'induire le travail chez ces patientes sont soit mal évaluées (ballon transcervical), soit plus délétères pour l'avenir obstétrical de celles-ci (césarienne à des termes très précoces avec hystérotomie corporeale).

III.2. Comparaison aux autres molécules

Les prostaglandines sont la classe pharmacologique recommandée pour les IMG au 2^e et au 3^e trimestres de grossesse.

Que ce soit pour des questions de satisfaction des patientes, de simplicité d'utilisation, de conservation et d'efficacité, les études sur le misoprostol en pratique courante ont mis fin à l'utilisation des prostaglandines F2 alpha intra-amniotiques dans les interruptions médicales de grossesse.

La sulprostone (Nalador[®]) a cette indication, mais ses effets secondaires et ses contre-indications limitent son utilisation en première intention. Le géméprost (Cervagème[®]) a également une indication au 2^e trimestre mais son efficacité, ses difficultés d'utilisation et de conservation, et ses effets secondaires empêchent souvent de l'utiliser en première intention.

Le misoprostol est au moins aussi efficace et plutôt mieux toléré que les prostaglandines alternatives (NP3).

Le misoprostol est un choix possible en première intention en association avec les antiprogestatifs (NP2). L'association mifépristone et misoprostol est plus efficace que le misoprostol seul avec une posologie de mifépristone d'au moins 200 mg voire 600 mg et un délai de 24-48 heures entre les deux (NP2). Plus d'études sont nécessaires pour clarifier la posologie et le délai optimal ainsi que l'association à des laminaires utilisée notamment en présence d'utérus cicatriciel. La parité semble être un facteur déterminant pour la durée d'expulsion.

Au troisième trimestre, il y a peu d'études car peu de pays autorisent l'IMG à ce terme. Aucune prostaglandine n'a l'AMM. Les circonstances sont parfois semblables au déclenchement du travail sur col non favorable mais peuvent autoriser des doses supérieures de prostaglandines compte tenu de l'absence de contraintes liées à la protection du fœtus à naître. À terme ou à proximité du terme, l'ocytocine et les prostaglandines type PGE2 restent les produits ayant une AMM ; le misoprostol est une alternative selon les scores de Bishop et aux posologies du déclenchement.

Au deuxième trimestre de grossesse, le misoprostol en intravaginal à la dose de 800-2 400 µg/24 h associé à une posologie de mifépristone d'au moins 200 mg et à un délai de 24-48 heures entre les deux (NP2) est une alternative possible aux autres thérapeutiques médicamenteuses. La sulprostone et le géméprost ont cette indication, mais leurs contre-indications et les exigences particulières de conservation limitent leur utilisation.

Au troisième trimestre entre 28 et 37 SA, aucune prostaglandine n'a l'AMM pour l'IMG ; le misoprostol utilisé dans les mêmes conditions qu'au deuxième trimestre est possible.

IV. MATURATION CERVICALE SUR FŒTUS VIABLE AU TROISIÈME TRIMESTRE

Les travaux convergent pour l'utilisation d'une posologie de misoprostol par voie vaginale de 25 µg toutes les 3 à 6 heures sur col défavorable plutôt que l'utilisation d'une dose supérieure (NP1). À cette dose il y a moins de complications, une plus grande utilisation d'ocytocine mais une efficacité identique à une posologie de 50 µg.

L'analyse de la littérature converge pour montrer des résultats similaires du misoprostol 25 µg vaginal comparativement à la dinoprostone en termes de taux de césarienne ou d'accouchement par voie vaginale dans les 24 heures (NP1).

Des études médico-économiques prenant en compte l'ensemble des coûts directs et indirects est nécessaire pour attester d'un bénéfice économique à l'utilisation du misoprostol 25 µg comparativement à la dinoprostone (avis du groupe de travail).

Si l'utilisation d'une posologie de misoprostol par voie orale de 50 µg toutes les quatre heures ou par voie sublinguale de 25 µg toutes les six heures semble être possible, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats sur une plus grande population et apporter une évaluation de l'état de santé néonatal et des effets indésirables maternels (NP2).

Le dispositif de Ferring à libération prolongée de misoprostol bientôt commercialisé en France semblerait intéressant à une dose de 100 µg sur 24 heures, mais des études complémentaires sont nécessaires pour l'évaluer comparativement à la dinoprostone en termes d'efficacité et de sécurité et afin d'en ajuster la posologie (NP2). Il permettra de s'affranchir de la section de comprimé et il bénéficiera d'une AMM (demande en cours).

Il y a une tendance à un retard d'efficacité du misoprostol 25 µg oral toutes les deux heures comparativement à la dinoprostone. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats sur une plus grande population et apporter une évaluation de l'état néonatal et des effets indésirables maternels (NP2).

La maturation cervicale sur utérus cicatriciel, quelle que soit la prostaglandine utilisée, en augmentant substantiellement le risque de rupture utérine, n'est pas utilisée en routine.

Le misoprostol par voie vaginale à la dose de 25 µg toutes les 3 à 6 heures sur col défavorable est une alternative envisageable à la dinoprostone pour la maturation cervicale à terme sur fœtus vivant (NP1). L'utilisation d'une posologie de misoprostol par voie orale de 50 µg toutes les quatre heures ou par voie sublinguale de 25 µg toutes les six heures reste à valider (NP2).

Il est nécessaire de rappeler qu'aujourd'hui il n'existe pas de possibilités d'avoir 25 µg de misoprostol sauf si la pharmacie de l'établissement le conditionne spécialement. La section manuelle des quarts ou 1/8 de comprimés de misoprostol ne doit pas être réalisée (comprimé de 200 µg bisécable) (avis du groupe de travail).

V. HÉMORRAGIE DU POST-PARTUM (HPP)

V.1. Prévention

Le misoprostol sublingual à la dose unique de 600 µg, utilisé dans la gestion active de la troisième phase du travail, et comparé au placebo, permet une diminution de l'incidence de l'HPP (NP1).

En revanche le misoprostol pour la prévention de la survenue d'hémorragies sévères du post-partum est moins efficace que les utérotoniques injectables de type ocytocine (NP1). Il n'y a pas non plus d'indication à associer le misoprostol à d'autres ocytociques. Il y a plus d'effets secondaires avec le misoprostol comparé aux ocytociques (NP2). Il est rappelé que l'ocytocine nécessite une conservation au frais.

Pour la prévention de l'HPP, quand l'ocytocine n'est pas disponible, une dose unique de 600 µg (3 comprimés de 200 µg) sublinguale est indiquée, après la naissance de l'enfant ; ce qui est le cas pour les pays n'ayant pas la possibilité d'utiliser l'ocytocine en raison de l'absence de la chaîne du froid.

V.2. Traitement

Le misoprostol en sublingual est moins efficace que l'ocytocine sur l'arrêt des saignements. Néanmoins il est suffisamment efficace pour être utilisé en première ligne dans le traitement de l'HPP quand l'ocytocine n'est pas disponible (NP2).

L'utilisation conjointe de misoprostol et d'utérotoniques usuels n'a pas montré sa supériorité comparée aux utérotoniques seuls (NP1).

Pour le traitement de l'HPP, le misoprostol en sublingual est d'efficacité équivalente à l'ocytocine après délivrance dirigée (NP1).

Pour le traitement de l'HPP secondaire à une atonie utérine, une dose unique de 800 µg de misoprostol (4 comprimés de 200 µg) en sublingual peut être indiquée en l'absence d'accès à l'ocytocine ou en l'absence d'une chaîne du froid.

Seulement quand l'ocytocine n'est pas disponible pour le traitement de l'HPP par atonie utérine, une dose unique de 800 µg (4 comprimés de 200 µg) sublinguale est efficace, après la naissance de l'enfant.

Ce qui est le cas pour les pays n'ayant pas la possibilité d'utiliser l'ocytocine en raison de l'absence de possibilité de respect de la chaîne du froid.

VI. UTILISATION DU MISOPROSTOL EN GYNÉCOLOGIE POUR LA DILATATION DU COL

VI.1. Avant hystérocopie

Les résultats reposent sur trois méta-analyses publiées en 2011 et 2012 qui ont des résultats discordants.

Dans la méta-analyse la plus récente et la plus importante en nombre d'études pour les populations ménopausées ou non, le misoprostol serait efficace pour faciliter la dilatation du col et réduire le taux de lacérations cervicales. L'efficacité semble plus importante pour le groupe des patientes non ménopausées. Il y a systématiquement plus d'effets secondaires lors de la prise de misoprostol (NP1).

Il n'y a pas assez d'éléments pour proposer le misoprostol de manière systématique avant une hystérocopie diagnostique ou opératoire lorsque la procédure paraît simple et facile.

Il semble néanmoins possible de favoriser la dilatation chez les femmes en préménopause et pour des hystérosopies opératoires lorsque l'on s'attend à des difficultés (par exemple en cas d'échec précédent, nullipare, sténose) avec une diminution du risque de déchirure cervicale significative pour les deux méta-analyses les plus importantes (avis d'experts).

Avant une hystérocopie diagnostique ou opératoire chez une patiente ménopausée, le misoprostol associé à une œstrogénothérapie pourrait être utile pour faciliter la dilatation cervicale (NP2).

Il n'y a pas d'études comparatives sur la posologie qui varie de 200-1 000 µg, sur le délai entre la prise de misoprostol et l'intervention variant de 4-12 heures avant, ni sur la voie d'administration orale, sublinguale ou vaginale. Néanmoins une dose de 400 µg en voie d'administration vaginale au moins 4 heures avant le geste semble être la posologie la plus étudiée.

L'administration de misoprostol avant une procédure d'hystérocopie diagnostique ou opératoire présente un bénéfice chez la patiente avant la ménopause (ce bénéfice n'est pas retrouvé après la ménopause). Néanmoins, compte tenu des effets secondaires du misoprostol et conformément aux recommandations du CNGOF sur la pratique de l'hystérocopie (2013), il semble que le recours à ce traitement devrait être réservé aux cas supposés difficiles (avis du groupe de travail).

VI.2. Pose de dispositifs intra-utérins (DIU)

Le misoprostol facilite le retrait des DIU sans fil, utilisés dans d'autres pays (NP1), mais ces résultats ne sont pas transposables en cas de retrait de DIU habituellement utilisés en France.

Le misoprostol n'apporte pas de bénéfice pour faciliter la pose d'un DIU (au cuivre ou au lévonorgestrel) mais augmente les effets secondaires (NP1).

Il n'y a, à ce jour, aucune conclusion possible quant à l'intérêt de l'utilisation du misoprostol chez les patientes nullipares avant la pose de DIU.

Il n'y a pas de bénéfice à ce jour au misoprostol pour la pose des DIU quelle que soit la parité.

Bibliographie sur demande au CNGOF et qui sera disponible avec les textes longs (publication par Elsevier-Masson début 2014).

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Huitième partie

**Recommandations
pour la pratique clinique**



*37^{ES} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2013*

Recommandations pour la pratique clinique

Les tumeurs de l'ovaire présumées bénignes

Élaborées par le Collège national des gynécologues
et obstétriciens français

Promoteur

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol - 75002 Paris

Comité d'organisation

J. LEVÊQUE, président (Rennes), J.L. BRUN, coordonnateur
(Bordeaux), X. FRITEL, méthodologiste (Poitiers)

Experts du groupe de travail

Y. AUBARD (Limoges), M. BAZOT (Paris), B. BORGHÈSE (Paris),
N. BOURDEL (Clermont-Ferrand), M. CANIS (Clermont-Ferrand),
M. CAYROL (Tours), N. CHABBERT-BUFFET (Paris), P. COLLINET (Lille),
X. DEFFIEUX (Clamart), G. DUBERNARD (Lyon), C. HUCHON (Poissy),
N. KALFA (Montpellier), C. LACULLE-MASSIN (Lille), N. LAHLOU (Paris),
H. MARRET (Tours), P. MARZOUK (Paris), C. MIMOUN (Poissy),
C. PIENKOWSKI (Toulouse), C. POIROT (Paris), H. SEVESTRE (Amiens),
O. TARIEL (Lyon), I. THOMASSIN-NAGGARA (Paris), A. THOMIN (Paris)

Lecteurs

A. AGOSTINI (Marseille), K. ARDAENS (Seclin), A. AUDEBERT (Bordeaux), M. BOUKERROU (Saint-Pierre, La Réunion), S. BRUGERE (Bordeaux), C. CARLIER-GUÉRIN (Châtellerauld), H. CHAPOULART (Bordeaux), L. CHEVALLIER (Saint-Paul, La Réunion), O. DUPUIS (Lyon), H. FERNANDEZ (Le Kremlin-Bicêtre), P. FERRY (La Rochelle), T. GAUTHIER (Limoges), J. GRENIER-DEFORGES (Bordeaux), A. GUEYE (Saint-Denis, La Réunion), S. HENNO (Rennes), M. HILMI-LEROUX (Nice), K. KINKEL (Chênes-Bougeries, Suisse), F. LÉCURU (Paris), M. LE SAOS (La Roche-sur-Yon), P. LOPES (Nantes), E. MARBAIX (Bruxelles, Belgique), L. MARPEAU (Rouen), P. MATHEVET (Lausanne, Suisse), P. MERVIEL (Amiens), C. NADEAU (Poitiers), E. ORVAIN (Castres), E. PAGANELLI (Tours), A. PAPAXANTHOS (Bordeaux), O. PARANT (Toulouse), A.C. PIZZOFERRATO (Poissy), R. RAMANAH (Besançon), G. RATHAT (Montpellier), C. RAVEL (Rennes), L. SENTILHES (Angers), F. SERGENT (Grenoble), J. VIALARD (Rennes)

Résumé

Ces recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français sur le diagnostic et le traitement des tumeurs ovariennes présumées bénignes (TOPB) s'adressent aux praticiens qu'ils soient gynécologues, obstétriciens, chirurgiens, radiologues, pédiatres, ou omnipraticiens.

L'échographie pelvienne par voie vaginale est l'examen d'imagerie de première intention devant une TOPB chez la femme adulte (grade A). En cas de masse uniloculaire liquidienne pure de taille inférieure à 7 cm, l'échographie est suffisante pour caractériser la masse (grade A). L'IRM est recommandée en seconde intention pour explorer les masses indéterminées ou les masses de taille supérieure à 7 cm (grade B). Le dosage plasmatique du CA125 n'est pas recommandé en première intention dans un but diagnostique chez la femme adulte (grade C).

Chez les femmes ayant un kyste uniloculaire liquidien pur, le traitement hormonal est inefficace (NP1) et n'est pas recommandé (grade A). La ponction écho-guidée n'est pas recommandée (grade B). Chez la femme adulte sans antécédents de cancer, l'abstention est possible en cas de kyste uniloculaire pur asymptomatique de moins de 10 cm (grade B). En cas de symptômes, la cœlioscopie est la voie d'abord de référence du traitement chirurgical des TOPB (grade A). Un traitement chirurgical conservateur (kystectomie) doit être préféré à l'annexectomie chez la femme non ménopausée en dehors

d'un antécédent ou d'un facteur de risque oncologique (grade C). En cas de suspicion de torsion annexielle, une exploration chirurgicale cœlioscopique est recommandée (grade B). Le traitement conservateur, détorsion de l'annexe sans annexectomie, est recommandé chez la femme non ménopausée quels que soient la durée présumée de la torsion et l'aspect macroscopique de l'ovaire (grade B). Pendant la grossesse, l'expectative est recommandée pour les masses liquidiennes uniloculaires asymptomatiques de moins de 6 cm (grade C).

Abstract

These guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians on the diagnosis and treatment of presumed benign ovarian tumors (PBOT) concern physicians whether gynecologists, obstetricians, surgeons, radiologists, pediatricians, and general practitioners.

Vaginal pelvic ultrasound is the first-line imaging examination in case of PBOT in adult women (grade A). In case of pure fluid unilocular mass less than 7 cm size, ultrasound is sufficient to characterize the mass (grade A). MRI is recommended as second-line to explore indeterminate masses or masses greater than 7 cm (grade B). Serum CA125 assay is not recommended as first-line diagnostic in adult women (grade C).

Among women with a pure unilocular liquid cyst, hormonal therapy is ineffective (LE1) and is not recommended (grade A). Ultrasound-guided puncture is not recommended (grade B). In adult women without history of cancer, abstention is possible in case of asymptomatic pure unilocular cyst less than 10 cm (grade B). If symptoms develop, laparoscopy is the reference approach for PBOT surgical treatment (grade A). A conservative surgical treatment (cystectomy) should be preferred to oophorectomy in non-menopausal women without previous history of cancer (grade C). In cases of suspected adnexal torsion, laparoscopic surgical exploration is recommended (grade B). Conservative treatment, untwisting without oophorectomy, is recommended for non-menopausal women whatever the estimated duration of the twist and the macroscopic appearance of the ovary (grade B). During pregnancy, expectation is recommended for asymptomatic unilocular liquid masses less than 6 cm (grade C).

INTRODUCTION

Les tumeurs ovariennes présumées bénignes (TOPB) sont des situations fréquentes en pratique clinique de gynécologie-obstétrique.

Du fait de la définition souvent floue des kystes ovariens, nous avons préféré utiliser le terme de TOPB ou de masse ovarienne (par anglicisme) souvent retrouvé dans les publications d'imagerie. Cependant, la plupart des TOPB d'après les données cliniques, biologiques et d'imagerie sont des kystes.

Nous avons exclu les ovaires polykystiques (OPK) et les tumeurs d'emblée identifiées comme malignes ou borderline ; cependant, les stratégies diagnostiques et thérapeutiques sont très étroitement liées au risque de détecter un cancer au cours de la prise en charge de ces TOPB.

Ces recommandations s'adressent aux spécialistes d'organe qu'ils soient gynécologues, obstétriciens, chirurgiens, radiologues ou pédiatres ainsi qu'aux omnipraticiens.

Les travaux de haute qualité scientifique sont peu nombreux pour répondre aux différentes questions ; par conséquent, les recommandations ont souvent un faible niveau de preuve.

Nous envisagerons les différentes modalités de la stratégie diagnostique et thérapeutique.

RAPPEL MÉTHODOLOGIQUE

Le promoteur, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français, a désigné un comité d'organisation chargé de choisir les experts-rédacteurs, de définir les questions et d'élaborer la synthèse de recommandations issue de ces travaux. Les experts ont effectué une analyse de la littérature scientifique existante pour répondre aux questions posées. Pour chaque question posée, la synthèse des données scientifiques valides était assortie d'un niveau de preuve, établi en fonction de la qualité des données disponibles en utilisant la grille de lecture définie par la Haute Autorité de santé [1]. La synthèse des recommandations a été élaborée par le comité d'organisation à partir des réponses apportées par les experts-rédacteurs. Chacune des recommandations de pratique a été assortie d'un grade qui est non seulement fonction du niveau de preuve, mais également du bénéfice clinique attendu et des enjeux éthiques. En l'absence de preuve

scientifique concluante, certaines pratiques ont néanmoins été conseillées en se basant sur l'accord de l'ensemble des membres du groupe de travail.

Les textes des experts ont été relus par des lecteurs externes, praticiens issus des différentes spécialités concernées, et de pratique diverse (publique, privée, universitaire ou non universitaire). À l'issue de ces relectures, des modifications ont été effectuées [2-14].

RÉSULTATS

1. Épidémiologie

Les TOPB peuvent être de nature organique ou fonctionnelle. Leur prévalence est estimée entre 14 et 18 % chez les femmes ménopausées et aux alentours de 7 % chez les femmes asymptomatiques en période d'activité génitale (NP2). Leur incidence pendant la grossesse est comprise entre 0,2 et 5 % et varie avec le terme de la grossesse (NP2). La prévalence des kystes de plus de 2 cm chez les filles prépubères et les adolescentes s'échelonne de 1 à 12 % (NP3).

Les TOPB ont occasionné près de 45 000 hospitalisations en France en 2012. Le risque annuel d'hospitalisation pour TOPB chez une femme résidant en France est estimé à 1,3 ‰. Parmi les facteurs de risque étudiés dans la littérature, le tamoxifène augmente l'incidence des kystes ovariens chez les patientes non ménopausées (NP2) et certains traitements immunosuppresseurs (sirolimus, tacrolimus) sont associés à une haute prévalence de kystes ovariens bénins. À l'inverse, la contraception œstroprogestative diminue le risque de développement de kystes ovariens fonctionnels (NP4). L'analyse de la littérature ne permet pas de conclure à l'effet du traitement hormonal de la ménopause, ni à celui du tabac sur l'incidence des TOPB.

2. Imagerie

2.1. Échographie et Doppler

L'échographie pelvienne par voie vaginale est l'examen d'imagerie de première intention devant une tumeur ovarienne de l'adulte ; sa spécificité pour le diagnostic des TOPB est en moyenne de 80 % et sa sensibilité de 90 % (NP1). La voie abdominale est utile pour avoir une

vision d'ensemble et pour les grosses tumeurs (NP2). L'expertise de l'échographiste est le paramètre le plus performant pour discriminer tumeur maligne et bénigne (NP1).

L'échographie endovaginale permet de définir les caractéristiques et les mesures de la tumeur ovarienne. Il est recommandé d'utiliser la nomenclature, ou terminologie, échographique définie par le groupe IOTA (grade A, Tableau 1) [15]. La classification du même groupe peut également être utilisée. Elle classe les tumeurs en 6 catégories selon deux critères : uniloculaire ou multiloculaire, liquide ou solide : uniloculaire liquidien pur anéchogène (transsonique, sans particule ni zone échogène ou solide) ou impur (liquide d'échogénicité autre qu'anéchogène) ; uniloculaire solide (présence d'une zone solide mesurable ou d'une végétation de plus de 3 mm) ; multiloculaire liquidien, pur ou impur (présence d'au moins une cloison) ; multiloculaire solide (présence d'une cloison et d'une zone solide mesurable ou d'une végétation supérieure à 3 mm) ; solide (présence d'une portion solide > 80 % de la lésion) ; les lésions indéfinies ou non classables du fait de la mauvaise visualisation ou de l'échogénicité difficile constituent plutôt une limite de l'échographie qu'une entité lésionnelle spécifique.

Les lésions indéfinies ou non classables sont aussi dénommées masses complexes ou indéterminées par opposition aux masses déterminées pour lesquelles l'échographie permet de proposer un diagnostic étiologique telles que le corps jaune, le kyste hémorragique, l'endométriome et le kyste dermoïde. Les kystes endométriaux peuvent être uniloculaires (50 %) ou pauciloculaires liquidien, à contenu finement échogène en verre dépoli et sans végétation. Dans cette situation, l'échographie est suffisante pour faire le diagnostic chez la femme non ménopausée (grade B). Les kystes dermoïdes se distinguent par l'aspect hyperéchogène du liquide, le polymorphisme des liquides au sein du même kyste, l'échogénicité des cheveux ou des dents, le nodule de Rokitanski et l'atténuation acoustique.

Le Doppler est reconnu comme utile et validé, mais est peu performant seul (NP1). Le paramètre le plus utile est la localisation et la quantification des vaisseaux au sein des zones solides (NP2). Le Doppler est recommandé en association à l'échographie (grade A). L'échographie 3D et l'adjonction d'un produit de contraste ne sont pas validées à ce jour. Il n'est pas indispensable de signaler les images uniloculaires liquidien anéchogènes de moins de 3 cm avant la ménopause et de moins de 1 cm après la ménopause. Au-delà de ce seuil, elles doivent être décrites.

Tableau 1 - Nomenclature, ou terminologie, échographique définie par le groupe IOTA pour décrire les tumeurs ovariennes présumées bénignes (Timmerman et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000)

Table 1. *Ultrasound nomenclature, or terminology, defined by the IOTA group to describe presumed benign ovarian masses (Timmerman et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2000)*

Terme	Définition
Kyste	Masse uniloculaire liquide
Liquidien pur ou anéchogène	Liquide transsonique, aucune particule ni zone échogène ou solide
Liquidien impur	Liquide d'échogénéité autre qu'anéchogène, par exemple dermoïde hyperéchogène, endométriosique ou hémorragique échogène
Masse indéterminée	Examen échographique ne permettant pas de proposer un diagnostic étiologique
Masse déterminée	Examen échographique permettant de proposer un diagnostic étiologique
Kyste fonctionnel	Aspect échographique de kyste liquidien pur ou hémorragique souvent associé à une hypervascularisation périphérique, à parenchyme ovarien conservé, survenant dans un contexte évocateur (microprogestatif, tamoxifène, fin de cycle...)
Masse complexe	Masse n'ayant pas les caractéristiques d'un kyste bénin identifiable ou déterminée évoquant une histologie. Il s'agit donc d'une tumeur que l'échographiste ne peut classer en bénin, malin ou ne peut identifier histologiquement. Elle est donc souvent indéterminée

En cas de masse ovarienne uniloculaire liquidienne de 5 cm ou moins, quelle que soit l'échogénéité (liquidien pur ou impur), le risque de malignité est très faible (NP2). L'échographie pelvienne est le seul examen d'imagerie recommandé pour les masses ovariennes uniloculaires liquidiennes pures ou impures de 5 cm ou moins (grade B). En cas de masse ovarienne liquidienne, les facteurs suivants augmentent le risque de malignité : antécédents personnels de cancer du sein ou de l'ovaire, contenu hémorragique de la masse, irrégularité de la paroi de la masse (NP2). L'examen échographique seul n'est pas suffisant devant l'existence d'au moins un facteur de risque de malignité.

L'utilisation des scores pour l'analyse morphologique échographique a montré une efficacité pour discriminer les tumeurs ovariennes bénignes et malignes : valeur prédictive positive autour de 50 %, sensibilité proche de 90 %, concordance échographie/histologie de 70 à 80 % (NP3). Le RMI et les deux modèles d'IOTA (LR1 et 2) sont les mieux évalués et validés (NP2). Cependant, leur évaluation prospective est régulièrement moins bonne. Leur place dans la stratégie diagnostique devant une TOPB n'étant actuellement pas déterminée, il n'est pas conseillé de les utiliser en pratique dans cette situation.

En cas de masse indéterminée en échographie, une nouvelle échographie par un expert (grade A) et/ou la réalisation d'une IRM pelvienne (grade B) sont justifiées. Six à 16 % des masses ovariennes sont complexes ou indéterminées et vont donner lieu à la prescription d'IRM ou à une exploration chirurgicale.

2.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) et tomодensitométrie (TDM)

Le protocole de réalisation d'une IRM pelvienne pour caractérisation d'une masse ovarienne indéterminée ou complexe doit comprendre des séquences morphologiques T1 et T2 (grade B). En cas de portion tissulaire, une imagerie de perfusion et de diffusion est conseillée (grade C). Peu de données cliniques sur l'innocuité de l'IRM avec ou sans injection de gadolinium sont disponibles chez la femme enceinte. Aucun élément inquiétant n'est signalé par Centre des agents tératogènes à ce jour (www.lecrat.org). Une balance bénéfice-risque doit être évaluée au cas par cas par le clinicien et le radiologue et une information doit être donnée à la patiente.

Chez les patientes ayant une masse ovarienne indéterminée en échographie, l'IRM procure une meilleure caractérisation tissulaire que la TDM (NP2). L'IRM n'est pas une technique de première intention pour le diagnostic différentiel entre tumeur ovarienne fonctionnelle et organique (grade C). L'IRM peut être utile en cas de doute diagnostique clinique entre syndrome des ovaires polykystiques, syndrome d'hyperstimulation ovarienne et tumeur ovarienne multiloculaire (grade C).

En cas de doute diagnostique échographique quant à l'origine ovarienne ou non d'une lésion kystique pelvienne, l'IRM pelvienne est à privilégier par rapport à la TDM (grade C). Devant un syndrome pelvien douloureux aigu chez la patiente non enceinte, en l'absence de diagnostic clinique ou échographique, la TDM pelvienne en urgence permet le diagnostic différentiel avec les pathologies digestives et urinaires (NP4).

Le compte rendu explicite de l'échographie ou de l'IRM doit permettre au médecin ayant en charge la patiente de définir la conduite à tenir.

3. Stratégies diagnostiques

Les stratégies diagnostiques des TOPB sont fonction de l'âge des patientes, de leurs circonstances de découverte et des données échographiques.

3.1. Période prépubertaire

Devant la découverte d'une tumeur ovarienne de l'enfant, l'âge ne permet pas d'orienter le diagnostic entre bénin et malin (NP4).

En période prépubertaire, la symptomatologie clinique est, le plus souvent, non spécifique. La présence de signes d'imprégnation hormonale peut orienter vers certains types de tumeurs (NP4). L'examen clinique d'une TOPB chez l'enfant est un temps essentiel mais peu spécifique pour déterminer l'étiologie. Il est recommandé de faire un examen abdominal, sans toucher pelvien systématique, lorsqu'une TOPB est suspectée chez l'enfant (grade C).

L'examen d'imagerie de première intention devant une TOPB de l'enfant est l'échographie par voie abdominale (grade C). L'IRM est l'examen d'imagerie de seconde intention lorsque la tumeur est classée « indéterminée » en échographie (grade C). En raison de son caractère irradiant, les indications du scanner doivent être réservées à des situations d'urgence sans accessibilité possible à l'IRM ou pour éliminer une origine non gynécologique (grade B).

Le dosage combiné des marqueurs biologiques n'est pas conseillé de façon systématique devant la découverte d'une TOPB chez l'enfant. Cependant, le caractère bilatéral de la tumeur ovarienne ou la survenue de signes endocriniens en dehors de la période pubertaire justifie le dosage de certains marqueurs biologiques : alphafœtoprotéine, hCG, stéroïdes sexuels (grade C).

La ponction à visée diagnostique n'a pas sa place dans la stratégie diagnostique d'une TOPB chez l'enfant (grade C).

3.2. Période d'activité génitale et ménopause

La symptomatologie et l'examen clinique ne sont pas spécifiques et de faible contribution au diagnostic des TOPB (NP4). L'existence d'antécédents oncologiques personnels et familiaux peut guider la stratégie diagnostique.

En cas de masse uniloculaire liquidienne pure de taille inférieure à 7 cm, l'échographie est suffisante pour caractériser la masse (grade A). À partir de 7 cm, les performances diagnostiques de l'échographie diminuent (NP2). L'IRM est recommandée en seconde intention pour explorer les masses uniloculaires liquidiennes de taille supérieure à 7 cm (grade B). Lorsqu'une masse uniloculaire non liquidienne pure (impure ou solide) présente des caractéristiques échographiques permettant de la classer en « masse déterminée », l'échographie pelvienne est le seul examen d'imagerie recommandé chez la femme en période d'activité génitale (grade B).

En cas de masse ovarienne indéterminée ou complexe en échographie, une IRM est utile pour la caractériser (NP2). Dans cette circonstance, quelle que soit la taille tumorale, l'IRM est indiquée en 2^e intention (grade B). La TDM et la TEP-TDM ne sont pas indiquées dans la stratégie diagnostique d'une TOPB. La ponction à visée diagnostique ne doit pas être réalisée pour préciser la nature d'un kyste uniloculaire liquidien (grade C). Elle est contre-indiquée en cas de kyste non strictement liquidien.

La performance diagnostique du dosage plasmatique du CA125 pour orienter vers la malignité devant une TOPB est insuffisante. Le dosage plasmatique du CA125 n'est pas recommandé en première intention dans un but diagnostique chez la femme en période d'activité génitale ayant une TOPB (grade C). Chez la femme ménopausée ayant une masse ovarienne uniloculaire liquidienne, même persistante, le dosage systématique du CA125 dans un but diagnostique n'est pas recommandé (grade C). La spécificité du dosage plasmatique d'HE4 est supérieure à celle du CA125 pour le diagnostic de malignité (NP4), mais ce marqueur n'est pas utilisé en pratique courante. HE4 n'est pas référencé dans les actes de biologie à ce jour.

Des algorithmes ont été proposés pour aider la stratégie diagnostique. Ces modèles prédictifs sont basés sur la valeur du CA125 (OVA 1) +/- HE4 (ROMA) et parfois associés aux données échographiques et au statut ménopausique (RMI). L'algorithme ROMA a une meilleure sensibilité que le CA125 et l'HE4 seuls pour le diagnostic de malignité (NP1). Il est donc prometteur dans le diagnostic différentiel des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire.

Devant la découverte fortuite en cœlioscopie d'une masse ovarienne, la stratégie diagnostique ne peut être définie précisément, car l'aspect macroscopique de la tumeur est peu spécifique et le diagnostic histologique extemporané peu sensible dans les tumeurs ovariennes à malignité atténuée. Devant la découverte fortuite d'un CA125 plasmatique élevé, l'échographie pelvienne est l'examen d'imagerie de première intention. Les données de la littérature sont insuffisantes pour définir une valeur seuil de CA125 nécessitant des explorations complémentaires ou une surveillance particulière, en cas d'échographie pelvienne normale.

Il n'y a pas d'arguments pour modifier les stratégies diagnostiques ci-dessus selon l'état ou non de ménopause.

4. Traitements médicaux

Le traitement médical (œstroprogestatifs, progestatifs macrodosés, danazol, analogues de la GnRH) n'est pas plus efficace que l'abstention thérapeutique pour la prise en charge des kystes ovariens uniloculaires liquidiens purs asymptomatiques de la femme en période d'activité génitale (NP1).

Compte tenu de la nature bénigne de ces kystes ovariens (NP1), de l'absence de bénéfice démontré des œstroprogestatifs dans cette indication (NP1) et des effets indésirables notamment thromboemboliques potentiellement induits par ceux-ci (NP1), les œstroprogestatifs ne doivent pas être utilisés dans le but de faire disparaître les kystes ovariens (grade A). Ils ne sont indiqués que si une demande contraceptive existe, et qu'ils sont choisis par la patiente dans cet objectif. La patiente doit être informée que ce traitement œstroprogestatif n'aura pas d'impact sur les chances de rémission du kyste liquidien pur (grade A).

La contraception œstroprogestative diminue le risque de développement de kystes fonctionnels (NP2). Le faible dosage en éthinyl-estradiol ($EE < 20$ mcg/j) de l'anneau contraceptif et de certains œstroprogestatifs minidosés laisse supposer que le blocage de l'axe gonadotrope est partiel, exposant ainsi au risque de kystes fonctionnels. Il existe quelques données publiées concernant ce risque (NP2), mais aucune étude ne compare les œstroprogestatifs minidosés ($EE < 20$ mcg/j) et normodosés. Les microprogestatifs augmentent l'incidence des images ovariennes liquidiennes (NP3). Le tamoxifène est responsable d'une augmentation du risque de kystes uniloculaires chez les femmes non ménopausées (NP2). Il n'y a pas d'arguments à réaliser une échographie pelvienne systématique pour dépister les kystes ovariens chez la patiente sous tamoxifène. Des kystes uniloculaires liquidiens purs sont observés en début de traitement par analogues de la GnRH en vue d'une FIV (NP3) ; leur ponction avant stimulation n'améliore pas la qualité de la stimulation et le taux de grossesses (NP2) et n'est pas recommandée (grade B).

Les traitements médicaux, s'ils sont bien étudiés dans l'endométriome, sont peu évalués spécifiquement dans les endométriomes. Il n'existe pas d'études concernant les AINS, ni de données concernant les progestatifs administrés par voie orale. La prise continue de comprimés biologiquement actifs d'une pilule œstroprogestative évite probablement des hémorragies de privation au niveau des implants endométriosiques. Les œstroprogestatifs de deuxième génération présentant un risque thromboembolique moindre (NP1), ils doivent être privilégiés par rapport

aux estroprogestatifs de troisième ou quatrième génération (grade A). Les traitements par analogues de la GnRH ne sont pas étudiés spécifiquement dans les endométrioses ovariens. Les SPRM et les inhibiteurs de l'aromatase pourraient être des traitements de seconde ligne, mais les études publiées ne permettent pas de les conseiller. Il n'existe pas d'essai clinique concernant les thérapies ciblées (anti-angiogéniques et anti-facteurs de croissance). En cas d'endométrioses ovariens, l'abstention thérapeutique est conseillée si la taille de l'endomètre est inférieure à 30 mm et que celui-ci est asymptomatique. Les agonistes de la GnRH ne sont pas recommandés avant kystectomie dans le but de faciliter la chirurgie (grade C) ou de prévenir la récurrence (grade B). Les estroprogestatifs sont efficaces pour réduire le taux de récurrence d'endométrioses après kystectomie avec une durée de prescription minimale de 6 mois (NP2). De même, après traitement chirurgical d'endométrioses, l'utilisation prolongée d'une contraception estroprogestative minidosée monophasique cyclique ou continue permet de diminuer la fréquence et l'intensité d'une dysménorrhée à long terme (deux ans), *a fortiori* avec une prise régulière et prolongée (NP1). L'utilisation d'une contraception estroprogestative ou d'un DIU au levonorgestrel entraîne une réduction significative du volume des kystes endométriosiques récidivants (NP3). Après traitement chirurgical d'un endométrioses ovarien, une contraception estroprogestative de 6 mois ou plus (continue ou séquentielle) est recommandée en l'absence de désir de grossesse (grade B) ; un traitement estroprogestatif ou par DIU au levonorgestrel peut être proposé en cas de récurrence d'un kyste endométriosique opéré (grade C).

5. Traitements chirurgicaux

L'objectif du traitement chirurgical est d'assurer une exérèse complète du kyste, de limiter le risque de récurrence, de prévenir tout risque de dissémination tumorale en cas de malignité, et de préserver le maximum de tissu ovarien sain afin de ne pas hypothéquer la fertilité ultérieure chez la femme non ménopausée.

5.1. Techniques chirurgicales

La ponction écho-guidée est faisable chez les femmes ayant un kyste uniloculaire liquidien pur, mais sa performance n'est pas supérieure à l'abstention et la surveillance (NP2). La ponction écho-guidée n'est pas recommandée chez les femmes asymptomatiques ayant un kyste uniloculaire liquidien pur (grade B). La ponction écho-guidée suivie

d'une sclérothérapie à l'éthanol des endométriomes récidivants est en cours d'évaluation dans le but de préserver le capital folliculaire (NP4). Elle peut être proposée aux femmes prises en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) ayant des endométriomes récidivants après kystectomie (grade C). L'impact de la sclérothérapie au méthotrexate sur le capital folliculaire n'a pas été évalué.

La coelioscopie est la voie d'abord de référence du traitement chirurgical des TOPB (grade A). La voie d'abord coelioscopique est aussi performante que la laparotomie dans le traitement des endométriomes ovariens (NP2) ; elle diminue les adhérences postopératoires (NP1) et doit être préférée à la laparotomie dans les TOPB (grade A). La voie d'abord vaginale ne compromet pas la fertilité (NP4).

La chirurgie coelioscopique par trocart unique (single port) est faisable dans les TOPB et sûre (NP3). Ses bénéfices par rapport à la technique classique en termes de durée opératoire, douleurs postopératoires et pertes sanguines ne sont pas démontrés (NP4). Les bénéfices esthétiques sont en cours d'évaluation. Son utilisation est donc possible (grade C). En raison de son coût et de la longueur de son installation (NP4), la chirurgie robot-assistée n'est pas recommandée (grade C).

L'exploration péritonéale et la réalisation d'une cytologie péritonéale sont classiquement réalisées avant une kystectomie ovarienne ou une annexectomie. Il n'y a pas d'argument pour préconiser la kystectomie à kyste fermé par rapport à la kystectomie à kyste ouvert, pour réaliser systématiquement une kystoscopie, ou pour recommander la suture ovarienne systématique après kystectomie (grade B). La biopsie de l'ovaire controlatéral n'est pas recommandée.

En présence d'un kyste dermoïde, la technique de kystectomie par incision mésiale diminue le risque de rupture peropératoire (NP2).

En présence d'un endométriome, la technique chirurgicale de première intention est la kystectomie intra-péritonéale (grade A). Dans les endométriomes ovariens, la kystectomie par excision de la paroi kystique comparée à la destruction de la paroi kystique donne des résultats supérieurs en termes de préservation de la fertilité (NP1), sans diminution de la réponse à la stimulation ovarienne (NP2), avec des taux de grossesses supérieurs (NP1), y compris chez les femmes infertiles (NP2). Le traitement par coagulation bipolaire exclusive est à éviter en première intention en raison du risque augmenté de récurrence et du taux moindre de grossesses après chirurgie (grade A). Il n'y a pas d'arguments suffisants pour conseiller l'utilisation de l'énergie plasma et du laser CO₂ dans le traitement des endométriomes.

L'extraction du kyste ovarien à l'aide d'un sac endoscopique diminue la dissémination péritonéale du contenu kystique, la quantité de lavage péritonéal et la durée opératoire (NP2). L'utilisation d'un sac endoscopique pour extraire une TOPB est donc recommandée (grade B). L'extraction transpariétale du sac endoscopique est la plus fréquemment pratiquée. Cependant la voie transvaginale pourrait être moins douloureuse (NP2).

Les barrières anti-adhérentielles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des adhérences après kystectomie ovarienne, ovariectomie ou annexectomie (NP2). L'utilisation systématique des barrières anti-adhérentielles n'est pas recommandée après coelio-chirurgie des TOPB (grade C).

5.2. Anatomie pathologique

L'examen histologique extemporané de la lésion, sur des zones solides ou végétantes, est licite pour un pathologiste entraîné. Sa sensibilité et sa spécificité pour le diagnostic des lésions ovariennes bénignes et des cancers sont supérieures à 80 % (NP3). Le diagnostic extemporané des tumeurs ovariennes à malignité atténuée est moins précis, avec une sensibilité moyenne de 55 % (NP3). Les moins bons résultats sont rapportés pour les lésions mucineuses, les lésions de grande taille et dépendent de la spécialisation du pathologiste en gynécologie (NP4). L'examen extemporané pour le diagnostic histologique des tumeurs de l'ovaire doit donc être utilisé avec prudence (grade C).

Les prélèvements cytologiques, recueillis sur citrate, doivent être transférés sans délai à la structure ou à défaut fixés à l'alcool absolu, volume à volume. L'examen extemporané des liquides kystique et péritonéal n'est pas recommandé.

Les pièces opératoires peuvent être transférées immédiatement à l'état frais vers la structure d'anatomie pathologique, conditionnées sous vide et conservées à + 4 °C avant d'être transférées dans les 48 h, ou fixées par le formaldéhyde. Il n'y a pas d'intérêt à adresser le liquide kystique pour un examen cytologique lorsque le kyste est disponible pour un examen histologique.

6. Préservation de la fertilité

La responsabilité des TOPB dans l'infertilité reste peu étudiée dans la littérature. Dans une étude prenant en compte les sous-types histologiques des TOPB, les femmes porteuses d'un kyste dermoïde

sont plus souvent traitées pour infertilité (NP4). Les taux d'AMH ne diffèrent pas entre les femmes porteuses d'un endométriose ovarien non opéré et des patientes saines (NP4), mais sont inférieurs chez les patientes opérées d'un endométriose ovarien (NP2).

L'ovariectomie unilatérale augmente le risque d'insuffisance ovarienne prématurée (NP3). Dans les tumeurs à malignité limitée de l'ovaire, il n'y a pas de différence entre annexectomie et kystectomie en termes d'obtention de grossesses (NP4) ; un taux de grossesse supérieur est observé chez les patientes ayant une kystectomie bilatérale par rapport à celles ayant bénéficié d'une kystectomie unilatérale et une annexectomie controlatérale (NP2).

La chirurgie des endométrioses a des conséquences sur le fonctionnement ovarien : 1) endocrine avec une corrélation entre la taille du kyste réséqué et la précocité de survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée (NP3) ; 2) exocrine avec une diminution du capital folliculaire évaluée sur le taux d'AMH (NP1), une diminution de la fréquence des ovulations du côté opéré sans que toutefois le taux de grossesse par ovulation (NP2) et la réponse de l'ovaire opéré à la stimulation (NP3) soient affectés.

Dans les TOPB, le traitement conservateur (kystectomie) doit être privilégié chez les patientes afin de préserver les fonctions exocrines et endocrines de l'ovaire (grade C). L'adjonction d'un traitement par agonistes de la GnRH après excision de la paroi de l'endométriose augmente le taux de grossesses (NP4). L'électrocoagulation de la paroi des TOPB diminue le capital folliculaire (NP3) y compris dans les endométrioses ovariens (NP2).

Les TOPB de toute nature ne semblent pas affecter directement la fertilité des patientes (NP4) mais leur traitement est potentiellement délétère (NP2) ; à ce titre, l'excision de la paroi des TOPB doit être préférée à sa destruction (grade A).

L'information des patientes quant à la préservation de leur fertilité dans les traitements susceptibles de la compromettre est une obligation légale faite aux médecins et cette préservation est soumise à l'obtention d'un consentement.

La conservation des ovocytes matures n'est possible que chez les patientes pubères ; elle nécessite une stimulation ovarienne durant 2 à 6 semaines ; la présence d'endométrioses ovariens ou un antécédent de chirurgie pour endométriose ne nuit pas à la quantité d'ovocytes prélevés (NP3) ; la conservation des ovocytes matures peut être proposée aux patientes jeunes sans partenaire lorsque le traitement chirurgical du kyste prévoit un geste large (grade B) ; elle peut s'effectuer avant ou après la chirurgie de la TOPB ; ses chances de succès

diminuent avec l'âge de la patiente et le nombre d'ovocytes disponibles ; les techniques de vitrification ovocytaire se développent avec des résultats encourageants (NP4).

Le prélèvement d'ovocytes immatures suivi de maturation ovocytaire *in vitro* peut être envisagé sans retarder le traitement du kyste en évitant une stimulation ovarienne (NP4). Le faible nombre d'ovocytes matures obtenus fait conseiller d'y associer un prélèvement et une conservation du tissu ovarien.

Le prélèvement de corticale ovarienne se conçoit dans 2 situations : 1) l'autogreffe de tissu ovarien frais en situation ortho ou hétérotopique lors d'une ovariectomie partielle ou totale, permettant une reprise de la fonction ovarienne sans syndrome de l'ovaire rémanent (NP4) ; 2) le prélèvement et conservation de tissu ovarien après diagnostic histologique, technique réalisable chez toutes les patientes quel que soit leur statut pubertaire, sans traitement préalable (NP4). La réutilisation du tissu ovarien par greffe de tissu a permis des naissances, la restauration de la fonction ovarienne exocrine est obtenue environ 6 mois après la greffe (NP4), et la durée de vie des greffons va de quelques mois à 2 ans (NP4) tandis que la fonction endocrine reste insuffisante imposant une substitution hormonale. La maturation *in vitro* des follicules des fragments ovariens n'a pas permis à ce jour la naissance d'enfants.

La conservation embryonnaire est la technique la plus courante et aujourd'hui la plus efficiente en termes de grossesse au sein des couples. Les contraintes liées à cette technique sont superposables à celles décrites pour la congélation d'ovocytes matures.

Les indications des techniques d'AMP reposent sur la certitude que le traitement de la TOPB va fortement diminuer le capital folliculaire (lésions bilatérales, à fort potentiel récidivant, ou ayant déjà récidivé, geste chez une patiente dont la réserve ovarienne est basse) et ne dispensent pas des grandes règles épargnant au maximum la fertilité.

7. Stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques sont basées sur la nature de la TOPB (kyste uniloculaire simple, kyste dermoïde, endométriome), en fonction de la présence ou non de symptômes liés au kyste et de la nécessité de préserver la fertilité et la fonction endocrine. Le traitement conservateur doit être privilégié en cas de préservation de la fertilité. Afin de préserver la fonction endocrine, un traitement conservateur doit être

privilegié en dehors d'un antécédent ou d'un facteur de risque oncologique (grade C). L'annexectomie bilatérale systématique n'est pas recommandée avant l'âge de la ménopause (grade C).

Après la ménopause, l'annexectomie bilatérale réduit le risque de cancer ovarien (NP2), mais elle augmente l'incidence des pathologies cardiovasculaires (NP2). Après la ménopause, l'annexectomie contralatérale prophylactique doit être discutée au cas par cas avec la patiente selon ses facteurs de risque oncologique et cardiovasculaire. Il n'est pas possible de recommander une attitude systématique conservatrice ou non (grade C).

7.1. Kyste uniloculaire liquidien pur

Chez les femmes ayant un kyste uniloculaire liquidien pur symptomatique, le traitement hormonal est inefficace (NP1) et n'est pas recommandé (grade A). Chez la patiente symptomatique à bas risque chirurgical, le traitement cœlioscopique est la technique de référence pour le traitement de ces kystes (grade A). La ponction écho-guidée est associée à un taux de récurrence de 10 à 20 % (NP4). Elle ne peut être proposée que chez les femmes à haut risque chirurgical (grade C).

Chez les femmes ayant un kyste uniloculaire liquidien pur asymptomatique dont le diamètre est inférieur à 10 cm, le risque de cancer est très faible, comparable à celui des femmes sans kyste (0,3 à 0,4 %) (NP2). Chez la femme adulte, l'abstention est possible en cas de kyste uniloculaire pur asymptomatique de moins de 10 cm (grade B). De manière optionnelle, un contrôle échographique peut être fait 6 à 12 semaines après le diagnostic initial pour affirmer la nature fonctionnelle du kyste en cas de disparition. L'intérêt du contrôle échographique systématique au-delà de 3 mois n'est pas démontré et ne peut pas être recommandé (grade C).

Chez les femmes ayant un kyste uniloculaire liquidien pur asymptomatique dont le diamètre est supérieur à 10 cm, un traitement chirurgical peut être proposé en l'absence de données sur la surveillance (grade C). Chez les femmes aux antécédents personnels et/ou familiaux de cancer du sein et de l'ovaire, une cœliochirurgie peut être proposée pour des kystes uniloculaires asymptomatiques, sans qu'un seuil minimum de taille puisse être défini (grade C).

Après chirurgie d'un kyste uniloculaire liquidien dont la nature bénigne est confirmée par l'examen anatomopathologique définitif, il n'est pas recommandé de faire une surveillance systématique clinique ou échographique quel que soit le geste réalisé : kystectomie, annexectomie uni- ou bilatérale (grade C).

7.2. Kystes dermoïdes

Les kystes dermoïdes ne semblent pas plus à risque de torsion que les autres types de kystes (NP3). Leur croissance régulière dans le temps est estimée à moins de 2 mm par an (NP3). Le risque de torsion augmente avec la taille (NP3). Les transformations malignes surviennent chez les femmes de plus de 50 ans et pour un diamètre supérieur à 10 cm (NP3).

L'abstention chirurgicale est une option pour les kystes dermoïdes asymptomatiques de petit diamètre (moins de 4 à 6 cm), sans qu'il soit possible de déterminer un seuil exact (grade C). Il est habituel de les surveiller une fois par an.

Les arguments pour un traitement chirurgical sont les symptômes, le gros volume ovarien ou une modification au cours du suivi. Si la fertilité ou la fonction endocrine doivent être préservées, la kystectomie par cœlioscopie doit être privilégiée (grade C).

Le risque de récurrence après kystectomie est faible. Une surveillance postopératoire n'est pas recommandée de façon systématique chez les patientes opérées pour kystes dermoïdes (grade C).

7.3. Endométriomes

Les endométriomes sont rarement isolés. Dans l'endométriome isolé asymptomatique, aucune donnée ne permet de recommander une prise en charge plutôt qu'une autre, médicale, chirurgicale, ou abstention (grade C).

Chez les femmes ayant un endométriome associé à des douleurs, il n'y a pas d'argument permettant de privilégier un traitement antalgique par rapport à un autre (grade C). Aucune étude ne permet de recommander une hormonothérapie par rapport à une autre : progestatifs, œstroprogestatifs, agonistes du GnRH, dispositif intra-utérin au levonorgestrel, ou danazol (grade C).

Chez les femmes ayant un endométriome associé à une infertilité traitée en assistance médicale à la procréation, la chirurgie n'est pas plus efficace que le traitement médical ou l'abstention (NP2). Aucune stratégie thérapeutique ne peut être recommandée (grade B).

Il n'y a pas d'argument permettant de déterminer une taille pour laquelle le traitement chirurgical doit être privilégié par rapport au traitement médical ou à l'abstention (grade C).

Le traitement médical préopératoire par agonistes du GnRH permet une réduction du volume tumoral et du score d'endométriose (AFS-R), mais n'apporte pas de bénéfice per- ou postopératoire (NP3). Si une chirurgie est proposée, le traitement médical systématique préopératoire n'est pas recommandé (grade C).

Le traitement postopératoire par progestatifs ou œstroprogestatifs continus ou discontinus pendant au moins 6 mois diminue le risque de récurrence de l'endométriome par rapport à l'abstention (NP2). En l'absence de désir de grossesse, une contraception hormonale par (œstro)progestatif ou DIU au levonorgestrel est recommandée (grade B). Aucune donnée ne permet de recommander une surveillance postopératoire spécifique (grade C).

8. Complications

8.1. Torsion annexielle

Le principal facteur de risque de torsion annexielle est un antécédent de torsion (NP4). La taille de l'ovaire ou de l'annexe semble être corrélée au risque de torsion, sans qu'un seuil précis puisse être déterminé. Le risque est comparable quel que soit le type de kyste (fonctionnel, séreux, mucineux, dermoïde), sauf pour les kystes endométriosiques qui sont rarement concernés (NP3). Le côté droit est le plus fréquemment atteint (NP3).

Le diagnostic d'une torsion annexielle est difficile car les principaux symptômes cliniques et signes d'imagerie sont peu spécifiques. Aucun signe clinique, biologique ou radiologique ne permet d'éliminer avec certitude une torsion chez une patiente symptomatique (NP3). L'existence d'une vascularisation annexielle au Doppler n'élimine donc pas le diagnostic de torsion ovarienne (NP2).

En cas de suspicion de torsion annexielle, une exploration chirurgicale coelioscopique est recommandée (grade B). Il n'existe pas de délai de temps au-delà duquel il n'est plus nécessaire d'opérer une patiente présentant une suspicion de torsion annexielle (NP4). Si le diagnostic est confirmé, la détorsion de l'annexe est recommandée chez les femmes en période d'activité génitale (grade B). Ce traitement conservateur est associé à très peu de complications (NP3). De plus, une récupération fonctionnelle est possible, même en cas d'annexe demeurant d'aspect ischémique après détorsion (NP3). Chez la femme en période d'activité génitale, l'annexectomie systématique n'est donc pas recommandée lorsque l'annexe ne reprend pas une coloration « normale » après détorsion (grade C). En cas de conservation annexielle après détorsion, l'ovariopexie systématique n'est pas recommandée (grade C). La patiente doit être prévenue du risque de récurrence. L'annexectomie est recommandée chez les femmes ménopausées (grade C).

8.2. Hémorragie intra-kystique et rupture du kyste

Les signes cliniques d'hémorragie intra-kystique ne sont pas spécifiques (NP4). L'échographie est d'autant plus performante que les signes évocateurs sont associés : présence de brins de fibrine, absence de cloison, paroi sans végétation, rétraction de caillot (NP3). L'IRM n'est pas plus sensible ou spécifique que l'échographie dans cette indication (NP2). L'IRM ne doit pas être systématiquement réalisée pour confirmer le diagnostic d'hémorragie intra-kystique (grade C).

Les ruptures du kyste du corps jaune hémorragique surviennent préférentiellement en phase lutéale (NP4). Les signes cliniques ne sont pas spécifiques (NP4). Les signes échographiques sont variables selon l'ancienneté de l'hémorragie et seule la présence d'un épanchement liquidien péritonéal est spécifique (NP4). Les cas les plus graves sont rapportés chez des femmes présentant un trouble de la coagulation congénital ou acquis sous traitement anticoagulant ou antiagrégant (NP4). Une pathologie de la coagulation doit être recherchée devant un hémopéritoine secondaire à la rupture d'un kyste du corps jaune hémorragique, surtout en cas d'épisodes récidivants (grade C). Des antécédents familiaux ou personnels d'hémorragie ou de trouble de l'hémostase, en l'absence de thrombopénie, doivent faire réaliser systématiquement un temps de prothrombine et un temps de céphaline activée (TCA). Une maladie de Willebrand est évoquée devant un allongement du TCA, indiquant une exploration spécifique (grade B). Chez l'adolescente, la recherche d'une maladie de l'hémostase, dont la plus fréquente est la maladie de Willebrand, doit être large (grade C). En cas d'anomalie et en l'absence de désir de grossesse, un traitement par pilule œstroprogestative peut être prescrit pour limiter le risque de récédive.

9. Enfant et adolescente

Les tumeurs ovariennes sont rares pendant l'enfance (NP1) mais souvent organiques y compris lorsqu'elles sont liquidiennes avec un contingent malin dans 10 % des cas (NP2). Chez l'adolescente la pathologie fonctionnelle domine et la prise en charge s'apparente à celle de l'adulte (NP3). La prise en charge multidisciplinaire en milieu spécialisé est conseillée.

La symptomatologie clinique d'une TOPB chez l'enfant et l'adolescente reste non spécifique (NP4), et ne permet pas de distinguer un kyste fonctionnel d'une tumeur organique (NP4). La douleur est le premier signe d'appel clinique (NP3). Une douleur aiguë associée à un

syndrome d'irritation péritonéale doit faire évoquer une complication aiguë à type de torsion et une échographie pelvienne permet d'éliminer les autres diagnostics non gynécologiques (NP3). Les torsions annexielles chez l'enfant concernent principalement les tumeurs bénignes (NP3) et le risque de torsion est identique chez les enfants prépubères et les adolescentes (NP4). La présence de signes d'imprégnation hormonale chez une enfant prépubère doit faire suspecter une tumeur maligne (NP4). La découverte d'une masse abdominale isolée ou associée à un syndrome de compression est l'élément révélateur dans 20 % des cas (NP2). Chez l'enfant, la taille limite admise pour considérer qu'une image liquidienne ovarienne est pathologique est de 1 cm ou plus (NP4) ; une image uniloculaire liquidienne pure de moins de 1 cm régresse dans la majorité des cas (NP3). La découverte fortuite lors d'une laparoscopie d'une TOPB doit conduire à l'abstention et à des explorations adaptées en postopératoire (grade C).

L'échographie pelvienne est le premier examen devant une TOPB de l'enfant et adolescente (grade A). Les kystes uniloculaires liquidiens purs sont à faible risque de malignité (NP3) et la présence de tissu ovarien normal jouxtant la TOPB est un élément en faveur de la bénignité (NP3) à côté des critères classiques (taille tumorale et importance de la composante solide). Une taille rapidement croissante ou supérieure à plus de 5 cm expose à un risque accru de torsion (NP4). L'IRM permet la caractérisation d'une masse complexe (NP4) ; elle est associée à l'étude des marqueurs biologiques tumoraux et hormonaux ; mais ces examens ne doivent pas retarder un traitement chirurgical s'il est urgent (grade C).

La ponction écho-guidée n'a pas d'efficacité démontrée (NP4) et n'est pas réalisable par voie vaginale en pédiatrie ; elle n'est pas recommandée (grade C). En cas de TOPB après bilan diagnostique complet, le traitement coelioscopique comprend une kystectomie (NP3) si possible à kyste fermé (NP3) avec extraction protégée. Si l'ensemble des critères morphologiques et biologiques évoquant la bénignité ne sont pas réunis, la coelioscopie permet une exploration de la cavité péritonéale, mais la résection tumorale doit être effectuée par laparotomie (grade C).

En cas de torsion, l'aspect macroscopique de l'ovaire après détorsion ne présage pas de sa récupération (NP3). La conservation ovarienne doit toujours être privilégiée (grade C). La fixation systématique de l'ovaire n'est pas recommandée (grade C). S'il existe un doute de malignité, une détorsion doit être réalisée et un bilan complémentaire postopératoire permettra de déterminer la conduite à tenir (grade C).

Il n'y a pas de preuves suffisantes dans la littérature pour se prononcer chez l'enfant sur l'utilisation de barrières anti-adhérentielles,

sur l'utilisation du trocart unique et la chirurgie robotique, de même que l'héparinothérapie préventive post-chirurgicale. La biopsie de l'ovaire controlatéral systématique n'est pas recommandée chez l'enfant (grade C). La sclérothérapie à l'éthanol ou les lavages au méthotrexate ne sont pas recommandés chez l'enfant (grade C). Aucun traitement postopératoire médical n'a fait la preuve de son efficacité chez l'enfant (NP4). En postopératoire, seules les lésions organiques à risque de récurrence doivent être surveillées tous les 6 mois durant 5 ans (grade C).

10. Grossesse

La prévalence des masses ovariennes découvertes durant la grossesse varie de 0,2 à 5 % (NP2). Les masses ovariennes les plus fréquentes diagnostiquées par échographie durant la grossesse sont les kystes fonctionnels (57 à 76 %) (NP2). La prévalence des endométriomes découverts durant la grossesse est évaluée à 0,5 % (NP4). En cas d'intervention chirurgicale durant la grossesse, les TOPB les plus fréquentes sont les kystes dermoïdes (35 %) et les cystadénomes (24 %) (NP2). Les tumeurs malignes sont peu fréquentes (6 %) et la moitié d'entre elles sont des tumeurs à malignité atténuée (NP2). Elles sont le plus souvent symptomatiques (NP2) et diagnostiquées à un stade précoce (NP4).

La grande majorité des masses ovariennes au cours de la grossesse sont asymptomatiques et découvertes fortuitement à l'échographie au 1^{er} trimestre (40 %) ou plus tardivement au 3^e trimestre (40 %) (NP2).

Dans 70 % des cas, les masses ovariennes diagnostiquées par échographie au 1^{er} trimestre vont disparaître spontanément, notamment les kystes uniloculaires anéchogènes mesurant moins de 5 cm (NP2). Certains kystes fonctionnels ne régressent pas et peuvent être à l'origine de complications (NP4). La taille des kystes dermoïdes reste stable (NP3) et la moitié des endométriomes diminuent de taille au cours de la grossesse (NP4). La décidualisation des endométriomes (12 %) peut donner des aspects échographiques suspects évoquant une transformation maligne (NP4).

La complication principale des masses ovariennes durant la grossesse est la torsion annexielle, notamment au 1^{er} trimestre et au début du 2^e trimestre (NP4). Le risque de torsion annexielle est évalué globalement à 8 % (NP2) et à environ 16 % en cas d'hyperstimulation ovarienne (NP4). Le risque de torsion des masses annexielles est rare en cas de taille inférieure à 6 cm, après 20 SA et en cas d'endométriome (NP4).

10.1. Stratégies diagnostiques

L'échographie pelvienne est sensible (86 à 91 %) et spécifique (68 à 83 %) pour le diagnostic des masses ovariennes durant la grossesse (NP3). La combinaison avec le Doppler n'améliore pas la spécificité (NP4). L'échographie pelvienne est recommandée en première intention pour caractériser une masse ovarienne durant la grossesse (grade B).

L'IRM pelvienne est un examen performant dans le diagnostic des masses ovariennes durant la grossesse avec une sensibilité et une spécificité d'environ 90 % (NP2). Elle complète l'information donnée par l'échographie ou permet le diagnostic différentiel avec les tumeurs non ovariennes (NP4). L'IRM pelvienne est recommandée à partir du 2^e trimestre de la grossesse en cas de masse ovarienne persistante, en cas de taille supérieure à 10 cm et en cas de diagnostic incertain à l'échographie ou de doute sur sa nature maligne (grade C).

L'augmentation physiologique du CA125 au cours de la grossesse et le manque de données concernant les autres marqueurs tumoraux ne permettent pas leur utilisation durant la grossesse (grade C).

10.2. Stratégies thérapeutiques

Au 1^{er} trimestre, devant le fort taux de régression spontanée des masses ovariennes au cours de la grossesse et le faible risque de torsion ou de malignité, notamment pour les kystes uniloculaires mesurant moins de 5-6 cm (NP2) et les endométriomes (NP4), l'abstention thérapeutique est recommandée en l'absence de symptomatologie (grade C). En cas d'abstention au 1^{er} trimestre, un contrôle échographique est effectué au début du 2^e trimestre. En cas de persistance sans augmentation de taille, le risque de complication est faible (NP3) et l'expectative est légitime (grade C).

En cas de TOPB asymptomatique de plus de 6 cm, d'emblée ou au cours de la surveillance, les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure entre expectative et intervention.

À partir du 2^e trimestre, le risque de torsion est faible après 20 SA et les complications obstétricales postopératoires sont plus fréquentes après 23 SA (NP4). La chirurgie des TOPB asymptomatiques diagnostiquées au milieu du 2^e trimestre doit donc être reportée après l'accouchement si possible (grade C). Quel que soit le trimestre de la grossesse, une TOPB symptomatique, notamment associée à des douleurs pelviennes, est une indication chirurgicale (grade C). Le traitement chirurgical d'une TOPB peut être réalisé dans le même temps qu'une césarienne indiquée pour une autre raison.

Bibliographie

- [1] Brun JL, Fritel X, Levêque J. Recommandations pour la pratique clinique, Tumeurs ovariennes présumées bénignes, Objectifs, méthodes et organisation. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [2] Sevestre H, Ikoli JF, Al Thakfi W. Anatomie et cytologie pathologiques des tumeurs de l'ovaire présumées bénignes. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [3] Mimoun C, Fritel X, Fauconnier A, Deffieux X, Dumont A, Huchon C. Épidémiologie des tumeurs de l'ovaire présumées bénignes. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [4] Marret H, Cayrol M. Échographie et Doppler dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [5] Thomassin-Naggara I, Bazot M. IRM et TDM dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [6] Lahlou N, Brun JL. Marqueurs sériques et tumoraux ovariens dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [7] Laculle-Massin C, Collinet P, Faye N. Stratégies diagnostiques des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [8] Thomin A, Darai E, Chabbert-Buffet N. Traitements médicaux des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [9] Borghèse B, Marzouk P, Santulli P, de Ziegler D, Chapron C. Traitements chirurgicaux des kystes de l'ovaire présumés bénins. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [10] Aubard Y, Poirot C. Tumeurs ovariennes présumées bénignes et fertilité. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [11] Deffieux X, Thubert T, Huchon C, Demoulin G, Rivain AL, Faivre E, Trichot C. Complications des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [12] Bourdel N, Canis M. Stratégies thérapeutiques des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [13] Pienkowski C, Kalfa N. Tumeurs ovariennes présumées bénignes de l'enfant et de l'adolescente. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [14] Tariel O, Huisoud C, Rudigoz RC, Dubernard G. Tumeurs ovariennes présumées bénignes lors de la grossesse. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013. Sous presse.
- [15] Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16: 500-5.

Recommandations pour la pratique clinique

Le retard de croissance intra-utérin

Élaborées par le Collège national des gynécologues
et obstétriciens français

Promoteur

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol - 75002 Paris

Comité d'organisation

B. CARBONNE, président (gynécologue obstétricien, CHU, Paris),
C. VAYSSIÈRE, coordonnateur (gynécologue obstétricien, CHU, Toulouse),
L. SENTILHES, coordonnateur (gynécologue obstétricien, CHU, Angers),
C. ARNAUD, méthodologiste (épidémiologiste, Inserm U1027, Toulouse),
D. COMBOURIEU (CFEF, Collège français d'échographie fœtale, échographe
fœtale, secteur privé et CHU, Lyon), V. TESSIER (CNSF, Collège
national des sages-femmes), B. LANGER (SFMP, Société française de
médecine périnatale, gynécologue obstétricien, CHU, Strasbourg),
P. TRUFFERT (Société française de néonatalogie, pédiatre, CHU, Lille),
A. SERRY (CIANE, Collectif interassociatif autour de la naissance),
C. BERNARD (CIANE)

Experts du groupe de travail

A. EGO (épidémiologiste, CHU, Grenoble), C. FLAMANT (pédiatre,
CHU, Nantes), A. GAUDINEAU (gynécologue obstétricien, CHU,

Strasbourg), G. GASCOIN (pédiatre, CHU Angers), G. GRANGÉ (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), V. HOUFFLIN-DEBARGE (gynécologue obstétricien, CHRU, Lille), V. MALAN (généticienne, CHU, Paris), P. MARCORELLES (anatomopathologiste, CHU, Brest), J. NIZARD (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), F. PERROTIN (gynécologue obstétricien, CHU, Tours), L. SALOMON (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), M.V. SENAT (gynécologue obstétricien, CHU, Clamart), V. TSATSARIS (gynécologue obstétricien, CHU, Paris)

Lecteurs

E. AZRIA (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), M. BECHARD DE SPIRLET (gynécologue obstétricien secteur privé, Levallois-Perret), C. BLANCHOT-ISOLA (sage-femme secteur privé, Evry), B. BRANGER (pédiatre, CHU, Nantes), H. BRUEL (pédiatre, CHG, Montivilliers), A. BURGNET (pédiatre, CHU, Dijon), D. CARLES (foetopathologiste, CHU, Bordeaux), M.L. CHARKALUK-DUPONT (pédiatre secteur privé, Lille), F. COATLEVEN (gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux), P. DAUNE (sage-femme, CHU, Amiens), I. de MEZERAC (association SPAMA, Soins palliatifs et accompagnement en maternité), M. DREYFUS (gynécologue obstétricien, CHU, Caen), M. DRIESSEN (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), G. DUCARME (gynécologue obstétricien, CH, La Roche sur Yon), C. FOULHY (sage-femme, CHU, Clermont-Ferrand), D. GALLOT (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand), F. GOFFINET (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), S. GONY (maïeuticien, CHU, Clermont-Ferrand), I. GUELLEC (pédiatre, CHU, Paris), T. HARVEY (gynécologue obstétricien, ESPIC, Paris), J.M. JOUANNIC (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), O. JOURDAIN (gynécologue obstétricien secteur privé, Bruges), G. KAYEM (gynécologue obstétricien, CHU, Colombes), R. KUTNAHORSKY (gynécologue obstétricien, CHG, Colmar), H. LAURICHESSE (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand), A. LEREBOURS-BARBIER (gynécologue obstétricien secteur privé, Vannes), M. MARTINEZ (maïeuticien, CHU, Montpellier), E. MASCITI-HUMBERT (sage-femme, CH, Chaumont), C. MORIN (sage-femme, CHU, Bordeaux), M. MORIN (maïeuticien, CHU, Toulouse), I. NISAND (gynécologue obstétricien, CHRU Strasbourg), M. PERINEAU (gynécologue obstétricien secteur privé, Toulouse), A. RICBOURG (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), V. RIGOURD (pédiatre, CHU, Paris), C. ROUILLARD (sage-femme, CHU, Angers), P. ROZENBERG (gynécologue obstétricien, CHI, Poissy), B. SCHAUB (gynécologue obstétricien, CHU, Fort de France), J. SEROR (échographiste secteur privé, Paris), O. THIEBAUGEORGES (gynécologue obstétricien secteur privé, Toulouse), E. VERSPYCK (gynécologue obstétricien, CHU, Rouen), J. ZEITLIN (épidémiologiste, Inserm U953, Paris)

La prise en charge du retard de croissance intra-utérin implique tous les professionnels de la périnatalité et nécessite une même compréhension des processus en cause ainsi que l'adoption d'un langage commun basé sur des définitions précises. L'information la plus claire possible des parents est indispensable afin de permettre leur implication éclairée dans les décisions médicales avant comme après la naissance.

1. DÉFINITIONS, CHOIX DES COURBES DE CROISSANCE

La définition d'une anomalie de croissance et le choix d'une courbe de poids conditionnent en grande partie le dépistage et le diagnostic du retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Définitions

La terminologie suivante, à utiliser en anté comme en postnatal, est proposée :

- Le **petit poids pour l'âge gestationnel ou PAG** (équivalent français de *Small for Gestational Age* ou SGA) est défini par un poids isolé (estimation pondérale *in utero* ou poids de naissance) inférieur au 10^e percentile, (**accord professionnel**). Le PAG sévère correspond à un PAG inférieur au 3^e percentile (**accord professionnel**).
- Le **RCIU** (équivalent français de *fetal growth restriction* (FGR) ou *intra-uterine growth retardation* IUGR) correspond le plus souvent à un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à trois semaines d'intervalle) (**accord professionnel**). Plus rarement, un RCIU peut correspondre à un défaut de croissance, avec un poids proche du 10^e percentile sans être PAG (**NP2**).

Remarques

- Dans les situations de PAG sur une mesure isolée, l'existence de signes d'altération du bien-être fœtal (diminution des mouvements fœtaux, anomalies du Doppler, oligoamnios) doit faire évoquer un RCIU (**accord professionnel**).

- Les enfants PAG sont soit des enfants constitutionnellement petits, soit d'authentiques RCIU (NP2).
- Il est souhaitable de supprimer du vocabulaire les dénominations « hypotrophe », « RCIU symétrique ou asymétrique » (accord professionnel).

Choix des courbes

- Les courbes de poids de naissance ne sont pas adaptées au repérage des PAG aux petits âges gestationnels en raison des pathologies liées à la prématurité. Les courbes *in utero* représentent plus fidèlement la croissance physiologique (NP2).
- Le sexe fœtal, la taille et le poids maternels en début de grossesse, la parité, et l'origine ethnique influencent significativement le poids fœtal, le sexe étant le facteur prépondérant (NP2). L'utilisation d'une courbe non différenciée par sexe conduit à suspecter préférentiellement le faible poids chez les filles (faux positifs) et ignorer des PAG garçons (faux négatifs) (NP3).
- Les courbes ajustées individuelles de croissance fœtale associent croissance *in utero* et ajustement sur taille, poids de la mère, parité, et sexe fœtal. Les PAG définis uniquement selon une courbe en population ne présentent pas d'augmentation de risque périnatal et semblent être constitutionnellement petits. Les PAG définis uniquement selon les courbes ajustées individuelles de poids fœtal ont un excès de risque de décès périnatal de 2 à 10 (NP3). Rapportés à l'ensemble des naissances, 5 % des enfants sont reclassés (NP3). **Ils représentent environ 25 % des PAG (NP3).**

Au total, l'adoption homogène de nouvelles courbes de croissance, en période prénatale comme à la naissance, est une nécessité pour tous les professionnels de la périnatalité (obstétriciens, sages-femmes, échographistes, pédiatres...) (accord professionnel).

- **En échographie diagnostique (ou de référence)**, l'utilisation de courbes de croissance ajustées sur taille, poids de la mère, parité, et sexe fœtal, est recommandée (accord professionnel).
- **En dépistage**, l'utilisation des courbes ajustées doit faire l'objet d'une évaluation dans des régions pilotes, qui guidera le calendrier de leur utilisation ultérieure à l'échelle nationale. Ce choix

repose sur des arguments de faisabilité, et sur l'absence de bénéfice actuellement démontré sur la santé périnatale en population générale (**accord professionnel**).

2. FACTEURS DE RISQUE DE PAG

- Un antécédent de PAG multiplie par 4 le risque de PAG (**NP2**).
- L'âge maternel de plus de 35 ans augmente le risque d'un facteur 3 par rapport aux femmes de 20 à 30 ans (**NP2**).
- La primiparité et la grande multiparité : risque multiplié par 2 (**NP2-3**).
- Les troubles hypertensifs augmentent la fréquence de PAG : hypertension artérielle chronique (d'un facteur 2), prééclampsie (d'un facteur 5 à 12 selon la sévérité de l'atteinte et les études), hypertension gravidique (d'un facteur 2) (**NP2**).
- Un diabète préexistant à la grossesse avec atteinte vasculaire est associé au PAG (risque multiplié par 6) (**NP3**).
- Tabagisme actif pendant la grossesse : risque multiplié par 2 pour une consommation de 10 cigarettes par jour avec un effet-dose (**NP2**).
- La consommation alcoolique multiplie le risque par 2 (**NP2**).
- Une consommation de drogues pendant la grossesse est associée à une fréquence augmentée de PAG (risque multiplié par 3) (**NP2**).
- Autres facteurs de risque (augmentation du risque inférieure à 2) : insuffisance pondérale, obésité, niveau socio-économique défavorisé (**NP2**).

3. CONSÉQUENCES À LONG TERME DES ENFANTS NÉS DANS UN CONTEXTE DE RCIU ET/OU PAG

La principale difficulté est de dissocier les effets à moyen et long terme dus au RCIU et/ou au PAG des effets dus à la prématurité.

- Le score neuro-développemental à 2 ans est plus faible chez ces enfants, prématurés ou à terme, avec un effet semblant plus marqué chez les enfants nés RCIU *versus* nés PAG (**NP3**).

- Les études interventionnelles récentes sur le moment et les modalités d'accouchement dans cette population n'ont pas permis d'identifier d'effets sur le développement à 2 ans, ni à 6-13 ans (NP2).
- Comme chez l'enfant eutrophe, le souhait d'allaitement doit être soutenu. Le développement semble meilleur dans le cas d'un allaitement maternel en dépit d'une courbe de croissance staturo-pondérale moins bonne (« breast-feeding paradox ») (NP3).
- Les PAG/RCIU ont un risque plus élevé de déficits cognitifs mineurs, de symptômes d'hyperactivité, d'inattention à 5 ans et de difficultés scolaires à 8 ans (NP3). Chez les moins de 28 SA, les effets dus à la prématurité sont plus marqués que ceux dus au retard de croissance (NP3).
- Les PAG/RCIU sont plus à risque de développer à l'âge adulte des maladies cardiovasculaires, de l'hypertension artérielle, une intolérance glucidique, un diabète, une dyslipidémie et de l'obésité (NP2).
- La plupart de ces enfants rattrapent le poids à 6 mois et la taille à 1 an (NP3). Le rattrapage staturo-pondéral trop rapide pourrait être un facteur supplémentaire intervenant dans la survenue d'hypertension artérielle (NP2).
- Chez les adultes nés PAG, les études n'ont pas mis en évidence de répercussion en termes de qualité de vie, d'insertion professionnelle, ni d'estime de soi (NP3).

En conclusion, les enfants nés dans un contexte de RCIU et/ou PAG ont un risque plus élevé de déficits cognitifs mineurs et de difficultés scolaires et de syndrome métabolique à l'âge adulte. Le rôle de la prématurité dans ces complications semble malgré tout intriqué.

4. MODALITÉS DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DU FŒTUS PETIT POUR L'ÂGE GESTATIONNEL

La performance de l'échographie pour dépister les PAG est faible avec une sensibilité de 22 % en France.

Dépistage clinique

- La mesure de la hauteur utérine (HU) garde sa place dans le dépistage à partir de 22 SA (**grade C**).
- La mesure de la HU peut contribuer à dépister les PAG car un défaut de croissance peut apparaître entre les échographies de 22 et 32 SA, ou après celle de 32 SA (**grade C**). Une HU anormale justifie une échographie supplémentaire (**accord professionnel**).

Dépistage échographique

- La biométrie fœtale doit être interprétée en fonction du contexte clinique et échographique (**grade C**).
- Les paramètres biométriques échographiques définis par le Comité technique d'échographie (CTE) sont recommandés : périmètre céphalique (PC), périmètre abdominal (PA), longueur fémorale (LF) (**accord professionnel**).
- Ils permettent le calcul de l'estimation de poids fœtal (EPF) qui est, avec le PA, le paramètre le plus pertinent pour le dépistage. Il convient d'utiliser de préférence la formule d'EPF de Hadlock à 3 paramètres (PC, PA et LF) (**grade B**). Elle a montré son intérêt pour les populations à bas et à haut risque de PAG. Pour 95 % des patientes, l'estimation de poids fœtal a une erreur maximale de +/- 20 %. Ainsi, pour 5 % des patientes, l'écart entre le poids estimé et le poids réel est de plus de 20 % (**NP2**).
- Il est recommandé d'utiliser l'EPF en dépistage dans un but de performance mais aussi d'homogénéisation des pratiques (**grade C**).
- L'EPF a l'avantage de permettre un langage commun avec les pédiatres et de faciliter la communication avec les parents (sous réserve de préciser qu'il ne s'agit que d'une estimation et d'informer de l'existence de la marge d'erreur).
- Le compte-rendu d'échographie doit préciser le percentile de l'EPF (**grade C**).
- Il est rappelé qu'un fœtus dont toutes les biométries sont $\geq 10^{\text{e}}$ percentile peut avoir une EPF $< 10^{\text{e}}$ percentile.
- La vérification de la date de début de grossesse est essentielle. Elle repose sur la longueur cranio-caudale entre 11 et 14 SA (**grade A**).

- Les mesures de PC, de PA et de LF doivent être reportées sur les courbes de référence adaptées (**accord professionnel**). De 18 à 41 SA, les courbes recommandées sont celles modélisées à partir des données du Collège français d'échographie fœtale (CFEF) car ce sont des courbes françaises multicentriques (**accord professionnel**).
- La mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur les techniques et sur la distribution des mesures des paramètres échographiques doit être encouragée (**accord professionnel**).
- Il n'y a pas lieu de faire systématiquement une échographie supplémentaire en fin de grossesse (en plus de l'échographie du 3^e trimestre) (**grade A**) sauf de façon argumentée par le clinicien (**grade C**).
- Dans une population à bas risque de PAG et dans le cadre d'une échographie de dépistage, un avis référent doit être proposé dès lors que la biométrie (EPF) est inférieure au 3^e percentile, même en l'absence de toute autre anomalie clinique ou échographique associée. Dans ce cas, la spécificité est privilégiée aux dépens de la sensibilité (**accord professionnel**).
- Pour les populations à risque de PAG ou en présence d'une anomalie clinique ou échographique (y compris Doppler) associée, le seuil du 10^e percentile est choisi pour induire un avis référent. Dans ce cas, la sensibilité est privilégiée aux dépens de la spécificité (**accord professionnel**).
- Un avis référent est également recommandé pour un fœtus non PAG chez qui une croissance insuffisante est notée entre deux examens (par exemple, absence de modification de l'EPF à 3 semaines d'intervalle) (**accord professionnel**).
- Enfin, après 24 SA, la prise en charge a un caractère plus urgent du fait de la viabilité fœtale.
- Pour contribuer au diagnostic de RCIU, si la répétition de l'examen biométrique est nécessaire, l'intervalle minimum est de 3 semaines (**grade B**). Cet intervalle peut être plus faible si l'EPF est importante dans la décision d'une éventuelle extraction fœtale (**accord professionnel**).

5. BILAN ÉTIOLOGIQUE DU RCIU

- La réalisation d'un bilan et son contenu dépendent du contexte (terme, sévérité de l'anomalie biométrique, autres données échographiques, souhait des parents...) (**accord professionnel**).
- Le bilan n'a de sens que s'il est susceptible de modifier la prise en charge de la grossesse et en particulier de diminuer la morbi-mortalité périnatale et à long terme (**accord professionnel**).
- Les investigations complémentaires ont deux objectifs principaux :
 1. évaluer la vitalité fœtale et les possibilités de poursuite de la grossesse dans des conditions de sécurité pour la mère et le fœtus,
 2. établir l'origine du PAG. Le bilan est à envisager lorsque l'estimation de poids fœtal est $< 10^e$ percentile ou $< 5^e$ percentile (à défaut lorsque le périmètre abdominal est $< 10^e$ percentile) (**accord professionnel**).
- Il est recommandé une concertation et une homogénéisation des pratiques au sein des réseaux de soins et en lien avec le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) (**accord professionnel**).
- La prise en charge (et le cas échéant le bilan) doit être réalisée en urgence lorsqu'il existe une symptomatologie vasculaire maternelle et/ou une anomalie du Doppler ombilical à type de diastole nulle ou de *reverse flow* (**accord professionnel**).
- Le bilan doit reprendre les principaux éléments anamnestiques et cliniques (**accord professionnel**) :
 - Une échographie sera réalisée permettant de confirmer et de préciser les anomalies biométriques, de rechercher d'autres anomalies du fœtus, du liquide amniotique, du placenta et des Doppler.
 - Le dépistage d'une infection materno-fœtale à CMV, par une simple sérologie maternelle, peut être proposé d'emblée en l'absence d'argument pour une cause vasculaire.
 - La difficulté principale est de décider si un prélèvement invasif (amniocentèse le plus souvent) doit être réalisé. Ce prélèvement comprendra selon les cas un bilan infectieux, une analyse chromosomique et/ou génique voire d'autres dosages plus spécifiques.
 - L'indication d'une amniocentèse dans le cadre du bilan d'un PAG ou d'un RCIU n'est pas systématique et doit être discutée en lien avec un CPDPN.

- En pratique, les arguments qui plaident pour un prélèvement invasif sont principalement :
 - anomalie biométrique précoce et/ou sévère ;
 - association à une quantité augmentée de liquide amniotique ;
 - association à une/des anomalie(s) morphologique(s) ;
 - absence d'anomalie Doppler ;
 - absence d'autre cause évidente ;
 - parents désireux d'un diagnostic prénatal ;
 - résultats susceptibles de modifier la prise en charge.

6. SURVEILLANCE ANTÉNATALE ET INDICATIONS DE NAISSANCE EN CAS DE RCIU VASCULAIRE ISOLÉ

Surveillance anténatale

Les modalités de surveillance fœtale doivent être adaptées à la sévérité du RCIU, à l'âge gestationnel et aux explorations vélocimétriques (**accord professionnel**).

Les outils de surveillance disponibles

- Le Doppler ombilical et le rythme cardiaque fœtal (RCF) sont les premiers outils de surveillance à mettre en place en cas de diagnostic de RCIU (**accord professionnel**).
- Malgré l'importante variabilité inter-observateurs de son analyse, le RCF conventionnel reste un élément clé de la surveillance des fœtus PAG/RCIU (**accord professionnel**).
- Il n'y a pas d'argument suffisant pour recommander ou non une surveillance par la variabilité à court terme (VCT) en routine même avant 32 SA (**grade C**). Cependant, devant le caractère objectif et reproductible de la VCT, celle-ci peut être une aide à la décision d'extraction pour les RCIU < 32 SA (**accord professionnel**).
- L'utilisation du Doppler ombilical est associée à une amélioration de la santé des nouveau-nés dans une population à risque et notamment les RCIU (**grade A**). Le Doppler ombilical doit être l'outil de surveillance de première ligne pour les fœtus PAG et RCIU (**accord professionnel**).

- Même s'il n'existe pas d'essai randomisé pour démontrer un éventuel bénéfice clinique, la valeur prédictive élevée du Doppler cérébral, par rapport à l'utilisation de l'artère ombilicale seule, permet de le proposer systématiquement aux fœtus suspects de RCIU, que le Doppler ombilical soit normal ou non (**grade C**).
- Lors des grossesses avec fœtus porteurs de RCIU, la séquence classique de détérioration des indices Doppler artériels, veineux et enfin du tracé cardiotocographique n'est pas toujours respectée.
- Le Doppler veineux n'est pas utilisable comme seul critère d'extraction. Son utilisation doit être réservée aux opérateurs entraînés et pour les grossesses avec RCIU dont l'accouchement est envisagé avant 32 SA (**grade C**).

Les modalités de surveillance et de prise en charge

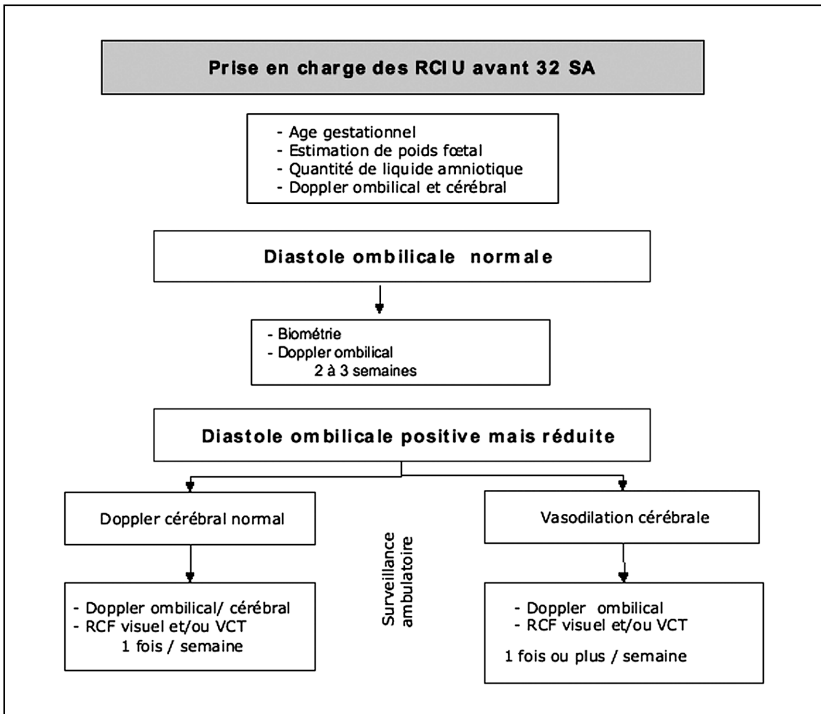
- Il n'y a pas d'indication à une hospitalisation systématique pour la surveillance des fœtus présentant un RCIU/PAG. Cette décision dépend de l'organisation des soins de chaque structure (**grade C**).
- Une cure de corticoïdes est recommandée chez les patientes dont le fœtus présente un RCIU et chez qui une extraction fœtale est envisagée avant 34 SA (**grade C**).
- Il y a une indication à recommander une prescription de sulfate de magnésium en cas d'accouchement prématuré avant 32-33 SA (**grade A**). Il n'y a pas d'argument pour avoir une attitude différente en cas de RCIU prématuré (**grade C**). Cette administration devrait être effectuée idéalement dans les heures précédant la naissance.
- En cas de RCIU, la surveillance de la croissance fœtale doit respecter un intervalle d'au moins 15 jours, idéalement 3 semaines (**accord professionnel**).
- En cas de Doppler ombilical avec diastole normale celui-ci sera répété toutes les 2 à 3 semaines, combiné à la réalisation d'un Doppler cérébral et d'une biométrie. La fréquence de la surveillance sera adaptée à la sévérité du RCIU (**accord professionnel**).
- En cas de Doppler ombilical anormal avec une diastole encore positive, et si un accouchement n'est pas envisagé, une surveillance par Doppler ombilical, cérébral et RCF sera répétée toutes les semaines ou de façon pluri-hebdomadaire selon la sévérité du RCIU. Cette surveillance peut être faite en ambulatoire (**accord professionnel**).

- En cas de diastole nulle ou de *reverse flow* au Doppler ombilical une hospitalisation est à envisager pour réaliser une cure de corticoïdes et organiser la surveillance voire la naissance. Un RCF sera réalisé tous les jours (**accord professionnel**).

Indications de naissance

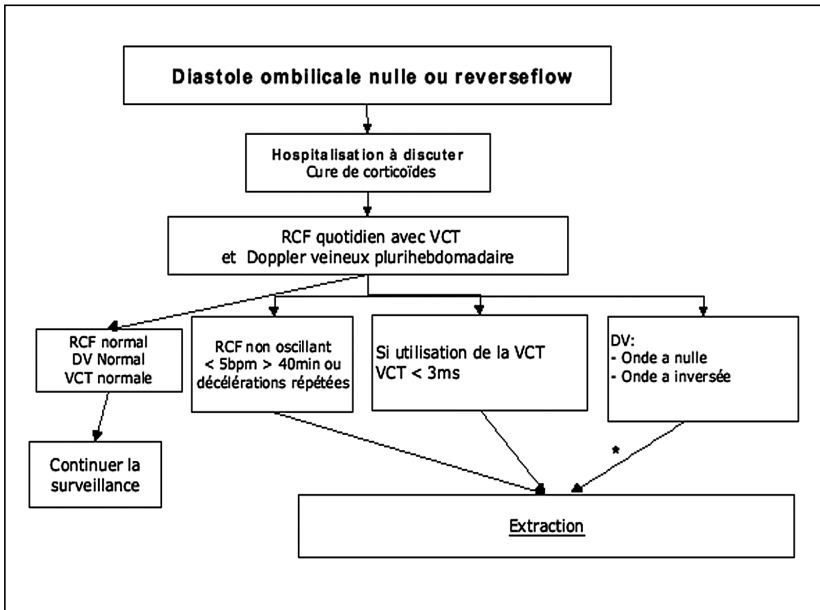
- Avant 32 SA (Figures 1 et 2) :
 - L'impact de la prématurité induite est majeur et justifie d'envisager un traitement conservateur même en cas de Doppler ombilical pathologique (**grade B**).
 - Un arrêt de la croissance fœtale isolé (Doppler fœtaux normaux et RCF normal) n'est pas en soi une indication d'extraction fœtale (**accord professionnel**).

Figure 1 - Prise en charge des RCIU avant 32 SA



- L'index de pulsatilité (IP) du ductus venosus (ou canal d'Arantius) > 95^e percentile et les anomalies du RCF (VCT < 3 ms ou rythme peu oscillant ou décélérations répétées) sont des critères indépendants de naissance des RCIU < 32 SA. L'accouchement doit être envisagé lorsqu'un de ces deux paramètres est anormal de manière persistante (**accord professionnel**).
- Après 32 SA :
 - La naissance ou l'expectative sont deux options possibles (**grade B**).
 - En cas de *reverse flow* ou de diastole nulle permanente sur le Doppler ombilical après 34 SA, un accouchement devra être envisagé (**grade C**).
 - En cas de Doppler ombilical anormal avec diastole positive, il est recommandé une surveillance renforcée par Doppler ombilical, cérébral et RCF de manière pluri-hebdomadaire. Une surveillance en ambulatoire est possible (**accord professionnel**).

Figure 2 - Prise en charge des RCIU avant 32 SA



- Une naissance peut être envisagée à partir de 37 SA en fonction de l'estimation pondérale, de la quantité du liquide amniotique et de la mesure des Doppler. La voie d'accouchement tiendra compte des caractéristiques maternelles et obstétricales (parité, utérus cicatriciel, indice de masse corporelle (IMC), conditions locales cervicales) (**grade C**).

7. PLACE DE L'INTERRUPTION MÉDICALE DE GROSSESSE ET DES SOINS PALLIATIFS EN CAS DE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN VASCULAIRE

Dans le cadre du RCIU vasculaire, deux circonstances peuvent amener à une discussion sur l'interruption de la grossesse :

- quand le pronostic foetal paraît si compromis que les chances de survie du nouveau-né dans de bonnes conditions paraissent trop faibles.
- quand le pronostic maternel est engagé, le plus souvent en raison d'une prééclampsie.

L'âge gestationnel et le poids sont deux critères pronostiques majeurs (NP1).

- L'évaluation pronostique repose essentiellement sur l'échographie qui devra être réalisée par un médecin senior. Le poids foetal estimé et la dynamique de croissance, les Doppler foetaux, les signes d'hypoxie chronique (hyperéchogénicité intestinale, oligoamnios...) sont autant d'éléments qui doivent être pris en compte (**accord professionnel**).
- Un intervalle d'au minimum 2 semaines (idéalement 3) entre deux examens devrait être respecté pour minimiser l'erreur liée à l'imprécision de l'estimation du poids foetal (**accord professionnel**).
- Dans un certain nombre de cas, ce temps imparti au diagnostic et au pronostic pourra être associé à un décès *in utero*, risque qui aura été expliqué aux parents (**accord professionnel**).
- La collaboration obstétrico-pédiatrique est essentielle et l'information donnée au couple devra être faite conjointement (**accord professionnel**).

Quand le pronostic foetal apparaît réservé, plusieurs solutions peuvent être envisagées avec le couple :

- ils peuvent s'orienter vers une attitude expectative qui aboutira parfois à une mort *in utero* (MIU) avec un délai difficilement prévisible (**accord professionnel**) ;
- une prise en charge active avec extraction fœtale, évaluation postnatale et possibilité d'évolution secondaire vers un accompagnement avec soins palliatifs peut être aussi souhaitée par le couple (**accord professionnel**). Elle expose néanmoins la mère à une morbidité à court et long terme liée à la césarienne le plus souvent corporéale ;
- enfin, une interruption de grossesse pour motif médical (IMG) peut être demandée par le couple. Si une IMG est envisagée, le dossier devra être présenté à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), que l'indication soit fœtale ou maternelle. Obligation réglementaire, l'urgence maternelle est la seule situation dérogatoire à une présentation préalable ;
- quelle que soit la décision du couple, ils devront être accompagnés et un soutien psychologique doit leur être proposé en pré et postnatal (**accord professionnel**).

8. MODALITÉS DE NAISSANCE DU FŒTUS PORTEUR D'UN RCIU

Interventions et lieu de naissance du fœtus RCIU

- La mise en évidence d'un fœtus porteur d'un RCIU justifie l'orientation vers une maternité adaptée à la prise en charge obstétricale, néonatale et éventuellement maternelle, en conformité avec les protocoles du réseau de soins périnataux de la région (**accord professionnel**).
- L'orientation vers une maternité de type IIb ou III doit être proposée en cas de poids estimé < 1 500 g, de naissance prévisible avant 32-34 SA (flux ombilical diastolique nul ou reverse, anomalie du Doppler veineux) ou d'une pathologie fœtale associée (**accord professionnel**).

Voie d'accouchement du fœtus PAG/RCIU

- Le recours à la césarienne systématique en cas de RCIU n'est pas recommandé (**grade C**).
- En cas de voie basse, l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal doit être continu pendant le travail et le délai d'intervention doit être plus rapide qu'en cas de situation à bas risque (**accord professionnel**).
- Le recours à la césarienne est habituel à un terme précoce ou en cas d'anomalies sévères du Doppler ombilical (index diastolique nul ou *reverse flow*) bien qu'il n'existe pas de données à l'encontre de la tentative de voie basse dans les situations favorables (col perméable, multiparité, présentation céphalique) (**accord professionnel**).
- Il n'y a pas d'argument pour contre-indiquer la réalisation d'un déclenchement pour RCIU, même avant terme et/ou sur col défavorable (**grade C**).
- Sur col défavorable, prostaglandines intracervicales, intravaginales ou ballonnet intracervical peuvent être utilisés en dehors de situations à très haut risque (terme précoce et/ou *reverse flow* au Doppler ombilical) (**accord professionnel**).
- Après pose de prostaglandines, ou d'un ballonnet intracervical, la surveillance doit être poursuivie au-delà des deux premières heures (**accord professionnel**).
- L'utilisation d'un test à l'ocytocine avant déclenchement pour RCIU n'est pas recommandée (**accord professionnel**).
- Une extraction instrumentale ou une épisiotomie systématiques ne sont pas recommandées (**accord professionnel**).

Présentation du siège

- Il n'existe pas dans la littérature d'argument pour contre-indiquer un accouchement par voie basse chez une patiente en travail ayant un fœtus RCIU en présentation du siège (**accord professionnel**).
- L'accord de voie basse doit être évalué en fonction de l'importance du RCIU et des conditions obstétricales (**accord professionnel**).

Mode d'anesthésie au cours du travail et en cas de césarienne

- L'anesthésie locorégionale est préférable en cas de tentative de voie basse comme de césarienne programmée.

- En cas de césarienne sous rachianesthésie, une prise en charge anesthésique adéquate doit s'attacher au maintien de la pression artérielle à sa valeur de base. Il semble souhaitable de raccourcir le délai entre induction de l'anesthésie et extraction fœtale (obstétricien sur place) (**grade B**).

9. PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ PAG ET DEVENIR PRÉCOCE

Il existe une singularité des principales complications précoces et de la prise en charge des nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (PAG) par rapport aux nouveau-nés à terme et aux nouveau-nés prématurés non PAG.

Sur le plan étiologique,

- le bilan comprend toujours un examen clinique complet avec la mesure du périmètre crânien. Les explorations complémentaires dépendent des investigations déjà réalisées durant la période anténatale et de l'orientation vers une pathologie extravasculaire (**accord professionnel**).

Complications associées au faible poids de naissance

- La morbi-mortalité est plus élevée chez les nouveau-nés PAG que chez les nouveau-nés eutrophes de même âge gestationnel (**NP3**).
- Le risque de mortalité néonatale est 2 à 4 fois plus élevé chez les nouveau-nés PAG, que chez les prématurés ou les nouveau-nés à terme non PAG (**NP2**).
- Les risques sont à la fois périnataux (en particulier d'anoxo-ischémie périnatale chez le nouveau-né à terme), postnataux précoces (hypothermie et hypoglycémie en particulier) et plus tardifs (spécialement de dysplasie bronchopulmonaire, d'hypertension pulmonaire et d'entéropathie chez le nouveau-né prématuré PAG).
- Le risque de maladie des membranes hyalines (MMH) n'est pas significativement augmenté chez les nouveau-nés PAG (**NP2**).

- Sur le plan neurologique, si la leucomalacie périventriculaire n'est pas plus fréquente, les résultats concernant l'hémorragie intraventriculaire grave et la rétinopathie du prématuré sont controversés (avis d'experts).
- Le risque majoré de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine chez les nouveau-nés PAG doit être anticipé par un appel pédiatrique en anténatal en cas de PAG sévère (< 3^e percentile), en considérant que les mesures de poids foetal demeurent des estimations avec une marge d'erreur inhérente à la procédure (**accord professionnel**).
- La prise en charge initiale d'un nouveau-né PAG comprend la lutte contre l'hypothermie par le maintien de la chaîne du chaud (sac, couverture de survie), la ventilation avec un insufflateur à pression contrôlée si besoin, et la surveillance rapprochée de la glycémie capillaire (**accord professionnel**).
- Le transfert en milieu spécialisé sera fonction du poids et de l'adaptation à la vie extra-utérine du nouveau-né, tout en favorisant la proximité entre la mère et l'enfant (**accord professionnel**).

10. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU PLACENTA

- L'examen anatomopathologique du placenta devrait être réalisé en cas de retard de croissance intra-utérin inférieur ou égal au 3^e percentile (**accord professionnel**).
- La demande d'examen du placenta doit s'accompagner de renseignements sur le déroulement de la grossesse, sur l'accouchement et l'enfant. Une feuille type de renseignements accompagnant les demandes d'examen placentaire facilite la transmission de ces données (**accord professionnel**).
- Les lésions placentaires les plus fréquentes dans le contexte de RCIU sont celles compatibles avec l'insuffisance vasculaire placentaire d'origine maternelle :
 - l'infarctus,
 - l'artériopathie déciduale,
 - les amas syncytiaux,
 - la chorangiose villositaire.
- Ces lésions sont inconstantes, non spécifiques, d'autant plus évocatrices qu'associées (avis d'experts).

- Il existe d'autres pathologies placentaires susceptibles d'entraîner un RCIU dont les anomalies de configuration du placenta, les anomalies du cordon, les pathologies du parenchyme placentaire de diagnostic microscopique (avis d'experts).
- C'est en particulier le cas de la vasculopathie thrombosante fœtale, de la villite chronique et de l'intervillite chronique histiocytaire. Ces dernières sont susceptibles de récidiver et d'avoir des implications cliniques notables pédiatriques et maternelles (avis d'experts).

11. PRÉVENTION DU RCIU

Avant une première grossesse

Du fait des facteurs de risque de RCIU, il est recommandé :

- d'encourager les femmes ayant un projet de grossesse à avoir un objectif d'IMC préconceptionnel $< 30 \text{ kg/m}^2$ et $> 18 \text{ kg/m}^2$ (**accord professionnel**) ;
- d'arrêter le tabac (**grade A**), et de proposer une aide au sevrage (**accord professionnel**). Il en va de même de l'alcool et des drogues (**accord professionnel**) ;
- de limiter les grossesses multiples en cas d'AMP (**grade A**).

Chez les femmes à risque augmenté de RCIU

- Certaines maladies maternelles chroniques (diabète, lupus, hypertension artérielle chronique...) sont associées à une augmentation du risque de RCIU en particulier en cas d'atteinte rénale (NP4).
- La consultation préconceptionnelle multidisciplinaire est particulièrement indiquée pour évaluer ces risques, adapter les traitements au désir de grossesse et programmer la grossesse au meilleur moment de la maladie (**accord professionnel**).

Au cours de la grossesse afin d'éviter la survenue d'un RCIU

En dehors d'une maladie chronique maternelle

- Il est recommandé de respecter les objectifs de poids donnés par l'IOM (*Institute of Medicine*) en fonction de l'IMC préconceptionnel (**grade B**).

- L'arrêt de la consommation du tabac et des autres toxiques doit être encouragé le plus tôt possible dans la grossesse (**accord professionnel**).
- Il n'y a pas d'argument pour recommander le repos dans la prévention du RCIU (**accord professionnel**).
- La supplémentation systématique en fer ne diminue pas le risque de RCIU (**NP1**).

En cas de maladie chronique maternelle,

- Pour le diabète prégestationnel, il est recommandé de maintenir les objectifs glycémiques, en évitant les hypoglycémies (**grade B**).
- Pour l'hypertension artérielle chronique, il est recommandé de maintenir les pressions artérielles entre 140 et 160 mmHg de pression artérielle systolique et entre 90 et 110 mmHg de pression artérielle diastolique, ce qui impose parfois un arrêt du traitement anti-hypertensif au cours de la grossesse (**accord professionnel**).

En cas de grossesse après un antécédent de RCIU

- Il est recommandé de faire une recherche d'antiphospholipides (anti-cardiolipines, anticoagulant circulant, anti-bêta2-GP1) en cas de retard de croissance intra-utérin sévère (< 3^e percentile) ayant entraîné une naissance avant 34 SA (**accord professionnel**).
- Il n'y a pas d'argument pour rechercher d'autres thrombophilies en cas d'antécédent de RCIU (**accord professionnel**).
- Un délai de 18 à 23 mois, entre deux grossesses, semble être associé à un plus faible taux de RCIU (avis d'experts).

Place de l'aspirine

- Il est recommandé de prescrire de l'aspirine chez les femmes ayant des antécédents de prééclampsie < 34 SA et/ou RCIU < 5^e percentile dont l'origine vasculaire est probable (**accord professionnel**).

L'aspirine doit être prise le soir ou au moins 8 heures après le réveil (**grade B**), avant 16 SA, à la dose de 100 à 160 mg/jour (**grade A**).

- Certaines pathologies sont associées à un risque augmenté de RCIU vasculaire ; cependant, il n'y a pas d'arguments dans la littérature pour recommander la prescription d'aspirine dans ces situations (**accord professionnel**) : l'hypertension artérielle chronique, le diabète prégestationnel, le lupus, la néphropathie chronique, la drépanocytose.

Recommandations pour la pratique clinique

Prévention des complications de l'hystéroscopie

Élaborées par le Collège national des gynécologues
et obstétriciens français

Promoteur

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol - 75002 Paris

Comité d'organisation

F. PIERRE, président (gynécologue obstétricien, CHU, Poitiers),
X. DEFFIEUX, méthodologiste (gynécologue obstétricien, CHU, Clamart)

Experts du groupe de travail

A. AGOSTINI, Gynerisq (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille),
T. GAUTHIER (gynécologue obstétricien, CHU, Limoges), G. LEGENDRE
(gynécologue obstétricien, CHU, Le Kremlin-Bicêtre), N. MENAGER
(gynécologue obstétricien, CHU, Marseille)

Lecteurs

A. CHAUVEAUD-LAMBLING (gynécologue obstétricien, ESPIC,
Paris), L. CRAVELLO (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille),
E. DARAI (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), R. de TAYRAC
(gynécologue obstétricien, CHU, Nîmes), E. FAIVRE (gynécologue
obstétricien, CHU, Clamart), H. FERNANDEZ (gynécologue obstétricien,

CHU, Le Kremlin-Bicêtre), P. FERRY (gynécologue obstétricien, CH, La Rochelle), O. GARBIN (gynécologue obstétricien, CHU, Strasbourg), A. GERVAISE (gynécologue obstétricien, CHU, Gatineau, Québec), O. GRAESSLIN (gynécologue obstétricien, CHU, Reims), B. GUIGUES (gynécologue médicale secteur privé, Caen), M. HERRY (gynécologue obstétricien, ESPIC, Paris), O. JOURDAIN (gynécologue obstétricien secteur privé, Bruges), J. LEVÉQUE (gynécologue obstétricien, CHU, Rennes), B. RABISCHONG (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand), J. RENAUDIE (chirurgien secteur privé Limoges), C. TOUBOUL (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), V. VILLEFRANQUE (gynécologue obstétricien, CH, Pontoise)

HYSTÉROSCOPIE DIAGNOSTIQUE

La réalisation d'un test de grossesse n'est pas systématiquement recommandée avant une hystérocopie (HSC) diagnostique (accord d'experts). Il est recommandé de privilégier le début de la phase folliculaire (après la fin des règles) (accord d'experts). Avant le geste, il n'est pas recommandé de prescrire du misoprostol (par voie orale ou vaginale) (grade A), ni une association estrogènes et misoprostol (grade B), ni de la mifépristone (grade B). Il n'est pas recommandé de chauffer le milieu de distension (accord d'experts). Il est recommandé de privilégier l'hystérocopie rigide à l'hystérocopie souple (grade C). Il est recommandé de privilégier une distension au sérum physiologique plutôt qu'au gaz (grade C). Il n'est pas recommandé de monitorer la pression d'instillation en cas d'hystérocopie diagnostique au sérum physiologique (accord d'experts). En cas d'hystérocopie diagnostique, il est recommandé d'utiliser un hystéroscope de diamètre inférieur ou égal à 3,5 mm (grade A). La vaginoscopie est à privilégier pour l'hystérocopie diagnostique (grade A) car elle diminue les douleurs associées en cours de procédure. Il n'est pas recommandé de prescrire des AINS (accord d'experts), ni de la buprénorphine (grade B) avant une hystérocopie diagnostique. Il n'est pas recommandé d'appliquer un gel ou spray de lidocaïne dans le col utérin avant une hystérocopie diagnostique (grade B). L'instillation intra-utérine transcervicale de lidocaïne/mepivacaïne/lignocaïne n'est pas recommandée pour une HSC diagnostique (grade A). La réalisation d'une injection anesthésique intracervicale ou d'un bloc paracervical n'est pas recommandée en première intention pour une HSC diagnostique (grade C). Il est recommandé de réaliser les hystérocopies diagnostiques sans anesthésie générale (ni neuroleptanalgésie, ni sédation consciente) ni loco-régionale (accord d'experts). En cas d'échec sans anesthésie, le recours à une anesthésie locale, loco-régionale ou générale est envisageable (grade C). Au final, la technique recommandée en première intention pour une hystérocopie diagnostique est la vaginoscopie (grade A) avec un hystéroscope rigide (grade C), de diamètre inférieur ou égal à 3,5 mm (grade A), avec une distension au sérum physiologique (grade C) à température ambiante (accord d'experts), sans aucune anesthésie et sans aucune préparation médicamenteuse (grade B), en début de la phase folliculaire (après la fin des règles) (accord d'experts).

HYSTÉROSCOPIE OPÉRATOIRE

Avant une hystéroscopie opératoire, il n'est pas recommandé de prescrire de misoprostol (voie orale ou vaginale) (grade A), d'estrogènes par voie vaginale (grade C), d'agonistes de la GnRH, de danazol, de progestatifs ou d'estroprogestatifs (grade B) et la pose de laminaires n'est pas non plus recommandée (accord d'experts). Il n'y a pas de preuve pour recommander un guidage échographique systématique en cas de procédure d'HSC opératoire complexe (synéchie ou cloison) (accord d'experts). Il est recommandé de ne pas faire de guidage coelioscopique en cours d'hystéroscopie opératoire (accord d'experts). La mise en place d'un dispositif intra-utérin (DIU) ou d'une sonde de Foley en fin d'intervention n'est pas recommandée pour limiter le risque de synéchie (grade C). Il n'est pas recommandé d'utiliser systématiquement un gel à base d'acide hyaluronique ou de sodium de carboxyméthylcellulose et d'oxyde de polyéthylène, après une hystéroscopie opératoire (accord d'experts). La prescription d'estrogènes ou de danazol n'est pas recommandée après une hystéroscopie opératoire pour limiter le risque de synéchies (grade B). Pour les patientes pour qui l'on souhaite diagnostiquer et traiter précocement des synéchies, il est recommandé de réaliser une hystéroscopie diagnostique de contrôle environ 4 semaines après une hystéroscopie opératoire (accord d'experts).

La prescription de misoprostol, d'acide tranéxamique et d'ocytocine n'est pas recommandée pour prévenir le risque hémorragique en hystéroscopie opératoire (grade C). Un traitement préopératoire par agonistes de la GnRH avant résection d'un fibrome par hystéroscopie peut être discuté quand une diminution de volume du fibrome pourrait faciliter le geste hystéroscopique (accord d'experts).

En cas de saignement important en cours d'hystéroscopie opératoire, les traitements suivants sont à discuter (en plus des mesures réanimatoires) : électrocoagulation de l'origine du saignement, ballon-net gonflé en intra-utérin (accord d'experts). Dans les cas extrêmes, une embolisation ou une hystérectomie doivent être discutées (accord d'experts).

Quel que soit le liquide de distension employé, il est recommandé que la pression intra-utérine reste la plus basse possible, idéalement inférieure à la pression artérielle moyenne et à 120 mmHg (accord d'experts). Il est recommandé d'utiliser un système de pompe automatique contrôlant la pression intra-utérine (accord d'experts) et de surveiller en cours de procédure le volume utilisé de liquide de

distension et le bilan entrées/sorties (accord d'experts). Il doit être discuté d'arrêter la procédure en cas de déficit supérieur à 2 litres de sérum physiologique ou d'1 litre de glycolle (accord d'experts).

L'anesthésie loco-régionale et la simple sédation sont des options envisageables à l'anesthésie générale pour une hystérocopie opératoire (grade B). L'absence d'anesthésie ou d'analgésie et l'anesthésie locale sont des options envisageables pour des procédures opératoires simples réalisées avec un hystéroscope de diamètre ≤ 5 mm (grade C).

PRÉVENTION DES INFECTIONS EN HYSTÉROSCOPIE

Il n'est pas recommandé de réaliser de désinfection vaginale avant une HSC diagnostique (accord d'experts). Il est recommandé de réaliser une désinfection vaginale avec une solution antiseptique avant une HSC opératoire (accord d'experts). Une antibioprophylaxie n'est pas recommandée lors de la réalisation d'une hystérocopie diagnostique ou opératoire (grade B). Il n'est pas recommandé de réaliser un prélèvement vaginal bactériologique avant une hystérocopie diagnostique ou opératoire (accord d'experts). Un prélèvement vaginal bactériologique peut être discuté en cas de signes ou de facteur de risque reconnu d'infection génitale haute (antécédent d'infection sexuellement transmise, dispositif intra-utérin en place, post-partum et post-abortum, partenaires sexuels multiples) (accord d'experts). Une hystérocopie ne doit pas être réalisée en cas de doute concernant une infection génitale haute (accord d'experts). En cas d'infection mise en évidence au prélèvement vaginal, il est recommandé de traiter la patiente par antibiothérapie avant de faire le geste (accord d'experts).

PRÉVENTION DU RISQUE D'EMBOLIE GAZEUSE

Il est recommandé de purger les tubulures avant toute hystérocopie (grade A).

QUE FAIRE EN CAS DE PERFORATION

En cas de perforation utérine survenant lors de l'utilisation d'une électrode ou d'une anse activée, il est recommandé de stopper la procédure d'hystérocopie et de réaliser une coelioscopie exploratrice (accord d'experts), afin de s'assurer de l'absence de plaie viscérale. En fonction des constatations coelioscopiques, une suture de la perforation utérine sera discutée, ainsi qu'une surveillance en hospitalisation et une antibioprofylaxie. Toute perforation utérine doit être mentionnée sur le compte-rendu opératoire (accord d'experts).

RISQUE CARCINOLOGIQUE

Une hystérocopie (diagnostique ou opératoire) peut être réalisée en cas de suspicion de cancer de l'endomètre (grade B) car elle ne modifie pas la survie des patientes.

INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES. DE L'ENSEMBLE DES VOLUMES DES MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE MÉDICALE – 2002 - 2012

- Accouchement prématuré
- Déclenchement artificiel à partir de 37 semaines 2009 589.
 - Prise en charge au Québec et en France 2007 421, 429.
- ADOLESCENCE – ADOLESCENTES
- Aménorrhée 2003 129.
 - Contraception des adolescentes 2003 21, 2006 5.
 - Comportement alimentaire (troubles du) 2003 155.
 - Dépistage du cancer du col 2003 97.
 - DIU à l'adolescence 2006 59.
 - Dysménorrhée 2003 115.
 - Grossesse et accouchement 2003 209.
 - Hyperandrogénies 2003 178.
 - Infections à HPV (épidémiologie) 2003 87.
 - Infections sexuellement transmissibles 2003 67.
 - Installation des règles (troubles de l') 2003 115.
 - IVG à l'adolescence 2003 35.
 - Kystes ovariens (prise en charge) 2003 197.
 - Premiers rapports 2003 5.
 - Sévices sexuels et adolescentes 2003 49.
 - Sida chez les adolescentes 2003 105.
- AMP
- bioéthique 2009 55.
 - et obésité 2012 55.
- Avortements
- Pourquoi leur nombre ne baisse pas 2006 97.
- Bartholinite 2007 15.
- Bioéthique 2011 79.
- CHIRURGIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE
- Anesthésie 2006 245.
 - Cancer du sein (Traitement chirurgical) 2006 297.
 - Complications de l'IVG instrumentale 2006 323.
 - GEU – Nouveautés dans le traitement chirurgical 2006 321.
 - Kystes de l'ovaire 2006 271.
 - Pathologie mammaire – Stratégie diagnostique 2006 291.
 - Torsion d'annexe 2006 281.
 - Tumeurs de l'ovaire et grossesse – Imagerie 2006 263.
- Chlamydiae & mycoplasmes 2007 45.
- CIN
- charte de qualité 2009 579.
 - récidivée - traitement 2007 207, 2009 487.
- CIN2 traitement 2009 565.
- Citrate de clomiphène 2011 101.
- COLPOSCOPIE ET PATHOLOGIE DU COL
- Biopsies 2010 713.

- Cancer de l'amygdale et papillomavirus 2012 439.
- Cancer du col
 - épidémiologie et dépistage 2009 455, 535, 539, 2010 657.
 - prévention 2008 585.
 - tests HPV 2012 475.
- CIN
 - conséquences obstétricales après traitement 2012 547.
 - destruction ou résection ? 2012 571.
- CIN1 aspects colposcopiques 2011 677.
- CIN2 traitement 2009 565.
- Colposcopie
 - charte de qualité 2009 579, 2011 623.
 - classification 2009 555, 2010 641.
 - formation et performance 2008 575.
- Conisation, techniques 2011 695.
- Curetage de l'endocol 2011 755.
- Dépistage avant 25 ans ? 2011 645.
- Dépistage après 65 ans ? 2011 661.
- Frottis avec atypies 2009 495.
- Génotypage 2010 617.
- HPV
 - charge virale 2009 521.
 - génotypage et ARNm 2009 507, 2010 617.
 - transmission materno-fœtale 2008 599.
 - place des infections à HPV en dermatologie 2012 447.
 - place des infections à HPV en ORL 2012 439.
- HPV16, prise en charge 2011 775.
- Indications 2012 513.
- Infection HPV
 - et tabac et pilule 2008 553.
 - vulve 2012 461.
- Lésions du col : conséquences de leur traitement - stérilité, complications obstétricales 2007 235.
- Lésions de bas grade, aspects colposcopiques 2010 633.
- Lésions endocervicales 2011 743.
- Lésions épithéliales de bas grade, prise en charge 2012 535.
- Lésions vaginales, aspects colposcopiques 2010 703.
- Protéine p16 pour la pathologie cervicale 2011 721.
- Récidive après traitement des CIN 2009 487.
- Signes de gravité en colposcopie 2009 481.
- Tests HPV
 - contrôle qualité 2011 633.
 - et dépistage du cancer du col 2012 475.
 - test positif sans lésion colposcopique 2007 243.
 - utilisation en pratique 2008 533, 2010 657.
- Traitements destructeurs 2011 685.
- Vaccination anti-HPV 2007 171, 187, 193.
 - couverture vaccinale 2009 467, 2010 677.
 - effets secondaires ? 2008 519.
 - efficacité des vaccins 2012 499.
 - prescription hors AMM ? 2011 731.
 - surveillance 2011 703.
 - utilisation des tests en pratique 2008 533.
- VIN 2012 461.
- Condylomes génitaux 2007 27, 2012 447 et 461.
- Coéloscopie :
 - Les techniques d'entrée, leurs complications, leurs suites médico-légales 2007 435, 475.
- CONTRACEPTION
 - chez les adolescentes 2003 21, 2006 5.
 - et cancers 2006 73.
 - contraceptions difficiles 2006 49.
 - contraception orale - nouveautés 2009 77.
 - consultations 2011 149.
 - DIU et actinomycose 2007 119.
 - le point de vue du chirurgien 2007 125.
 - innovations 2009 45.
 - et obésité 2012 35.
 - du post-partum et du post-abortum 2006 41.

- Désir tardif d'enfant – prise en charge 2008 93.
- DOULEURS PELVIENNES**
- Algies pelviennes non gynécologiques 2005 47.
 - Cœlioscopie 2005 37.
 - Dysménorrhée 2005 137.
 - Dyspareunies 2005 191.
 - Endométriose profonde 2005 83.
 - Explorations paracliniques 2005 37.
 - Neurologique (Origine) 2005 61.
 - Ovarienne (Origine) 2005 99.
 - Prise en charge multidisciplinaire 2005 149.
 - Prise en charge somatique et psychique 2005 191.
 - Psychopathologie 2005 185.
 - Scores et échelles de douleur 2005 17.
 - Séméiologie et bilan clinique 2005 5.
 - Vulvodynie et brûlure vaginale 2005 115.
 - Drilling ovarien 2010 87.
- ENDOMÉTRIOSE**
- Adhérences postopératoires 2006 201.
 - Endométriomes ovariens – Technique opératoire 2006 165, 2007 409.
 - Et fertilité 2006 185.
 - Profonde – Principes du traitement chirurgical 2006 173.
 - Récidivante – Stratégie thérapeutique 2006 229.
 - Traitement médical 2006 225.
- Endométrite et fertilité 2007 97.
- EXPERTISE EN OBSTÉTRIQUE**
- accouchement à domicile, responsabilités 2011 347.
 - accouchement et utérus cicatriciel, risques médico-légaux 2010 245.
 - Comité de recours du Collège des gynécologues obstétriciens américains 2010 281 et 291.
 - complications des prothèses vaginales, analyse expertale 2011 377.
 - Gynerisq et la prévention du risque médico-légal 2011 307.
 - paralysie obstétricale du plexus brachial, controverses 2010 273.
 - placenta, gestion des risques 2010 251.
 - soins autour de la naissance, risques médico-légaux 2011 343.
- Explorations génétiques dans le bilan d'une infertilité masculine 2011 39.
- Fausses couches spontanées
- prise en charge chirurgicale 2010 35.
 - et tabac 2010 185.
 - traitement médical 2010 21.
- Fécondation in vitro et réserve ovarienne 2011 21.
- Fertilité (protection) 2011 149.
- Fertilité masculine 2008 111.
- Fibromes
- chirurgie 2010 153.
 - thermodestruction par ultrasons focalisés 2010 139.
- FSH applications en clinique 2011 71.
- Grossesse
- après cancer du sein 2008 475.
 - facteurs de risque - orientation des femmes 2007 425.
 - tardive – risques materno-fœtaux 2008 73.
- Grossesse extra-utérine
- et tabac 2010 185.
 - traitement chirurgical 2010 61.
 - traitement médical 2010 47.
- Grossesse pour autrui 2008 121.
- HPV
- actualités en 2012 439.
 - test positif sans lésion colposcopique 2007 243.
- Hydrosalpinx et AMP 2007 111.
- Hygiène au cabinet du gynécologue 2007 149.
- Hyperprolactinémie, traitement médical 2010 167.
- Hystérocopie diagnostique 2008 31.
- IVG
- Entre 12 et 14 SA 2006 121.
 - Médicamenteuse en ville 2006 107.
- Infections génitales hautes - conséquences. 2007 85.
- Infertilité
- drilling ovarien 2010 87.
 - inexplicquée 2009 7 et 21 et 33.
 - limites de la prise en charge 2011 55.

- masculine 2008 49, 2011 39.
- et obésité 2012 35.
- place de l'hystérocopie 2008 37.
- place de la réserve ovarienne 2011 27.
- répercussions psycho-sexuelles 2008 59.
- stimulation de l'ovulation 2010 75.
- Lésions du col : conséquences de leur traitement - stérilité, complications obstétricales 2007 235.
- MÉNOPAUSE**
- actualités 2010 2010 603.
- bouffées de chaleur, risque de vieillissement cérébral et TVM ? 2011 567.
- et cancer de l'endomètre 2012 405.
- et cancer de l'ovaire 2012 405.
- et cancer du sein 2009 203.
- effets des œstrogènes sur l'athérosclérose 2008 135.
- effets des œstrogènes et progestatifs sur le sein 2008 153.
- GEMVI 12^e congrès mondial 2008 189.
- hyperandrogénies post-ménopausiques 2011 595.
- insuffisance ovarienne prématurée 2009 109, 139.
- et ostéoporose densitométrique 2009 177.
- ostéoporose post-ménopausique, prévention 2010 481.
- ovariectomie facultative 2009 123.
- pathologies utérines 2010 595.
- précoce - traitement hormonal 2009 139.
- prurit vulvaire après la ménopause 2011 575.
- sexualité 2012 379.
- THM :
 - - balance bénéfiques-risques 2008 165, 2010 573.
 - - et cancers 2010 559.
 - - fenêtre d'intervention 2009 153.
 - - et TVM 2011 567.
 - - voies d'administration 2012 415.
 - - et la WHI 2011 673.
- THS
 - - et cancer du sein 2008 207.
 - - prévention maladies cardiovasculaires et vieillissement neurologique 2010 543.
 - - schémas thérapeutiques 2012 415.
 - - vitamine D 2012 365.
- Obésité
 - et AMP 2012 55.
 - et cancer du sein 2012 23.
 - chirurgie 2012 703.
 - et contraception hormonale 2012 35.
 - diététique 2012 75.
 - endocrinologie 2012 95.
 - et infertilité 2012 45.
 - physiopathologie 2012 77.
 - psychologie 2012 179.
- ONCO-FERTILITÉ**
- cancers gynécologiques pendant la grossesse 2011 185.
- cancer du sein associé à la grossesse (prise en charge) 2011 165.
- grossesses après un cancer du sein 2011 207.
- impact des traitements médicaux du cancer sur la fertilité 2011 273.
- préservation de la fertilité en cas de cancer gynécologique 2011 229.
- préservation de la fertilité :
 - - bioéthique 2011 295.
 - - techniques médicales 2011 241.
 - - techniques futures 2011 277.
- Ovocytes
 - congélation 2009 69.
 - dons 2011 79.
- Ovogénèse et réserve ovarienne 2008 7.
- Paternités tardives 2008 177.
- PATHOLOGIES MAMMAIRES ET CANCER DU SEIN**
- Actualités et perspectives 2009 173.
- Agonistes de la LH-RH 2009 241.
- Analogues de la GnRH 2012 247.
- Analyse moléculaire 2012 343.
- Anti-aromatases, effets secondaires 2010 313.
- Biopsies 2008 247.
- Cancer de la prostate chez les hommes porteurs BRCA 2010 437, 441.
- Cancer du sein de la femme âgée 2008 493, 2010 303.
- Cancer du sein chez l'homme

- - particularités, épidémiologie, facteurs de risques 2010 441.
- - prise en charge 2010 415.
- Cancer infiltrant du sein, traitement chirurgical 2010 343.
- Cancer du sein multifocal 2009 327.
- Cancer du sein métastatique 2012 175.
- Cancer du sein précoce 2012 209.
- Cancer du sein triple négatif 2012 187.
- Cancers bifocaux : traitement conservateur ou ganglion sentinelle ? 2011 421.
- Cancers du sein
 - - comptes-rendus, critères de qualité 2011 477.
 - - prise en charge 2011 357.
- Carcinome canalaire infiltrant, réexcision 2011 467.
- Carcinome *in situ*
 - - radiothérapie, recommandations 2010 377.
 - - traitement médical 2010 365.
- Carcinome intracanaulaire :
 - - chirurgie 2008 411.
 - - et IRM mammaire 2008 397, 2010 337.
- Centre de suivi 2008 225, 387.
- Chimiothérapie :
 - - et fertilité 2010 395.
 - - et Ki67 2011 505.
 - - et réserve ovarienne 2008 329.
 - - néo-adjuvante 2008 377, 375.
- Chirurgie oncoplastique 2008 259, 375.
- Consensus 2009 435.
- Contraception après cancer du sein 2010 449.
- Fertilité - préservation 2008 343, 2010 395.
- Ganglion sentinelle :
 - - détection par un radio-imageur portable 2008 441.
 - - examen histologique extemporané 2008 313, 2009 377, 2011 393.
 - - examen par technique OSNA 2012 343.
 - - ganglion sentinelle positif : curage axillaire ? 2011 411.
 - - indications classiques et limites 2011 367.
 - - site d'injection 2008 293.
- Grossesse après cancer du sein 2008 475, 2010 463.
- HER 2012 175.
- Hormonothérapie des cancers du sein :
 - - effets secondaires 2009 229.
 - - des femmes ménopausées 2009 203.
 - - pour qui, comment 2009 189.
- Hyperplasies atypiques 2009 253, 263, 2012 237 et 327.
 - - chirurgie 2008 457, 2009 309.
 - - traitement médical ? 2009 283.
- IRM mammaire :
 - - et carcinome intracanaulaire 2008 397.
 - - et prise en charge des cancers du sein 2008 425.
- - indications, compte rendu 2011 493.
- Ki67 et chimiothérapie 2011 505.
- Mammoscintigraphie 2012 285.
- Mammectomies sous-cutanées 2012 137.
- Mastectomie 2012 221.
- Microchimérisme 2008 359.
- et obésité 2012 23.
- Néoplasies lobulaires 2012 237.
- Oncoplastie, indications et limites 2011 455.
- Oncotype DX 2012 209.
- Papillomes 2012 325.
- Prédiction 2009 417.
- Radiothérapie
 - - hypofractionnée 2008 285.
 - - partielle accélérée 2009 343.
 - - postopératoire 2012 227.
- Reconstruction mammaire immédiate 2011 439, 2012 137.
- Récidive locale 2009 365.
- Réseau CALG (Cancers Associés à La Grossesse) 2008 387.
- Risques 2008 215.
- Tamoxifène 2012 167.
- Tests moléculaires 2009 397.
- Thérapies antiangiogéniques 2012 263.
- Tomosynthèse 2012 297.

- Traitement anti-hormonal 2012 161.
- Tumeurs phyllodes 2012 307.
- Tumeurs rétro-aérolaires et maladie de Paget 2009 337.
- Tumorectomie 2012 307.
- VEGF, VEGFR 2012 263.
- Pré-éclampsie - prise en charge des formes graves 2009 595.
- PRÉMÉNOPAUSE
- Bouffées de chaleur (traitement) 2002 133.
- Composition corporelle (et THS) 2002 5.
- Contraception après 35 ans 2002 73.
- Quand débiter le traitement 2002 173.
- Destruction de l'endomètre 2002 45.
- Dosages hormonaux 2002 121.
- Fertilité (déclin de la) 2002 67.
- Freinage-substitution (schéma) 2002 145.
- Grossesse et ses risques 2002 91.
- Infertilité 2002 105.
- Ménorragies 2002 31.
- Nutrition 2002 15.
- AMP 2002 105.
- Ovariectomie facultative 2009 123.
- Poids, nutrition, exercice 2002 13.
- Progestatifs 2002 139.
- Réduction de l'endomètre 2002 45.
- Risque fracturaire 2011 579.
- Stérilet au lévonorgestrel 2002 31.
- THS et composition corporelle 2002 5.
- Tolérance des traitements stéroïdiens 2002 159.
- RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE (RPC)
- Accouchement en cas d'utérus cicatriciel 2012 605.
- Actualisation de la prise en charge des myomes 2011 803.
- Cancer de l'endomètre, RPC INCa 2010 763.
- Chirurgie du sein, chirurgie du ganglion sentinelle, RPC Nice - Saint-Paul-de-Vence 2011, 2011 519.
- Le diabète gestationnel 2010 727.
- Diagnostic et prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme adulte 2009 621.
- Extractions instrumentales 2008 621.
- Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 2007 543.
- Grossesse prolongée et terme dépassé 2011 791.
- Grossesses à risque, orientation des femmes, synthèse RPC HAS 2010 793.
- Les grossesses gémellaires 2009 611.
- Les infections génitales hautes 2012 593.
- Modalités de surveillance fœtale pendant le travail 2007 507.
- Prévenir les complications de la chirurgie prothétique du prolapsus 2011 825.
- Prévention du cancer du col de l'utérus 2007 527.
- La prise en charge du couple infertile 2010 741.
- Prise en charge des ménorragies en préménopause 2008 631.
- Risques de la voie d'abord en cœlioscopie 2010 757.
- Recommandations techniques radiothérapie Saint-Paul-de-Vence 2011 557.
- Réserve ovarienne et infertilité 2011 21, 55.
- Risques obstétricaux - Approche multidisciplinaire 2007 375.
- Salpingites - conduite à tenir 2007 65.
- Sélection du sexe pour convenance personnelle 2006 153.
- STÉRILISATION
- Masculine 2006 147.
- Tubaire - Indications, techniques résultats, conséquences 2006 135.
- Stimulation ovarienne 2011 71.
- Stimulation de l'ovulation 2010 75.
- Syndrome des ovaires polykystiques 2010 75, 87, 2011 101.
- TABAC ET GROSSESSE
- et poids de naissance 2010 213.
- retentissement postnatal 2010 205.
- sevrage 2010 237.
- tabac, grossesse utérine et fausse couche spontanée 2010 185.

INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

- tabacologie, notions essentielles 2010 179.
- tabagisme passif, troubles respiratoires et risque de mort subite du nourrisson 2010 223.
- Trisomie 21, dépistage 2010 119.
- Thrombose et reproduction 2011 115, 119, 127, 139.
- TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS
 - À l'adolescence 2004 89.
 - Bilan paraclinique 2004 23.
 - Biologie 2004 37.
 - Contraception après endométrectomie 2004 157.
 - Embolisation (place?) 2004 165.
 - Endométrectomie 2004 141.
 - Étiologies 2004 37.
 - Échographie - examens ultrasonores 2004 15.
 - Hystérectomie:
 - - les complications sont-elles liées à la voie d'abord? 2004 183.
 - - le vécu de l'hystérectomie 2004 175.
 - Épidémiologie 2004 5.
 - En péréménopause 2004 101.
 - En post-ménopause 2004 179.
 - Risques oncologiques après destruction endométriale 2004 151.
 - Stérilet aux hormones 2004 75.
 - Thermothérapie 2004 141.
 - Traitement chirurgical (quand?) 2004 131.
 - Traitements non hormonaux 2004 61.
- Utérus - imagerie 2008 21.
- Vaccination anti-HPV 2007 171, 187, 193, 2011 731.
- Vaginose bactérienne 2007 141.
- VaIN - traitement 2007 217.
- Vieillessement - gynécologue et âge 2009 101.
- Vulvo-vaginites de l'enfant 2007 5.

LISTE ALPHABÉTIQUE DES NOMS D'AUTEURS DES MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE MÉDICALE 2002-2012

- Acker O 2008 259, 2009 377, 2010 415.
 Agostini A 2004 141 et 151 et 165, 2006 165.
 Aimard L 2011 557.
 Akladios CY 2011 421 et 755, 2012 247 et 547.
 Alran S 2008 301.
 Amaral P 2012 571.
 Ancel PY 2008 387.
 André F 2009 397.
 André G 2002 133, 2008 189, 2009 153, 2010 543, 2011 567, 2012 415.
 Ansquer Y 2005 37.
 Antoine JM 2007 111, 2008 21, 2010 395, 2011 71 et 213.
 Antoine M 2008 225, 2009 263, 2010 441, 2011 393 et 505.
 Antonetti E 2006 271.
 Aractingi S 2008 359.
 Arbion F 2009 377.
 Ardaens-Boulier K 2011 677.
 Arlicot C 2009 377.
 Arnal JF 2008 135.
 Aubin HJ 2007 293, 2010 179.
 Audebert A 2006 201.
 Averous G 2011 755.
 Avril C 2012 45.
 Ayel JP 2010 741.
 Azria D 2011 557.
- Bachelot A 2012 35.
- Bajos N 2006 97.
 Baldauf JJ 2008 519, 2010 677, 2011 755, 2012 547.
 Ballester M 2009 411, 2011 455, 2012 187.
 Balogova S 2012 285.
 Bamogho E 2012 221.
 Bannier M 2009 365, 2011 411.
 Barranger E 2004 23, 2008 441, 2011 519, 2012 209.
 Barrière P 2008 7, 2011 21 et 271.
 Basdevant A 2012 17.
 Basile C 2008 329.
 Batallan A 2004 75.
 Baulon E 2010 677, 2011 755, 2012 547.
 Bauville E 2003 87, 2007 193, 2008 533, 2009 539, 2011 633.
 Bazot M 2006 263, 2008 21, 2010 395.
 Beerli M 2004 165.
 Begler J 2007 271.
 Belaïsch-Allart J 2002 61, 2007 97, 2008 73, 2009 7, 2010 75, 2011 55.
 Belaroussi B 2008 225.
 Bellocq JP 2009 253.
 Bendavid Athias C 2009 309, 2011 367, 2012 343.
 Benhamou D 2006 245, 2011 139.
 Benifla JL 2006 271.
 Bergeron C 2009 535 et 579, 2011 721.
 Bentivegna E 2010 185.
 Benzacken B 2011 39.

- Bercau G 2010 245, 2011 343.
 Berdah J 2012 55.
 Berlin I 2010 205.
 Berlioz-Arthaud A 2007 253.
 Berrebi A 2003 105.
 Bertel C 2008 451, 2009 309.
 Bézu C 2011 357, 2012 161 et 187 et 237.
 Blanc B 2004 141 et 151 et 165.
 Blanc F 2009 153.
 Blanc J 2010 703.
 Blanchère JP 2007 149.
 Blanchot J 2008 451.
 Bleuzen A 2010 139.
 Blum GF 2007 311.
 Bodez V 2011 557.
 Body G 2008 259, 2009 377, 2010 415, 2011 519, 2012 137.
 Bohbot JM 2007 141.
 Boisserie T 2010 377.
 Bollet M 2011 557.
 Bongain A 2005 5.
 Bonneau C 2010 153.
 Bonnefoi H 2008 317.
 Bonnefoy M 2008 493.
 Bonnier P 2011 477.
 Bonnierbale M 2003 5.
 Boog G 2010 257.
 Boquet B 2011 213.
 Bordes V 2009 327, 2010 343, 2011 467.
 Borghese B 2006 173.
 Borgne A 2007 293, 2010 179 et 237.
 Botchorishvilli R 2007 409.
 Bory JP 2007 27.
 Boubli L 2002 91 et 159, 2004 119, 2005 47, 2007 85 et 235 et 429., 2009 521 et 555, 2010 35 et 595 et 641 et 703, 2011 775, 2012 405 et 513 et 571.
 Boucher C 2008 225.
 Bouet PE 2012 499.
 Bouillot JL 2012 103.
 Boulanger JC 2003 87 et 97, 2008 575 et 585, 2009 495 et 657, 2012 475.
 Boulard V 2011 101.
 Boulot P 2007 271.
 Bourget G 2011 101.
 Bourgier C 2008 285, 2011 557.
 Bousquet G 2012 209.
 BouSSION F 2006 229.
 Boutet G 2009 579.
 Bouvy-Lazorthes A 2003 105.
 Braham R 2009 109.
 Brasseur F 2008 93.
 Bretelle F 2002 91, 2004 151, 2007 429.
 Bricou A 2006 173 et 271.
 Bringer J 2002 13, 2003 155.
 Bringer-Deutsch S 2009 7.
 Brouland JP 2012 209.
 Brun JF 2002 13.
 Brun JL 2002 45, 2004 131, 2007 171 et 331, 2008 387.
 Brzakowski M 2008 93, 2010 61.
 Cabry R 2008 93, 2011 101.
 Campion L 2011 467.
 Camus A 2007 253.
 Canard G 2012 103.
 Cancel-Tassin G 2010 437.
 Canis M 2007 409.
 Carbonne B 2005 37.
 Carcopino X 2007 235, 2009 521 et 555 et 565, 2010 35 et 641 et 703, 2011 703 et 775, 2012 405 et 513 et 571.
 Castagno B 2003 105.
 Castaing N 2007 97, 2008 73, 2009 7, 2010 75.
 Catala L 2006 229, 2007 15, 2010 343, 2011 207, 2012 499.
 Catalayud AM 2003 105.
 Chabbert-Buffer N 2008 225, 2009 173, 2010 395 et 449, 2011 213, 2012 95.
 Chanal J 2012 447.
 Chanelles O 2008 31, 2010 153.
 Chanoufi B 2007 491.
 Chapron C 2005 37 et 99, 2006 173.
 Charbonnel-Massé A 2005 115.
 Charles-Vanhoucke C 2007 65, 2009 337. Charon Y 2008 441.
 Chau C 2007 429.
 Chauchat P 2012 285.
 Chauveaud A 2008 387.
 Chéreau-Ewald E 2012 161 et 237.
 Chis C 2006 321.
 Chopier J 2008 225 et 425, 2010 441, 2011 493, 2012 285.
 Chopin N 2006 173.
 Chouraqui A 2011 55.
 Christin-Maitre S 2006 225, 2009 109.
 Claeys C 2008 93.

- Classe JM 2009 327, 2010 343, 2011 467 et 519.
 Clavel C 2009 507.
 Clough K 2011 519.
 Cohen M 2011 411.
 Coiffic J 2007 193, 2008 533, 2009 539, 2011 633.
 Colas C 2008 225.
 Colas JM 2007 495.
 Combaud V 2011 201, 2012 499.
 Copin H 2008 93, 2011 101.
 Conard J 2011 115.
 Corigliano N 2012 103.
 Cormier C 2008 177.
 Cosson M 2007 347.
 Cotici V 2006 229.
 Cotte B 2007 409.
 Coudert B 2012 263.
 Coussy F 2012 23.
 Coutant C 2008 293, 2009 411, 2010 441.
 Cravello L 2004 89 et 141 et 151 et 165, 2006 165.
 Croce S 2009 253, 2010 463.
 Cros J 2009 263.
 Cuminet J 2011 455.
 Cussenot O 2010 437 et 441.
 Cutuli B 2011 557.
 Cuvier C 2009 203.
- Dallay D 2004 131.
 Daraï E 2006 185 et 263, 2008 21, 2009 173 et 411, 2010 395, 2011 213 et 455 et 493, 2012 161 et 187 et 237.
 Darnaud T 2004 37.
 Darnis E 2007 359.
 Debled N 2008 317.
 Decuyppère F 2005 99.
 Dedecker F 2002 121.
 Defert S 2009 77.
 Deffieux X 2010 87 et 757, 2011 825.
 Dehghani C 2012 325.
 Dejode M 2009 327, 2010 343, 2011 467.
 Delalogue S 2009 397.
 de Larouzière V 2010 395, 2011 213.
 Deleplanque K 2004 37.
 Delimann C 2012 221.
 Delotte J 2005 5.
 Delpech Y 2012 209.
- Deluen F 2012 221.
 Demaria F 2006 271.
 Dempster J 2007 435.
 d'Ercole C 2002 91 et 159, 2004 119, 2007 429, 2012 605.
 Derniaux E 2008 553.
 Desbrière R 2002 91, 2007 429.
 Descamps P 2006 41 et 229, 2007 15, 2009 481, 2010 343, 2011 201, 2012 499.
 Deschamps MO 2008 225.
 Desmoulins I 2012 263.
 de Tayrac R 2003 5, 2004 157.
 De Troyer J 2007 85 et 429.
 de Reilhac P 2009 579.
 Deutsch-Bringer S 2011 295.
 De Ziegler D 2012 55.
 Dhainaut C 2004 75.
 d'Halluin F 2008 451.
 Digeon B 2003 49.
 Donadille B 2009 109.
 Douvier S 2007 125, 2009 487, 2011 645, 2012 535.
 Drapier-Faure E 2009 139.
 Dravet F 2009 327, 2010 343, 2011 467.
 Drean Y 2008 575, 2010 61.
 Dubernard G 2004 23, 2006 185 et 263, 2008 359.
 Dubot C 2012 175.
 Ducancelle A 2012 499.
 Duclusaud A 2003 105.
 Duflos-Cohade C 2007 5.
 Dulière L 2003 49.
 Dupas C 2009 109.
 Dupond S 2011 101.
 Dupont A 2010 237.
 Duport N 2009 455.
 Durier M 2009 283.
 Duval A 2010 337.
 Duval MA 2008 441.
- Eglin G 2007 15 et 497.
 Eisinger F 2008 215.
 Elia D 2002 5.
 El-Khoury C 2008 397.
 Emeriau ME 2011 165.
 Espié M 2006 73, 2008 201, 2009 203, 2012 23.
 Estrade JP 2004 131, 2006 165.
 Etienne MF 2003 97.

- Faivre E 2010 87.
 Fajac A 2008 225, 2010 441.
 Falandry C 2008 493.
 Fanchin R 2008 329, 2011 241.
 Farah Z 2012 17 et 55.
 Faucher P 2003 35, 2006 323.
 Fauconnier A 2005 83, , 2009 621, 2010 757.
 Faure M 2011 575.
 Fauvet R 2009 241, 2010 303.
 Favre M 2009 467.
 Favre R 2010 119.
 Favreau JJ 2008 475.
 Fender M 2010 677, 2011 755.
 Fenichel P 2009 189.
 Fernandez H 2004 5 et 101 et 157, 2008 637, 2010 87 et 185, 2011 803.
 Ferrand M 2006 97.
 Ferté-Delbende C 2010 21.
 Fitoussi A 2011 439.
 Flipo B 2009 219, 2010 449.
 Fondrinier E 2008 417, 2009 337, 2010 303.
 Forget S 2007 271.
 Fortier D 2004 61, 2006 73.
 Foucher F 2007 193, 2008 533, 2009 309 et 539, 2011 367 et 633, 2012 307.
 Foulot H 2006 173.
 Franchi F 2007 429.
 Franck D 2011 557.
 Francoeur D 2007 375.
 Fréour T 2008 7, 2011 21 et 271.
 Frey C 2012 325.
 Frey I 2004 15.
 Freyer G 2008 493.
 Fries N 2007 271.
 Fritel X 2009 621.
 Frydman N 2011 241.
 Frydman R 2008 329 et 387.
 Fumoleau P 2012 263.
- Gadonneix P 2012 325.
 Gagneur O 2006 281, 2010 61.
 Gairard B 2008 475.
 Gamerre M 2006 165.
 Gandon G 2012 343.
 Gaudin S 2006 321.
 Gavillon N 2008 553.
- Gervaise A 2004 5 et 101 et 157, 2010 87.
 Ghenassia-Vidal C 2006 291, 2010 337.
 Ghighi G 2003 87.
 Giacchetti S 2009 203.
 Giard S 2011 519.
 Gibeault M 2006 263.
 Gligorov J 2008 225, 2009 173, 2010 395 et 441, 2011 213 et 493, 2012 161 et 175.
 Godey F 2012 343.
 Gompel A 2008 153 et 189, 2010 603, 2011 595.
 Gondry J 2006 281, 2007 207, 2008 575 et 585, 2009 521 et 555 et 565 et 579, 2010 617 et 641 et 657, 2011 685, 2012 571.
 Gonin J 2011 393 et 505.
 Gourdy P 2008 135.
 Gouy S 2011 185.
 Graesslin O 2003 49, 2004 61, 2005 115, 2006 73, 2007 27 et 65, 2008 553, 2009 77 et 283, 2011 165, 2012 593.
 Grangé G 2007 293, 2010 213.
 Grefenstette I 2008 73, 2009 7, 2010 75, 2011 55.
 Grolier F 2004 61, 2005 115.
 Grosdemouge I 2006 321.
 Grzegorzczuk-Martin V 2010 75, 2011 55.
 Grynberg M 2011 241.
 Guillo E 2008 293.
 Guiu S 2012 263.
- Haberer S 2012 221.
 Haeringer MT 2005 149.
 Hafhouf E 2011 39.
 Hagnere P 2008 575.
 Haie-Meder C 2011 185.
 Hamy AS 2009 203.
 Harlicot JP 2007 193, 2008 533, 2009 539, 2011 633.
 Harvey T 2010 47, 2011 127.
 Heard I 2009 467.
 Hébert T 2008 259, 2009 377.
 Hédon B 2009 21, 2010 741, 2011 295.
 Hennequin C 2011 557.
 Henri I 2008 93.
 Héraud MH 2003 97.

- Herbretreau D 2010 139.
Hesters L 2011 241.
Hocké C 2011 695.
Houvenaeghel G 2009 365, 2011 471 et 519.
Huguet F 2009 343, 2010 377, 2012 221.
- Jacquesson-Fournols L 2012 55.
Jacquetin B 2009 621, 2011 377.
Jacquin E 2011 633.
Jaffré I 2009 327, 2010 343, 2011 467.
Jalle T 2007 15.
Jamin C 2002 145.
Jardin A 2006 147, 2008 49.
Jardon K 2007 409.
Jauffret C 2010 35.
Jeandel C 2003 173.
Jeanneret-Grosjean C 2007 15.
Jouannic JM 2006 271.
Jouly F 2004 183.
Jouot J 2003 49.
Judlin P 2003 67, 2007 45 et 65, 2012 593.
Jung S 2005 149.
- Kane A 2012 325.
Kern AM 2008 189.
Kerrou K 2008 441.
Khallil A 2012 175.
Khosrotehrani K 2008 359.
Kiani A 2012 307.
Kirova Y 2011 557.
Koskas M 2008 37.
Krauth JS 2009 123.
Kulski O 2009 7, 2010 75, 2011 55.
- Labat JJ 2005 67.
Laberge PY 2007 435.
Lacau St Guily J 2012 439.
Lachowsky M 2004 175, 2005 185, 2008 59, 2009 101.
Lacoeuille C 2012 499.
Lafont C 2008 21.
Lalloum M 2012 23.
Lamazou F 2011 241.
Lambaudie E 2009 365, 2011 471.
Lanta S 2008 575 et 585, 2009 495, 2010 657, 2011 685.
Larousserie F 2008 73, 2009 7, 2010 75.
Larue L 2011 119.
- Latombe S 2008 259.
Lavoué V 2008 451 et 533, 2009 309 et 539, 2011 367 et 661, 2012 307 et 343.
Le Borgne H 2007 217.
Lecerf JM 2012 75.
Lefebvre C 2010 343.
Lefebvre G 2008 343.
Lefebvre P 2003 155.
Lefebvre-Lacœuille C 2006 229, 2007 15, 2011 201.
Lejeune-Saada V 2011 307.
Lemler D 2009 33.
Le Nagat S 2009 343, 2010 377.
Leng JJ 2002 45.
Léonard F 2006 173.
Lepercq J 2010 727.
Leridon H 2006 97.
Le Tohic A 2006 321.
Letombe B 2006 5, 2008 59 et 189, 2010 21 et 513, 2012 379.
Letourneux C 2008 475.
Letur H 2011 79.
Levêque J 2007 193, 2008 451 et 533, 2009 309 et 539, 2011 367 et 633 et 703, 2012 307 et 343.
Levy R 2007 253, 2011 39.
Lewin F 2003 197.
Lhommé C 2011 185.
Logerot H 2011 79.
Lopès P 2004 183, 2006 135, 2007 217 et 359, 2008 189, 2010 559, 2011 613 et 731.
Lorand S 2011 367.
Lotz JP 2012 175.
Lourdel E 2008 93, 2011 101.
Loussouarn D 2009 327, 2010 67, 2011 467.
Lucas-Martini L 2012 17.
Lucot JP 2007 347.
- Machaux-Tholliez D 2012 119.
Madelenat P 2002 37, 2004 75, 2005 83, 2010 153.
Madranges N 2008 377.
Mage G 2007 409.
Maillet L 2012 499.
Mamy L 2010 67.
Mandelbaum J 2010 395.
Mandelbrot L 2005 37.

- Marchetta J 2007 243, 2009 481 et 555 et 579, 2010 633 et 641, 2011 743, 2012 499 et 571.
- Mares P 2002 173.
- Marisglia H 2008 285.
- Marret H 2009 377, 2010 139 et 415, 2011 803.
- Mathelin C 2008 475, 2009 253, 2010 463, 2011 421, 2012 247.
- Mathevet P 2011 229.
- Mathieu d'Argent E 2010 395, 2011 273.
- Matsuzaki S 2007 409.
- Mauriac L 2008 377.
- May-Panloup P 2006 229.
- Mayenga JM 2008 73, 2009 7, 2010 75, 2011 55.
- Mazouni C 2008 375.
- Menard JP 2008 375.
- Mercier FJ 2006 245.
- Mergui JL 2004 15 et 23, 2007 187, 2008 31, 2009 555 et 579, 2010 641, 2011 623, 2012 571.
- Merlet F 2011 79.
- Merviel P 2006 281, 2008 93, 2011 101.
- Mesbah H 2012 343.
- Meyer C 2005 149.
- Mezzadri M 2007 15, 2012 499.
- Michel ME 2008 553.
- Milliez J 2006 153.
- Millot F 2010 395.
- Mimoun S 2005 191.
- Mir O 2008 387.
- Mirallié S 2011 271.
- Missey-Kolb H 2006 107.
- Mokdad A 2008 73, 2009 7, 2010 75.
- Monnier L 2010 377, 2012 221.
- Monnier-Barbarino P 2002 105, 2004 37.
- Morcel K 2007 193, 2008 533, 2009 309 et 539, 2011 367 et 661.
- Moreau C 2006 97.
- Morel-Soldner I 2008 493.
- Morice P 2008 387, 2011 185.
- Morin B 2011 421.
- Morin L 2007 421.
- Morin Surroca M 2010 87.
- Mortemousque I 2010 415.
- Mottier N 2011 455.
- Moufouki M 2006 245.
- Mougin C 2008 599, 2009 507, 2011 633.
- Moumin H 2007 97, 2008 73, 2009 7, 2010 75.
- Mousteou F 2009 579.
- Muhlstein J 2009 123.
- Mulet F 2006 41.
- Muszynski C 2009 565, 2010 617.
- Naepels P 2006 287.
- Najjar R 2007 501.
- Nasreddine A 2010 61.
- Nataf V 2012 285.
- Nisand I 2005 149, 2006 121, 2008 121, 2009 55, 2010 119.
- Nos C 2011 519.
- Oger-Charra S 2007 125.
- Ohl J 2012 247.
- Oliéric MF 2008 93.
- Olive D 2009 521.
- Orio F 2003 173.
- Ouldamer L 2009 377, 2010 415, 2012 137.
- Oury JF 2008 621.
- Paillocher N 2008 411.
- Panel P 2005 17, 2006 321.
- Pannier C 2010 617.
- Parant O 2008 359.
- Paris F 2003 176.
- Patat F 2010 139.
- Pautier P 2011 185.
- Peiffer G 2007 293, 2010 273.
- Pelisse M 2012 461.
- Pélissier-Langbort C 2002 139, 2005 137, 2006 49.
- Perrot N 2004 15, 2012 297.
- Pharisien I 2003 209.
- Philippe HJ 2007 493.
- Pichard C 2011 595.
- Piechon L 2007 429.
- Pierre F 2007 475, 2010 757, 2011 825.
- Piétin-Vialle C 2006 173.
- Pitre S 2008 441.
- Poirot C 2008 343, 2010 395, 2011 273.
- Polena V 2007 187.
- Porcu-Buisson G 2004 89.
- Poree P 2012 343.
- Portnoi MF 2009 109.

- Poulet B 2009 263, 2011 393 et 505.
 Préret JL 2009 507, 2011 633.
 Proust S 2004 183.
 Puech F 2009 671.
 Puppo S 2005 47, 2007 429.
- Quéreux C 2002 121, 2003 49, 2004 67, 2005 115, 2006 73, 2007 27 et 65, 2008 553, 2009 77.
 Quillien V 2012 343.
- Rabischong B 2007 409.
 Racine-Thibaud AC 2007 15.
 Rahmoun M 2009 343.
 Raingeard I 2002 13, 2003 155.
 Ramanah R 2009 507, 2011 703.
 Raudrant D 2009 123.
 Raulic P 2009 579, 2010 713.
 Raynal P 2003 197, 2006 321.
 Réfabert L 2010 223.
 Rempp C 2005 149.
 Renard E 2003 155.
 Renou M 2011 613.
 Renouvel F 2005 17.
 Reyal F 2005 83.
 Riant T 2005 67.
 Ribeiro-Creuze C 2012 297.
 Ribot C 2008 165.
 Riethmuller D 2007 171 et 331, 2008 599, 2009 507 et 579, 2011 633 et 703.
 Rigaut J 2005 67.
 Rimaillo J 2009 579.
 Ripart-Neveu S 2002 173.
 Rivoire C 2007 409.
 Robert AL 2011 633.
 Robert R 2005 67.
 Robidas E 2012 499.
 Robin G 2006 5, 2010 27.
 Rochat CH 2007 503.
 Roche C 2009 77.
 Rodier JF 2008 293.
 Rodrigues A 2004 75.
 Roger V 2004 89 et 141 et 165.
 Rouquette S 2008 451, 2009 309, 2011 367.
 Rousseau L 2006 291.
- Rouzier R 2006 185 et 297, 2008 225 et 293 et 359 et 387 et 441, 2009 173 et 411 et 435, 2010 395 et 441, 2011 165 et 213 et 357 et 455 et 493, 2012 161 et 187 et 237.
- Sagan C 2009 327, 2011 467.
 Sainsaulieu Y 2011 79.
 Salet Lizée D 2012 325.
 Salmon R 2008 307.
 Sananes S 2004 23.
 Sandmire H 2010 273 et 281 et 291.
 Sanguinet P 2008 93.
 Santulli P 2005 37.
 Scetbon F 2006 291, 2010 337.
 Scheffler F 2011 107.
 Scheuer-Niro B 2006 291, 2010 337.
 Schoettel B 2005 149.
 Segard L 2007 97.
 Seguin C 2011 347.
 Seince N 2003 209.
 Selle F 2012 175.
 Selleret L 2010 395, 2011 165 et 213.
 Sénémaud B 2011 79.
 Sentilhes L 2007 15, 2011 201, 2012 499 et 605.
 Serfaty D 2002 73, 2003 21, 2006 59, 2007 119, 2009 45, 2011 149.
 Sermondade N 2011 39.
 Seror JY 2006 291, 2008 247, 2010 337.
 Seroussi B 2008 225.
 Servajean S 2012 103.
 Sevestre H 2003 87, 2012 475.
 Sferlazzo K 2002 159, 2004 119.
 Sferlazzo Boubli K 2012 405.
 Shenfield F 2009 69.
 Shojai R 2002 91, 2007 235 et 429.
 Siebert R 2008 441.
 Simon T 2005 149.
 Soubrier F 2008 225, 2010 441.
 Streuli I 2012 55.
 Subtil D 2011 797.
 Sultan A 2003 173.
 Sultan C 2003 173.
- Talbot JN 2012 285.
 Tamalet C 2009 527.
 Tamburro S 2007 409.
 Tas P 2008 457, 2009 309, 2011 367, 2012 307 et 343.

- Teilhac MF 2009 263.
Temstet R 2008 93.
Ternamian A 2007 435.
Terzibachian JJ 2007 125.
Thibaud E 2003 115.
This P 2010 365.
Thoma V 2010 677, 2011 755, 2012 547.
Thomassin-Naggara I 2010 395, 2011 493, 2012 285 et 297.
Thonneau P 2008 111.
Thoury A 2002 31, 2005 83.
Thulliez P 2007 253.
Toledano M 2009 203, 2011 241.
Torre A 2008 329, 2010 87.
Touboul E 2009 173 et 343, 2010 377 et 441, 2012 221.
Touraine P 2010 167.
Treluyer JM 2008 387.
Trémollières F 2008 165 et 189, 2010 313 et 481, 2011 579, 2012 365.
Trimeche S 2003 173.
Urrutiaguer S 2010 61.
Uzan C 2009 397, 2011 185.
Uzan M 2003 209, 2004 15 et 23.
Uzan S 2004 15, 2006 263 et 297, 2008 225 et 359 et 387 et 441, 2009 173 et 411, 2010 395 et 441, 2011 213 et 357 et 455 et 493, 2012 161 et 237.
Valmary-Degano S 2011 633.
Vandenbroucke L 2012 307.
Vasseur C 2006 229.
Vautravers A 2006 121.
Vayssière C 2009 611, 2010 727, 2011 791, 2012 605.
Vejux N 2004 151.
Verhoest P 2006 281.
Verstraete L 2010 395.
Veyrie N 2012 103.
Vidal L 2008 553.
Villet R 2012 325.
Vilos G 2007 435.
Vincens E 2012 325.
Voltzenlogel MC 2009 539, 2012 307.
Wafo E 2009 435.
Waserman C 2008 225.
Weingertner AS 2010 119.
Weitbruch D 2008 293.
Weyl B 2007 493.
Yazbeck C 2002 31, 2004 75, 2005 83.
Young J 2003 129.
Youssef C 2010 677.
Zarka V 2007 429.
Zemmour G 2010 337.
Zilberman S 2007 97, 2012 161 et 187 et 237.

