

UNIVERSITE DE NANTES
UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-femme

D.E.S SYNDROME ET HYSTEROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT A propos de 54 cas
--

Mémoire présenté et soutenu par

Clotilde GATTEAU

Née le 26 décembre 1982

Directeur de mémoire :
Monsieur le Professeur Patrice LOPES

Promotion 2003-2007

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AMP : Assistance Médicale à la Procréation.

AVB : Accouchement par voie basse.

DES : Diétylstilbestrol ou Distilbène.

DESAD : DES Adenosis project.

FCS : Fausse couche spontanée.

FDA : Food and Drugs.

FIV : Fécondation in vitro.

GEU : Grossesse extra-utérine.

HAS : Haute Autorité de Santé.

IIU : Insémination intra-utérine.

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale.

IP : Index de pulsatilité

MAP : Menace d'accouchement prématuré.

MFIU : Mort fœtale in utero.

RPM : Rupture prématurée des membranes.

SA : Semaines d'aménorrhée.

VME : Version par manœuvre externe.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : LE DIETHYLSTILBESTROL.....	6
1.1 HISTORIQUE	6
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE DU DES SYNDROME	9
1.2.1 EMBRYOGENESE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ	9
1.2.2 LIEN DE L'EXPOSITION AU DES IN UTERO AVEC LES ANOMALIES ANATOMIQUES CERVICO-VAGINALES, UTERINES ET TUBAIRES	11
1.2.2.1 Hypothèse corporéale de Belaïsch	11
1.2.2.2 Hypothèse cervicale de Minh.....	12
1.2.3 RELATION EFFET-TEMPS ET EFFET-DOSE	13
1.2.3.1 Effet Temps.....	13
1.2.3.2 Effet dose	13
1.3 LES CONSEQUENCES DE L'EXPOSITION IN UTERO AU DES CHEZ LA FILLE	13
1.3.1 LES CONSEQUENCES ANATOMIQUES	13
1.3.1.1 Les anomalies cervico-vaginales.....	14
1.3.1.2 Les anomalies utérines	16
1.3.1.3 Les anomalies tubaires	17
1.3.2 LES RETENTISSEMENTS SUR LA FERTILITE	18
1.3.2.1 La fréquence des infertilités	18
1.3.2.2 Les causes de ces infertilités en cas d'exposition in utero au DES.....	18
1.3.3 LES CONSEQUENCES OBSTETRIQUES	19
1.3.3.1 Retentissement sur le déroulement de la grossesse	19
1.3.3.2 Retentissement sur le déroulement de l'accouchement.....	21
1.3.3.3 Conséquences néonatales	21
CHAPITRE 2 : L'HYSTEROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT.....	21
2.1 OBJECTIF ET PRINCIPE DE L'HYSTEROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT.....	22
2.1.1 OBJECTIF DE L'INTERVENTION.....	22
2.1.2 PRINCIPE DE CETTE TECHNIQUE CHIRURGICALE	22
2.2 RECOMMANDATIONS: INDICATIONS, CONTRE-INDICATION	23
2.2.1 INDICATIONS	23
2.2.2 CONTRE-INDICATION.....	23
2.3 BILAN DES CONSEQUENCES UTERINES DU DES	23
2.3.1 BILAN D'INFERTILITE	23
2.3.2 L'EXAMEN CLINIQUE.....	24
2.3.3 LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	24
2.4 TECHNIQUE OPERATOIRE ET COMPLICATIONS.....	24
2.4.1 PREPARATION DE L'INTERVENTION	24
2.4.2 MATERIEL	25
2.4.3 L'INTERVENTION.....	25
2.4.4 SUIVI POST-OPERATOIRE	26
2.4.5 COMPLICATIONS.....	27
2.5 RESULTATS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS.....	27
2.5.1 RESULTATS ANATOMIQUES	27
2.5.2 RESULTATS FONCTIONNELS	28

CHAPITRE 3 : L'ETUDE..... 30

3.1	OBJECTIFS.....	30
3.2	MATERIEL ET METHODE DE L'ETUDE	30
3.2.1	POPULATION.....	30
3.2.1.1	Population 1 : les femmes DES pour lesquelles l'hystéroplastie a été réalisée	30
3.2.1.2	Population 2 : les femmes DES sans hystéroplastie d'agrandissement.....	31
3.2.2	ETAPES DE L'ANALYSE.....	31
3.2.2.1	Etude de la population 1: Comparaison avant/après l'hystéroplastie.....	31
3.2.2.2	Comparaison des deux populations 1 et 2.....	32
3.3	RESULTATS DE L'ETUDE.....	33
3.3.1	EVALUATION DE L'HYSTEROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT SUR LES PLANS ANATOMIQUE ET FONCTIONNEL : COMPARAISON AVANT ET APRES L'INTERVENTION	33
3.3.1.1	Caractéristiques des 14 patientes	33
3.3.1.2	Résultats du geste opératoire.....	34
3.3.1.3	Résultats concernant la fertilité de ces femmes	34
3.3.1.4	Comparaison des grossesses > 22 SA	37
3.3.2	EVALUATION DE L'HYSTEROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT SUR LE PLAN OBSTETRICAL : COMPARAISON DES POPULATIONS 1 ET 2	37
3.3.2.1	Description des anomalies cervico-vaginales et utérines liées au DES	37
3.3.2.2	Etude de la fertilité.....	38
3.3.2.3	Etude des grossesses évolutives > 22 SA.....	40

CHAPITRE 4 : DISCUSSION..... 50

4.1	COMPARAISON AVANT / APRES L'HYSTEROPLASTIE.....	50
4.1.1	ANALYSE DU GESTE OPERATOIRE	50
4.1.2	LA FERTILITE DES FEMMES EN POST-OPERATOIRE	51
4.1.3	LES GROSSESSES EVOLUTIVES AVANT ET APRES L'HYSTEROPLASTIE	52
4.2	COMPARAISON DES GROSSESSES EVOLUTIVES AU DELA DE LA 22^{EME} SA DES DEUX POPULATIONS 1 ET 2	53
4.2.1	LES INDICATIONS DE L'HYSTEROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT.....	53
4.2.1.1	L'infertilité et les antécédents obstétricaux.....	53
4.2.1.2	Les malformations utérines.....	54
4.2.1.3	Les causes associées d'infertilité	54
4.2.1.4	Lien avec les recommandations de l'HAS	54
4.2.2	SURVENUE DES GROSSESSES ET RECOURS A L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION... ..	55
4.2.3	LE DEROULEMENT DE LA GROSSESSE.....	55
4.2.3.1	L'accouchement prématuré.....	55
4.2.3.2	Les ruptures prématurées des membranes.....	58
4.2.3.3	Les toxémies gravidiques.....	58
4.2.3.4	La présentation fœtale.....	59
4.2.3.5	L'accouchement.....	59
4.2.3.6	L'enfant à la naissance	61
4.3	LA PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES DES	62

CONCLUSION 63

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Le diéthylstilbestrol, appelé ainsi selon la dénomination commune internationale et Distilbène ou DES de son nom commercial, est un œstrogène de synthèse qui fut élaboré puis prescrit à des millions de femmes enceintes dans le monde à partir de 1948.

Dans les années quarante, les chercheurs pensaient que les avortements spontanés étaient corrélés à un déficit en oestrogènes. Ils ont alors supposé que l'administration de diéthylstilbestrol pourrait combler ce manque et ainsi avoir une incidence bénéfique sur la grossesse.

Etant bon marché et simple à synthétiser, le DES fut alors rapidement produit et commercialisé à l'échelle mondiale bien qu'il ne fit jamais l'objet d'une évaluation à long terme. Il fut largement vanté dans un bon nombre d'articles jusqu'à la publication des premiers rapports remettant en cause son efficacité. Il était soupçonné d'être un cancérogène humain et d'avoir un retentissement sur la fertilité féminine. Même si l'information sur les dangers liés à l'administration du distilbène pendant la grossesse a été largement diffusée dans la littérature, il a pourtant fallu attendre plusieurs années avant que son utilisation soit définitivement suspendue chez la femme enceinte.

L'histoire du Distilbène, recommandé au départ pour ses vertus de médicament « miracle », est aujourd'hui connue comme l'événement tragique de ces dernières années qui fait aujourd'hui frémir de nombreuses femmes en âge de procréer. En effet, les conséquences sur l'appareil génital sont multiples et variées et se manifestent dans deux phases fondamentales de la vie reproductive : la conception et la grossesse.

Toutes les études ont démontré qu'une surveillance rigoureuse de la grossesse augmente les chances pour ces femmes d'avoir un enfant vivant. Cependant, les problèmes de fertilité persistent dans de nombreux cas. L'hystéroplastie d'agrandissement, technique chirurgicale dont le but est de restaurer la taille et la forme de la cavité utérine, semble avoir toute sa place au sein de la prise en charge de ces femmes.

La première partie de ce travail revient sur l'histoire du Distilbène, à l'origine de multiples conséquences sur la deuxième génération, que nous avons décrites et mises en relation avec la physiopathologie.

La deuxième partie est basée sur l'hystéroplastie d'agrandissement. Cette intervention est réalisée selon des indications bien précises et est caractérisée par une technique chirurgicale clairement établie. Les résultats obtenus concernant la morphologie utérine puis l'obtention et le déroulement d'une grossesse sont également développés dans ce chapitre.

Le troisième temps de ce mémoire est consacré à notre étude portant sur l'évaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement. D'une part, nous avons cherché à confirmer les résultats décrits dans les études réalisées précédemment. D'autre part, notre objectif principal a été de comparer les grossesses DES survenant après plastie d'agrandissement et celles obtenues sans qu'il n'y ait eu d'intervention préalable. Jusqu'à présent, aucun auteur n'a cherché à savoir si les risques de complications obstétricales liées à l'exposition au DES sont plus importants lorsque la plastie a été réalisée ou au contraire lorsqu'elle n'a pas été pratiquée.

Enfin, la discussion nous a permis de comparer les résultats de notre étude avec les données de la littérature mais également d'apporter des précisions, jamais évoquées auparavant. En fin de chapitre, nous insistons sur l'importance de la prise en charge des grossesses DES.

CHAPITRE 1 : LE DIETHYLSTILBESTROL

1.1 Historique [1] [57] [58]

➤ **1938-1942 : Synthèse du diéthylstilbestrol et première utilisation**

En 1938, aux Etats-Unis, Dodds [2] synthétisa le premier œstrogène de synthèse non stéroïdien, le diéthylstilbestrol ou DES (le 4 dihydroxy-diéthyl-stilbène). Son activité est comparable à celle d'un œstrogène naturel, le 17 β oestradiol. Contrairement à l'oestradiol, le DES est actif par voie orale. Bon marché et simple à synthétiser, il fut rapidement produit à l'échelle mondiale. Cependant, aucun test de toxicité à long terme n'a jamais été effectué.

Sa première application fut proposée par Huggins en 1942 [3] dans le traitement des cancers de la prostate hormono-dépendants.

➤ **1946-1948 : Théorie de Smith puis mise sur le marché du DES**

Etudes de Smith , défenseur de la « théorie hormonale des avortements spontanés » : [4] [5]

Dans les années quarante, on pensait que l'avortement spontané était dû à un déficit en oestrogènes ayant pour conséquence la diminution du prégnanédiol urinaire.

En effet Smith a remarqué que le DES stimulait la sécrétion de progestérone par le placenta, ce qui entraînait alors l'augmentation du prégnanédiol urinaire et au contraire sa chute lorsque le DES n'était pas administré. A cette époque, cette chute des oestrogènes était alors interprétée comme la cause et non comme un phénomène consécutif au problème des avortements spontanés.

L'administration de DES par voie orale est alors proposée aux femmes présentant une menace de fausse couche (hémorragies gravidiques). Mais elle est également recommandée en prévention des avortements spontanés et des accouchements prématurés.

Mise sur le marché du DES :[58] [1]

En France, le DES est commercialisé, à partir de 1948, pour les indications : hémorragies gravidiques, prévention des avortements spontanés et des accouchements prématurés.

Ultérieurement, ces indications se sont élargies aux patientes diabétiques insulino-dépendantes, aux toxémies gravidiques puis même au traitement des stérilités.

Sur ces bases, l'utilisation du DES s'est largement répandue principalement sur la côte Est des Etats-Unis (le groupe de Smith travaillant à Boston) puis en Europe (les plus grands utilisateurs étant la Grande-Bretagne, la France et les Pays-Bas selon une étude financée par la Commission européenne et parue en 1991).

➤ **1947-1949 : Contestation des résultats de l'étude de Smith**

Davis et Fugo [6] s'opposèrent aux observations de Smith [4]: ils notent que l'administration du DES à des femmes enceintes ne modifie en aucun cas l'excrétion urinaire de la progestérone sous forme de prégnanédiol.

➤ **1953 : Mise en cause de l'efficacité du DES**

Dieckmann [7] contesta l'efficacité de ce produit dans ses indications obstétricales. Il a, selon lui, l'efficacité d'un placebo dans la prévention des avortements spontanés et des complications de la grossesse (toxémies gravidiques, faibles poids de naissance, prématurité, terme dépassé, mortalité périnatale). Mais cette étude passa inaperçue : en effet, les résultats de cet essai rigoureux n'ont jamais été pris en compte. Ce médicament continua alors d'être prescrit au cours de la grossesse.

➤ **1970-1972 : De la découverte des adénocarcinomes à cellules claires du vagin à l'interdiction d'utilisation du DES chez la femme enceinte aux Etats-Unis [1] [57]**

En 1970 Herbst et Scully [8] annoncèrent une découverte *sans précédent* : ils avaient diagnostiqué, chez 7 jeunes femmes (âgées de 15 à 22 ans), un adénocarcinome à cellules claires du vagin, jamais observé auparavant dans cette tranche d'âge.

En 1971 Herbst [9] montra la relation entre l'apparition de ce cancer et l'exposition in utero au DES : en effet sur 8 cas d'adénocarcinomes à cellules claires, 7 patientes avaient été exposées in utero au DES (risque de l'ordre de 1/1000 selon Herbst). En effet, les ventes du médicament sont tout à fait corrélées au diagnostic du cancer vingt ans plus tard (Schéma-Annexe 1)

Sept mois après ces deux publications, donc dix-huit ans après la publication de l'étude de Dieckmann [7], l'Administration américaine des produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA) retira son agrément pour le recours au DES chez la femme enceinte. En dehors des Etats-Unis, l'utilisation du DES se poursuivit après 1971.

En 1972, Herbst et ses collaborateurs établirent un registre international des adénocarcinomes à cellules claires des voies génitales, de façon à pouvoir identifier la population et ainsi réaliser le dépistage puis la détection précoce de ces cancers.

➤ **1974-1975 : Premiers cas d'anomalies épithéliales vaginales en France**

En 1974, Jeanine-Henry-Suchet [10] communiqua pour la première fois en France des cas d'adénose vaginale chez les adolescentes et jeunes femmes exposées au DES in utero.

En 1975, Barrat [11] a observé un cas d'adénocarcinome vaginal à cellules claires, un des premiers étudiés en France.

➤ **1977 : En France, contre-indication du DES - Aux Etats-Unis, première description d'anomalies utérines**

En 1976 : Suppression du terme « avortements spontanés à répétition » dans les indications du DES dans le dictionnaire Vidal.

En 1977, ce médicament fut officiellement déclaré en France contre-indiqué chez la femme enceinte, soit 6 ans après l'interdiction américaine, intervalle pendant lequel les ventes n'ont cessé de grimper. Cette contre-indication fut alors mentionnée dans le Vidal.

En 1977, Kaufman [12] a décrit des anomalies utérines suspectées d'être liées à l'exposition au DES in utero.

➤ **1978-1981: Preuve de l'inefficacité du DES puis de sa responsabilité dans les grossesses à risque**

En 1978, Brackbill et Berendes [13] confirmèrent l'absence d'efficacité du distilbène dans les grossesses à risque après avoir analysé les résultats de l'étude de Dieckmann [7] donc 25 ans après sa publication..

En outre ils révélèrent une action néfaste du DES : augmentation statistiquement significative des complications de la grossesse. Plus de vingt années d'exposition inutile au DES auraient alors pu être évitées.

En 1981, Herbst [14] confirma la responsabilité du DES dans les accidents per-gravidiques : grossesses extra-utérines, prématurité et avortements spontanés. De plus, il rapporta un taux plus élevé d'infertilité primaire chez ces patientes.

➤ **1982 : En France, une des premières enquêtes publiée sur le traitement par le DES**

Anne Cabau [15] publia, pour la première fois, en France, une enquête portant sur l'incidence du DES et notamment en ce qui concerne : les anomalies du col, de la cavité utérine, des trompes et les complications per-gravidiques. Elle s'est également intéressée à la conduite à tenir vis-à-vis ces jeunes femmes.

➤ **Par la suite, les études sur les effets du Distilbène in utero se sont multipliées**

En 1982, aux Etats-Unis, une étude de cohorte (Projet DESAD) mettant en parallèle des femmes exposées au DES et des témoins, a pour objectif de suivre au moins annuellement ces femmes de façon à documenter les conséquences de l'exposition au DES.

En 1984, une enquête du Collège national des gynécologues obstétriciens français [16] permet d'affiner la connaissance des prescriptions de DES en France et ses conséquences.

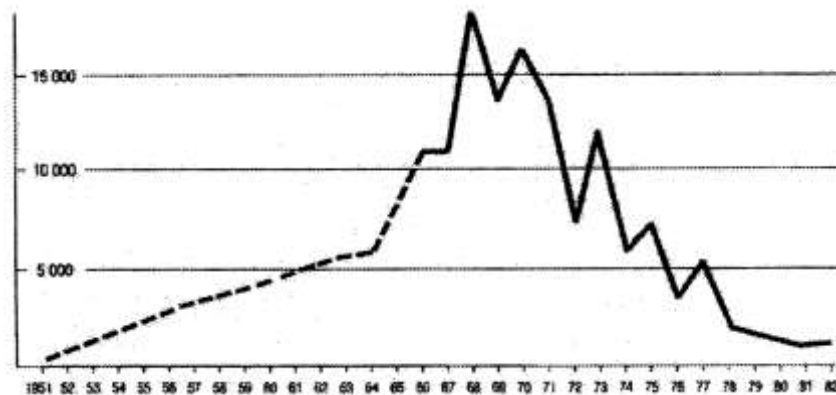
En 1988, Senekjian [17] répertorie les conséquences du DES in utero sur la stérilité des filles DES.

En 1989, A. Cabau [18] publie une étude française sur le rôle du DES in utero dans la stérilité et les fausses couches à répétition.

En 1991, D. Dargent [1] tente de faire la synthèse des multiples études réalisées.

➤ **L'expérience française du DES [2]**

Le DES a été commercialisé en France de 1948 à 1977 sous les noms de spécialités Distilbène®, Stilboestrol-Borne®, Cycladiène® et Hexoestrol®. Le pic de prescription se situe de 1964 à 1974 selon l'étude de Cabau. [15]



Evolution du nombre de femmes âgées de 20 à 39 ans traitées par DES en France d'après les ventes. [55]

A partir d'une enquête de l'INSERM [58] et des chiffres de vente du médicament, on a pu estimer le nombre de femmes traitées par le diéthylstilbestrol à 200 000. Le risque d'avortement étant généralement évalué à 20% dans la population générale, le nombre d'enfants exposés in utero au DES a été estimé à 160 000, dont 80 000 filles et 80 000 garçons (sex-ratio de 1/2).

En 1989, le Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale réalisa une brochure destinée à tous les médecins généralistes, pédiatres et gynécologues afin de leur faire prendre conscience de ce problème de santé publique. Cette action n'eut aucun soutien médiatique !

Par la suite, se sont créées de nombreuses associations de mères et filles DES en France (Réseau DES France, Les Filles DES) et dans de nombreux pays (Canada, Irlande, Etats-Unis, Australie, Pays-Bas). Ce qui permit alors de diffuser une réelle information concernant les effets de ce médicament.

En 2002, le premier procès en France des filles DES est intenté contre le laboratoire UCB PHARMA, un des distributeurs du Distilbène®. Ce laboratoire fut condamné à plusieurs reprises à verser une indemnisation aux femmes DES victimes d'un cancer. Dans huit arrêts rendus le 21 Décembre 2006,

la Cour d'Appel de Versailles a confirmé la responsabilité du laboratoire UCB PHARMA, y compris pour les jeunes femmes victimes d'anomalies morphologiques et de séquelles d'infertilité ou de stérilité.

En 2003, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [59] a diffusé, à l'attention des professionnels de santé, une lettre d'information sur les risques de complications génitales et obstétricales chez les enfants exposés in utero puis sur les modalités de dépistage et de suivi chez toute jeune femme dont la mère a été traitée par le DES pendant sa grossesse.

En France, les conséquences de la prise de DES pendant la grossesse sont toujours d'actualité: en effet l'âge de procréer des femmes exposées se situe entre 1975 et 2015. Les conséquences obstétricales sur la deuxième génération pourront donc être observées jusqu'en 2015 selon l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) [59] et même jusqu'en 2020 selon Epelboin [1].

1.2 Physiopathologie du DES syndrome

1.2.1 Embryogénèse de l'appareil génital féminin

L'embryologie de l'appareil génital féminin fait intervenir différents tissus embryonnaires : les canaux de Wolff, les canaux de Müller et le sinus urogénital. [51] [52]

➤ De la 6^{ème} à la 8^{ème} semaine du développement embryonnaire : Schémas 1 et 2 (Annexe 2)

- Au stade indifférencié coexistent deux systèmes paires de conduits génitaux : les canaux de Wolff et les canaux de Müller. Les voies génitales féminines se forment alors essentiellement à partir des canaux de Müller.
- Ces derniers se développent dans le corps de Wolff par invagination longitudinale de l'épithélium coelomique et parallèlement au canal de Wolff.
- Chaque canal de Müller est constitué de trois parties :
 - Partie craniale verticale: elle s'ouvre dans la cavité coelomique et descend en dehors du canal de Wolff.
 - Partie moyenne horizontale : elle croise en avant le canal de Wolff
 - Partie caudale verticale : elle rejoint son homologue du côté opposé.

➤ De la 9^{ème} à la 10^{ème} semaine du développement embryonnaire : Schémas 1 et 3(Annexe 2)

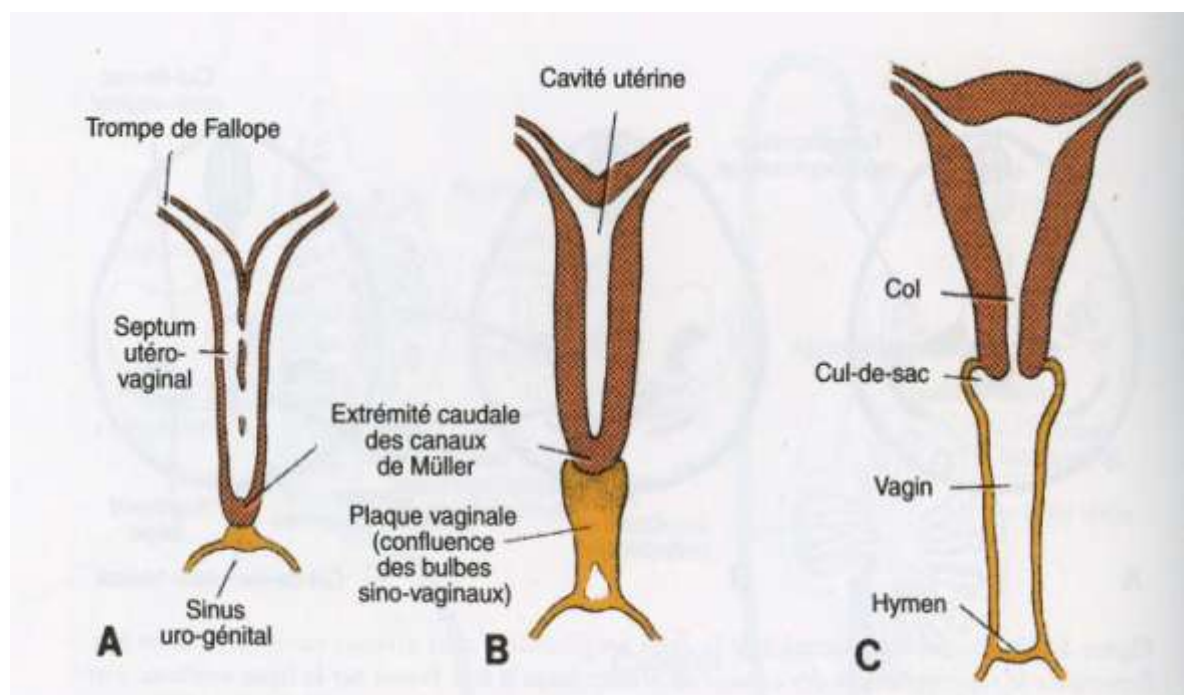
- Au niveau de leur partie inférieure, les 2 canaux de Müller, séparés alors par un septum, fusionnent pour former le canal utérovaginal. Le septum utérovaginal persiste encore quelque temps.
- L'extrémité caudale de ce canal commun continue de pousser en direction caudale, jusqu'à atteindre la paroi postérieure du sinus urogénital et former, au niveau de ce dernier, un petit renflement, le tubercule de Müller (épaississement de la paroi du sinus).
- Lorsque les canaux de Müller se rejoignent sur la ligne médiane, ils permettent alors la formation du ligament large qui constitue le cloisonnement de la cavité péritonéale.
- L'utérus et le ligament large divisent alors la cavité pelvienne en deux compartiments : le cul-de-sac rectovaginal de Douglas et le cul-de-sac utérovésical.

➤ De la 11^{ème} à la 13^{ème} semaine du développement embryonnaire

- Résorption de la cloison inter-müllérienne et formation de l'utérus et ceci jusqu'à la 16^{ème} semaine du développement embryonnaire.
- La couche de mésenchyme qui entoure les canaux de Müller forme le myomètre et la séreuse qui tapisse le corps de l'utérus est constituée par le péritoine.

➤ De la 14^{ème} à la 20^{ème} semaine du développement embryonnaire

- Formation du vagin : en effet, de la paroi postérieure du sinus urogénital, vont naître les bulbes sinovaginaux qui vont proliférer pour former la plaque vaginale.
- Cette dernière va continuer de grandir à son extrémité craniale, ce qui entraîne alors une augmentation de la distance entre l'utérus et le sinus urogénital.
- Vers la fin du 5^{ème} mois, la plaque vaginale est entièrement canalisée et des expansions apparaissent formant alors les culs-de-sac vaginaux.
- La lumière du vagin reste séparée de celle du sinus urogénital par une mince membrane, l'hymen.
- Le col de l'utérus provient du tubercule de Müller.



Formation de l'utérus et du vagin de la 9^{ème} à la 20^{ème} semaine du développement embryonnaire [52]



Coupes sagittales schématiques montrant la formation de l'utérus et du vagin de la 9^{ème} à la 20^{ème} semaine du développement embryonnaire [52]

1.2.2 Lien de l'exposition au DES in utero avec les anomalies anatomiques cervico-vaginales, utérines et tubaires [51] [58]

L'administration du DES pendant la grossesse est à l'origine, chez les filles exposées, de tumeurs épithéliales bénignes ou malignes cervico-vaginales mais également d'anomalies morphologiques cervico-vaginales, utérines et tubaires.

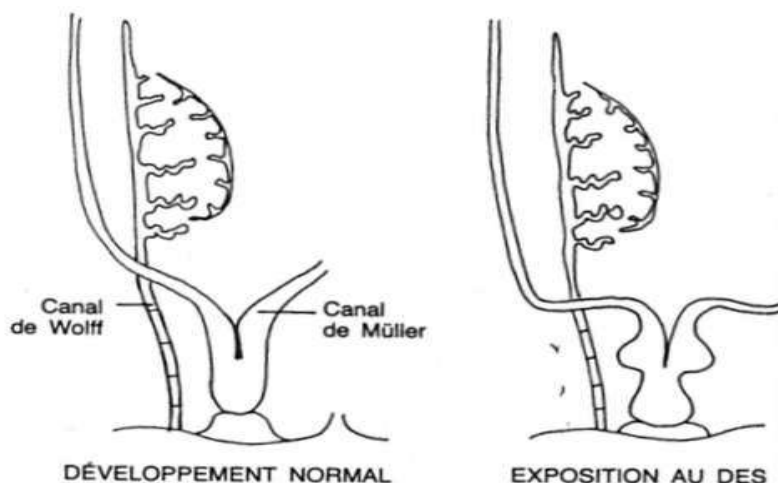
Quels mécanismes peuvent permettre d'expliquer ces anomalies observées en cas d'exposition au DES in utero ?

1.2.2.1 Hypothèse corporéale de Belaïsch [19]

Chez les femmes ayant été exposées in utero au DES, les portions isthmiques et interstitielles des trompes semblent avoir subi une traction vers le bas, donnant ainsi à l'utérus une forme en T. Ce phénomène se produirait avant la 20^{ème} semaine de gestation, date à laquelle se termine le développement embryonnaire de l'appareil génital féminin.

Belaïsch s'est alors intéressé à la cause de cette traction vers le bas des canaux müllériens et a émis une hypothèse :

- Le DES aurait une action antagoniste sur les canaux de Müller et de Wolff : effet oestrogénique sur les canaux de Müller (action stimulante sur leur développement) et anti-oestrogénique sur les canaux de Wolff (régression excessive).
- On sait que les canaux de Wolff et de Müller, qui coexistent au stade indifférencié, sont solidarisés l'un à l'autre au sein d'un mésenchyme commun.
- De plus, on considère que les canaux de Wolff sont encore présents entre 3 et 4 mois.
- Alors on peut supposer que les canaux de Müller subissent une incurvation et divergent horizontalement l'un par rapport à l'autre. La divergence est ainsi à l'origine de la forme en T de l'utérus et l'incurvation vers l'intérieur permet d'expliquer le rétrécissement de la cavité utérine, l'aspect tourmenté des bords utérins, la constriction médio-cavitaire et la dilatation sus-isthmique.



*Effets du diéthylstilbestrol
sur les canaux de
Wolff et de Müller [19]*

1.2.2.2 Hypothèse cervicale de Minh

Selon le moment de l'exposition du fœtus au DES, on peut observer différents types d'anomalies plus ou moins importantes. [20]

1) Avant la 20^{ème} semaine de gestation

Durant le développement embryologique du vagin on assiste normalement à l'involution de l'épithélium cylindro-cubique müllérien qui est remplacé par l'épithélium squameux malpighien dérivé du sinus urogénital. Or le DES stimulerait la croissance de l'épithélium müllérien de type endocervical sur l'épithélium malpighien exocervical et vaginal.

Ainsi, à la naissance, les anomalies structurales de la portion cervico-vaginale peuvent se manifester soit par :

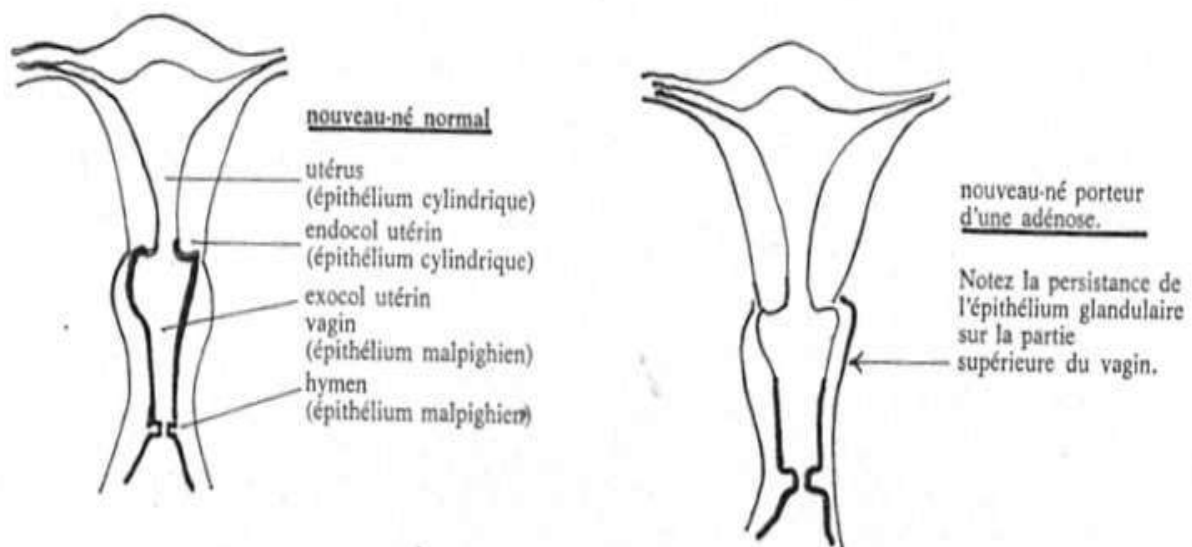
- un simple ectropion
- une réelle ectopie de l'épithélium glandulaire par déplacement de la zone de jonction vers le vagin, ce qui explique la possibilité d'adénose vaginale.

D'autre part, par son action stimulante sur le développement des canaux de Müller, le DES contribue ainsi au blocage de l'ascension de la plaque vaginale et empêche alors le modelage du col.

Ceci permet d'expliquer l'apparence du col utérin qui correspond parfois simplement à un bourrelet avec absence des culs-de-sac vaginaux. Puis le blocage de la progression de la plaque vaginale, entraînant son tassement au tiers supérieur du vagin, pourrait être à l'origine de la formation des brides ou diaphragmes vaginaux chez les enfants exposés in utero au DES.

2) A partir du 7^{ème} mois: lorsque le DES est administré en cas d'hémorragies gravidiques ou pour prévenir les accouchements prématurés

L'utérus étant bien formé et le col bien modelé, les anomalies consistent surtout en un développement exagéré de l'épithélium de type müllérien, réalisant l'ectopie congénitale ou l'adénose vaginale lorsque ce phénomène s'étend jusqu'aux culs-de-sac vaginaux



1.2.3 Relation effet-temps et effet-dose

1.2.3.1 Effet Temps

Dans son étude, Kaufman [12] a observé la survenue plus fréquente d'anomalies du tractus génital féminin quand le fœtus a été exposé précocement au DES, notamment avant la 12^{ème} SA avec une diminution de leur fréquence entre 13 et 18 semaines et diminution accentuée encore après 19 semaines.

De plus, il insiste sur le caractère imprévisible de l'action du DES sur les organes génitaux. En effet il pense que ces organes ne constituent pas obligatoirement la cible du DES. D'autre part, puisque l'utérus a déjà acquis sa forme définitive après 19 semaines, il en conclut que les malformations utérines, observées lorsque l'exposition a eu lieu après ce terme, sont liées à l'action du DES sur le développement du muscle utérin.

1.2.3.2 Effet dose

Aucun auteur n'a actuellement étudié les différents effets du DES en fonction de la posologie administrée pendant la grossesse. Ceci s'explique par le fait qu'il est difficile de connaître exactement les doses prises par les femmes concernées, le schéma thérapeutique préconisé par Smith [7] n'ayant pas toujours été bien appliqué (commencer par 5 mg/j à partir de la 6^{ème} ou 7^{ème} SA et augmenter la dose journalière de 5 mg tous les 15 jours jusqu'à atteindre 25 mg par jour et ensuite augmenter toutes les semaines de 5 mg jusqu'à la fin de la 35^{ème} SA).

Dans l'étude de Kaufman [12], la dose totale ne semblait pas influencer la fréquence des anomalies du tractus génital féminin. Herbst [21] a également remarqué cette absence de corrélation significative entre la durée et la dose totale prise pendant la grossesse puis la survenue des adénocarcinomes à cellules claires. Par contre, Stillman [22] a observé une proportion de lésions épithéliales corrélée à l'élévation de la dose totale de DES, administré pendant la grossesse.

1.3 Les conséquences de l'exposition in utero au DES chez la fille

1.3.1 Les conséquences anatomiques

1.3.1.1 Les anomalies cervico-vaginales [23] [51] [55] [56] [58]

➤ EPITHELIALES :

1) L'adénose cervico-vaginale :

Elle se caractérise par la présence anormale, au niveau de l'exocol et du vagin (principalement le 1/3 supérieur), d'un épithélium glandulaire ectopique pouvant être semblable à celui de la muqueuse endocervicale, endométriale ou tubaire.

Ce type de lésions se rencontre dans 20% à 30% des cas lorsque les sujets exposés au DES in utero sont examinés de façon systématique, alors qu'on les rencontre dans 60 % des cas quand les jeunes filles consultent pour une symptomatologie.

Selon Robert et Stillman [22], l'adénose est présente chez 50 à 75 % des femmes exposées in utero au DES.

Sur le plan clinique, elle est le plus souvent asymptomatique mais elle se traduit parfois par des leucorrhées ou plus rarement par des métrorragies provoquées.

En réalité son diagnostic repose essentiellement sur la colposcopie :

- Sans préparation, l'adénose se manifeste par une zone de coloration rouge contrastant avec la couleur rose pâle de la muqueuse vaginale normale.

- Après badigeonnage du col et des parois vaginales avec :

- l'acide acétique : l'adénose se traduit par une réaction acidophile traduisant la présence de cellules glandulaires.
- le lugol : l'ectopie glandulaire, dépourvue de glycogène, apparaît alors iodo-négative.



DES Syndrome : Ectopie glandulaire étendue avec vaste zone lugol négatif
[53]

Le diagnostic d'adénose peut être confirmé par la cytologie (cellules glandulaires ou métaplasiques au frottis) qui permet également de dépister les cellules dysplasiques.

La biopsie n'est pas indispensable au diagnostic de l'adénose mais l'est évidemment en cas d'anomalies cytologiques et colposcopiques.

On a cru que l'adénose pouvait être une lésion pré-cancéreuse. Cependant, aujourd'hui, il semble acquis qu'il s'agit d'une affection bénigne qui n'évolue pas vers l'adénocarcinome à cellules claires [22].

Au contraire, on observe, le plus souvent, une régression spontanée des lésions voire même leur disparition avec le temps. Ainsi dans la série de Herbst [14], les lésions d'adénose ont disparu chez 32% des patientes sur une période de 4 ans et dans la série d'Antonioli l'ectopie cervicale a disparu dans 31% des cas et régressé dans 75% des cas sur une période de 5 ans . [24]

L'évolution de l'adénose étant tout à fait favorable, aucun traitement systématique n'est nécessaire.

Cette lésion est susceptible de saigner ou de s'infecter. Des traitements anti-infectieux puis trophiques, essentiellement locaux, peuvent ainsi être utilisés afin de faciliter la cicatrisation.

Cependant, il faut absolument éviter certaines thérapies telles que l'électrocoagulation, la cryothérapie, le laser ou la conisation qui risquent d'entraîner des sténoses du col responsables de dysménorrhées sévères et de stérilité par disparition de la glaire. Schmidt [51] a observé 74% de sténoses cervicales après cryothérapie alors que la fréquence de ce type de complications est habituellement inférieure à 1%.

2) Adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col :

Il s'agit d'une tumeur vaginale (principalement le 1/3 supérieur de sa paroi antérieure) avec dans 50 % des cas une atteinte du col utérin.

D'après les études américaines, le risque de survenue d'un adénocarcinome, de la naissance à 34 ans, est d'environ 1 cas pour 1000 femmes exposées au DES in utero.

La plupart des cas ont été diagnostiqués, en moyenne, chez des femmes âgées de 19 ans. [25]

Les cas observés en France ont presque toujours été révélés par la répétition de ménométrorragies ou des métrorragies survenant au moment de la puberté ou peu après. Il faut se méfier de ces signes qui peuvent faire évoquer l'apparition des premières règles ou l'existence de troubles du cycle menstruel fréquents à cette période.

Le diagnostic est surtout clinique : on peut observer des lésions ulcérées, bourgeonnantes, hémorragiques, siégeant le plus fréquemment au niveau du tiers supérieur du vagin mais aussi au niveau de l'exocol.

La survie de l'ensemble des cas est de 80% à 5 ans. Les pourcentages de survie à 5 ans dépendent néanmoins du stade de la tumeur. Elle est d'autant plus élevée que la lésion est débutante : 90% à 5 ans pour le stade débutant contre 37% pour le stade suivant.

L'âge de découverte du cancer est également un facteur à prendre en compte : plus il est tardif, meilleur est le pronostic.

La survenue d'une grossesse ne semble pas modifier le pronostic.

➤ MORPHOLOGIQUES :

On a relevé des anomalies structurales cervico-vaginales chez 22% à 58% des patientes exposées in utero au DES selon les publications. Elles peuvent être associées ou isolées. La découverte de ces lésions doit faire évoquer le diagnostic de DES syndrome.

Comme pour les lésions épithéliales, l'évolution spontanée de ces anomalies se ferait vers la régression voire même leur disparition. Ainsi dans la série d' Antonioli [24] a été observé la disparition de ces anomalies dans 28% des cas et leur régression dans 52% des cas puis dans la série de Herbst [14] disparition dans 57% des cas sur une période de 4 ans.

Le temps moyen de disparition de ces anomalies morphologiques serait plus long que celui des lésions épithéliales. En effet dans la série de Antonioli [24], les lésions épithéliales disparaissent en 5 à 11 ans contre 4 à 6 ans pour les anomalies structurales.

Toutes les tentatives d'interventions (cautérisation, cryochirurgie, etc.) comportent en réalité plus de risques de séquelles que d'avantages et doivent alors absolument être évitées.

De nombreux aspects ont été décrits :

La lésion la plus fréquente est l'hypoplasie cervicale caractérisée par un petit col conique. Elle est définie par une longueur de la portion intravaginale du col inférieur à 1 cm. [56]

On peut aussi observer un bourrelet concentrique séparé du col utérin par un sillon circulaire : le cervico-vaginal Hood d'Antonioli.



Col hypoplasique, typique du DES avec sillon caractéristique [53]



Sillon circulaire : le cervico-vaginal Hood d'Antonioli [53]

Ce bourrelet est souvent hypertrophié sur la lèvre antérieure et peut constituer un capuchon, comparé par Herbst à une casquette d'aviateur (ou « crête de coq »).

Le col peut aussi être porteur d'un pseudo-polype :



Bourrelet hypertrophique de la lèvre antérieure du col : Aspect en casquette d'aviateur d'Herbst [53]



Pseudo-polype cervical d'Herbst. [53]

Il a été observé un autre aspect de bourrelet : Le bourrelet vaginal ainsi que des crêtes cervicales transverses dont la signification n'est pas bien définie. Les diaphragmes partiels (replis cachant une partie du col utérin) et circulaires, les sillons concentriques, les déformations de l'orifice cervical externe en S, T, Y ont été décrits.



Déformation du col en S [51]



Les sillons concentriques [51]

1.3.1.2 Les anomalies utérines

[1] [51] [55] [56] [58]

En 1977, Kaufman R.H. [12] est le premier à décrire les conséquences anatomiques utérines de l'exposition in utero au DES en analysant les hystérogaphies réalisées chez 60 jeunes femmes exposées. Il a observé 66% d'anomalies utérines chez ces femmes.

Ensuite en 1980 [26], cet auteur recrute des volontaires supplémentaires et retrouve 60% d'anomalies utérines parmi 267 hystérogaphies réalisées sur des volontaires exposées in utero. Il a décrit différentes anomalies dont la plus fréquente (31% des cas) touche la forme de la cavité utérine : il s'agit d'un utérus en T avec une cavité hypoplasique.

Par ailleurs, il note aussi des anomalies touchant uniquement:

- la forme de l'utérus : utérus en T pour 19% des cas
- le volume de la cavité : utérus hypotrophique défini par une distance inférieure à 2,5 cm entre le fond utérin et l'orifice interne du col : 13% des cas.



Utérus en forme de T [54]



Utérus en T hypoplasique et constriction médio-cavitaire [54]

De plus, il a observé des anomalies associées :

- forme en T ou hypotrophie utérine auxquelles s'ajoute une zone de rétrécissement : respectivement 6% et 5% des cas.
- zone de rétrécissement ajoutée à l'aspect en T puis à l'hypotrophie utérine : 13% des cas.



Utérus en T hypoplasique, constriction médio-cavitaire et rétrécissement du col.

D'autres anomalies ont également été décrites :
rétrécissement annulaire isolé, dilatation sus-isthmique
donnant un aspect de constriction médio-cavitaire,
irrégularité des bords utérins, distension bulbaire des cornes,
contraction annulaire des cornes, fond arqué, diverticules,
aspect de pseudo-synéchie marginale, utérus uni ou bicorne.

Utérus en T hypoplasique : striction médio-cavitaire , dilatation sus-isthmique, cornes pseudo-bulbaires [54]

En 1984, Kaufman [27], constate une fréquence plus importante de constriction (45%), d'utérus en T (38%) puis d'irrégularité des bords utérins (34%).

En 1979, l'étude planimétrique très précise des images hystérographiques réalisée par Haney et coll.[28] montre qu'il n'y a pas de différence de surface endométriale entre les utérus de femmes exposées in utero au DES et les utérus témoins. En effet Haney a constaté, en comparaison aux utérus témoins, une diminution de la distance entre le fond utérin et l'orifice interne du col sans modification de la distance entre les 2 cornes utérines. Le périmètre cavitaire de ces utérus est alors identique à celui des utérus normaux et peut s'expliquer par la présence de contours utérins très irréguliers.

La béance cervico-isthmique est rare [51]. Cependant des cas de béance anatomique ont bien été décrits. En effet, Kaufman [27] rapporte une béance radiologique chez 13 à 19.5% des patientes DES ayant eu une hystérographie.

Existe-il un lien entre la fréquence des anomalies utérines et celle des anomalies cervico-vaginales ?

Les études de Kaufman R.H. [26] [27] nous apportent une indication intéressante à ce sujet : les anomalies utérines sont plus fréquentes en cas d'anomalies cervico-vaginales morphologiques et épithéliales. En effet, en 1980 [26], il a observé parmi les femmes exposées in utero au DES et présentant :

- des modifications cervicales : 86% d'altérations hystérographiques.
- des modifications vaginales : 82% d'anomalies utérines.

Cependant, il existe des lésions utérines dans 50% des cas même en l'absence d'anomalies cervico-vaginales.

En 1984 [27], il publie des résultats similaires significatifs. En effet, il note 54% à 65% d'anomalies de la forme utérine chez des femmes DES présentant des modifications épithéliales vaginales contre 35% à 50% chez celles pour lesquelles ces anomalies sont absentes.

Il a fait la même constatation en prenant en compte les anomalies morphologiques cervicales : il a rapporté 60% à 69% d'anomalies utérines contre 36% à 48% chez les personnes sans anomalie morphologique du col.

1.3.1.3 Les anomalies tubaires

Belaïsch [19] a observé, par hystérosalpingographie, une traction vers le bas des portions isthmiques et interstitielles des trompes utérines.

Dans ses différentes études publiées en 1977, 1980 et 1984, Kaufman R.H. [27] n'a constaté aucune anomalie morphologique tubaire à l'hystérosalpingographie.

En revanche, la coelioscopie peut permettre de les diagnostiquer. En effet Decherney A.H. [29] a décrit un aspect très particulier des trompes chez 16 patientes exposées au DES et consultant pour infertilité : paroi amincie et irrégulière avec un pavillon hypoplasique ou absent et un orifice tubaire en tête d'épingle. Des kystes péritubaires y sont fréquemment associés.

1.3.2 Les retentissements sur la fertilité [30] [55] [56] [58]

1.3.2.1 La fréquence des infertilités

L'augmentation de la fréquence des stérilités des femmes après exposition in utero au DES est discutée. En effet les études de Cousins [31] puis de Barnes [30] ont démontré que la fertilité de ces femmes n'était pas différente de celle observée chez un groupe témoin non exposé.

En revanche, Bibbo [30] dès 1977, observe un pourcentage de femmes enceintes moins élevé dans le groupe DES comparé au groupe témoin (18% contre 33%). Herbst, en 1981 [14], a obtenu des résultats comparables (75% contre 92%).

De plus, Herbst [14] a constaté, de même que Senekjian [17] et Cabau [32], des taux d'infertilités primaire et secondaire augmentés dans le groupe DES. Les résultats récents de l'étude de Palmer (2001) [33] puis celle de Papiernik (2005) [34] sont similaires: l'infertilité féminine est significativement liée à l'exposition au DES in utero.

1.3.2.2 Les causes de ces infertilités en cas d'exposition in utero au DES

➤ *Les anomalies utérines :*

L'étude de Kaufman [35] retrouve une proportion importante d'anomalies utérines chez des femmes DES ayant des difficultés à concevoir depuis 1 an ou plus. Ses résultats montrent que l'utérus en « T » est associé à un risque relatif d'impossibilité de concevoir supérieur à un an (RR :1,49). Ce risque augmente en cas de constriction annulaire (RR :2,26). Il s'élève encore lorsque ces deux anomalies co-existent.

Senekjian [17] puis Palmer [33] ont évoqué des résultats similaires. En effet, Senekjian [17] individualise des anomalies hystérographiques chez 46% des femmes exposées in utero au DES et atteintes d'infertilité primaire alors qu'aucune anomalie n'est constatée dans le groupe témoin.

➤ *Les anomalies cervico-vaginales :*

Senekjian [17] retrouve plus d'anomalies cervico-vaginales chez les patientes exposées in utero au DES et présentant une infertilité primaire que chez les femmes DES qui ont pu concevoir. Cette différence est significative. Par contre Cousins [31] ne retrouve pas de différence à ce sujet.

➤ *Les perturbations de la fonction ovarienne :*

De nombreux auteurs [14] [31] ont observé une fréquence accrue d'anomalies du cycle menstruel : cycles irréguliers, diminution de la durée des règles.

Ces notions restent cependant discutées. En effet, l'étude de Hornsby [36] ne retrouve pas de différence significative en terme d'irrégularités du cycle. En revanche, la durée des règles diminue d'environ un jour et demi dans le groupe des femmes exposées au DES et la différence est statistiquement significative.

➤ *Les anomalies de la glaire cervicale :*

Stillman et Rosenfeld [37] ont rapporté une fréquence plus importante de glaire insuffisante dans le groupe DES comparé au groupe témoin non exposé.

De plus, Rosenfeld [37] a remarqué que seulement 13 % de femmes DES ont pu concevoir avec un test post-coïtal anormal contre 80% avec un test post-coïtal normal.

➤ *L'endométriase :*

Berger [38] et Stillman [39] ont noté une proportion plus importante d'endométriase chez les femmes DES. Cependant, cette observation n'est pas retrouvée par Herbst [17] et Senekjian [17].

➤ *Les anomalies de la vascularisation utérine :*

Les échecs d'implantation embryonnaires chez les femmes exposées au DES in utero étaient attribués, encore récemment, à l'hypoplasie utérine uniquement. Mais, à présent, il semble que la cause soit également fonctionnelle. En effet, en associant l'échographie vaginale au doppler couleur pulsé, Salle

[40] [41] a remarqué qu'au cours de la phase lutéale l'index de pulsatilité des artères utérines des utérus DES est significativement supérieur à celui des utérus non exposés car leur vascularisation n'augmente pas au cours de cette phase contrairement à la physiologie des utérus non exposés. Ce phénomène pourrait expliquer en partie l'augmentation des fausses couches spontanées.

➤ ***Les perturbations immunitaires :*** [30]

Des travaux ont rapportés une altération des lymphocytes T et NK chez les femmes exposées in utero au DES. De plus Noller a constaté une fréquence plus élevée des maladies auto-immunes chez ces patientes. Ces anomalies de l'immunité pourraient être incriminées dans les infertilités.

➤ ***Le retentissement psychologique :*** [37]

Différents troubles psychiques tels que la dépression, la névrose anxieuse, les perturbations de l'image corporelle ont déjà été rapportés dans la littérature chez les sujets DES. Cependant, il est difficile d'apprécier la part de cette fragilité psychologique induite par le stress de l'annonce de l'exposition au DES et son retentissement sur les organes de la reproduction.

1.3.3 Les conséquences obstétricales [55] [56] [58]

1.3.3.1 Retentissement sur le déroulement de la grossesse

Si l'administration du DES se fait ressentir sur la difficulté à concevoir, une fois la stérilité vaincue, ces femmes sont également confrontées au deuxième volet de la reproduction : la grossesse. En effet, cet heureux événement ne se déroule pas toujours comme elles l'espéraient puisque seulement 59% des femmes DES mènent leur grossesse à terme (moyenne des pourcentages de plusieurs études). [37]

➤ ***Les avortements spontanés :***

Selon différentes publications, le taux d'avortements spontanés varie de 17 à 37%. [34]

Il semble que leur fréquence soit supérieure dans la population DES en comparaison à la population générale. En effet, dans la majorité des études, les auteurs ont constaté une élévation significative de ce risque en comparaison aux sujets témoins (24% contre 13%).[37]

Sandberg [56] ne note pas de lien avec la présence ou l'absence d'anomalie cervicale ou vaginale. Selon Pons [56] l'adénose n'est pas non plus un facteur prédictif. Cependant il retrouve plus de FCS chez les patientes DES et présentant une hypoplasie cervicale, mais la différence n'est pas significative.

Par contre, Kaufman [27] a noté une fréquence plus élevée des avortements spontanés chez les femmes DES présentant des malformations utérines comparées à celles n'en ayant pas mais la différence n'est pas significative. Néanmoins, il évoque une incidence péjorative des contours irréguliers de la cavité : il a observé 11% d'avortements spontanés en présence de cette anomalies contre 7% lorsque l'hystérogaphie est normale.

De plus, il semblerait que l'atteinte de la vascularisation utérine chez les femmes DES aurait un rôle dans la survenue des FCS très précoces.[45]

➤ ***Les grossesses extra-utérines :***

Toutes les études concordent quant à l'incidence de l'exposition au DES in utero sur la survenue d'une grossesse ectopique : ce risque est de 2,8% à 15% selon les études [34]. Il augmente chez les patientes DES comparées à un groupe témoin non exposé (5% contre 0,5%) [37]. Après combinaison des résultats de plusieurs publications, le risque relatif est de 1/24 chez les patientes DES contre 1/141 chez les témoins.

La survenue d'une GEU ne semble pas corrélée aux modifications cervico-vaginales.

Par contre, selon Kaufman [27], il est significativement augmenté en cas d'anomalies touchant la forme de la cavité utérine (utérus en T, dilatation sus-isthmique, constriction).

Les anomalies tubaires, décrites par Decherney [29], pourraient avoir une incidence sur la survenue de ces complications chez les femmes DES, mais la preuve n'en a jamais été apportée.

➤ ***Les accouchements prématurés :***

Les femmes exposées au DES in utero sont des patientes à risque d'accouchement prématuré : en effet l'analyse de l'ensemble des séries a montré une augmentation de la prématurité par rapport à la population témoin : 3 à 30 % selon les auteurs contre 0 à 7 % chez les témoins non exposés. On note une variabilité importante de ces pourcentages, la prématurité n'étant pas définie de la même façon selon les publications.

Cousins [31] a observé une corrélation significative entre la survenue d'un accouchement prématuré et ces modifications du col et du vagin. De son côté, Sandberg [55] rejoint les conclusions de Cousins mais uniquement pour les lésions cervicales. Il ne note aucune différence avec les anomalies vaginales.

Or, certains accouchements prématurés surviennent en dehors de toute anomalie cervico-vaginale. Ceci a permis le développement de la notion d'incompétence cervicale, difficile à diagnostiquer. La majorité des auteurs portent ce diagnostic sur les antécédents obstétricaux puis l'examen clinique et l'échographie du col en cours de grossesse. Le col utérin des femmes DES serait prédisposé à cette incompétence du fait d'une augmentation du rapport muscle lisse/collagène, de changements de la structure des fibres de collagène et d'une diminution de la portion élastique [37].

L'utilisation du cerclage prophylactique est alors discutée. Certains auteurs, notamment Ludmir et Goldstein [56], préconisent un cerclage systématique en cas d'antécédent d'exposition in utero au diéthylstilbestrol. Et pour d'autres, il est indiqué en cas d'antécédent de prématurité ou de fausse couche tardive.

L'étude de Kaufman en 1984 [27], a mis en évidence une corrélation significative entre la prématurité et la présence d'anomalies utérines visibles à l'hystérographie : principalement l'utérus en T et la constriction cavitaire.

Remarque :

L'éventualité d'une prédisposition maternelle, pouvant être à l'origine de la survenue de ces complications chez la fille, a été mise en avant. Cependant des études ont noté les mêmes différences entre sujets exposés et non exposés, que leurs mères aient présenté ou non ces antécédents obstétricaux. De plus, Papiernik [34] a conclu de son étude que le facteur le plus prédictif de prématurité est bien l'antécédent d'exposition in utero au DES plutôt que les antécédents de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré.

➤ ***Autres pathologies de la grossesse:***

La toxémie gravidique :

Mittendorf [42] a suggéré que l'exposition au DES in utero pourrait être associée à la survenue d'une pré-éclampsie pendant la grossesse. En effet il a retrouvé davantage de toxémies chez ces patientes comparées à un groupe non exposé mais il n'en connaissait pas l'étiologie.

Salle [40] [41] s'est interrogé sur ce problème : en effet, comme nous l'avons déjà évoqué, il remarque que la vascularisation des utérus DES n'augmente pas en phase lutéale, contrairement à la physiologie des utérus non exposés.

La rupture prématurée des membranes :

Mangan [43] et Linn [37] ont rapporté un taux significativement plus élevé de ruptures prématurées des membranes chez les femmes distillbène. Par contre, il n'a pas recherché la cause de cette différence entre les deux populations.

1.3.3.2 Retentissement sur le déroulement de l'accouchement

➤ *Présentation à l'accouchement :*

Linn [37] a observé plus de présentations du siège chez les patientes exposées in utero comparées aux femmes témoins non exposées contrairement à Mangan [43] qui ne retrouve aucune différence entre les deux groupes.

➤ *Voie d'accouchement :*

Le déroulement du travail ne paraît pas être réellement différent chez la population de femmes exposées comparées aux non exposées.

Par contre, Thorp [37] retrouve un taux plus important de patientes DES césarisées, sans détail sur les indications des césariennes.

➤ *La délivrance :*

Thorp [37] a constaté un taux augmenté d'hémorragies de la délivrance avec nécessité de réaliser une délivrance artificielle en cas d'accouchement par voie basse chez les femmes DES. Papiernik [34] a remarqué une fréquence plus élevée des hémorragies graves de la délivrance.

1.3.3.3 Conséquences néonatales

Cousins [31] a retrouvé un taux plus élevé de mortalité périnatale chez les enfants de patientes exposées au DES in utero. Il associe cette différence à l'augmentation des accouchements prématurés chez ces femmes. Kaufman [27] a également observé un taux de MFIU significativement augmenté chez les femmes exposées et présentant des anomalies touchant la forme utérine à l'hystérographie. Papiernik [34] retrouve un taux moins important de mortalité fœtale puis néonatales dans le groupe DES. Cependant, il n'a observé aucune naissance avant 28 semaine. Par contre, il a rapporté un taux légèrement plus élevé de transferts en réanimation néonatale et en pédiatrie néonatale pour ces enfants, sans différence significative.

Linn [37] a noté un taux plus important d'enfants de petits poids dans le groupe DES. Il en est de même pour Michaels [44] qui, par contre, précise que le nombre d'enfants pesant moins de 2500g est identique dans les deux groupes.

Salle [41] pense que l'augmentation de la fréquence des retards de croissance intra-utérins pourrait s'expliquer par les modifications vasculaires des utérus DES.

Par conséquent, de part la présence de malformations corrélées au diéthylstilbestrol, de nombreuses femmes concernées par cette exposition se trouvent, aujourd'hui, confrontées à d'importantes difficultés lorsqu'elles envisagent de concevoir. Les nombreuses études publiées à ce sujet ont finalement permis d'aboutir à la pratique de l'hystéroplastie d'agrandissement, technique chirurgicale visant à augmenter les chances pour ces femmes de mettre au monde un enfant vivant et en bonne santé par la réduction maximale des anomalies utérines présentes.

CHAPITRE 2 : L'HYSTEROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT **[45] [46] [47] [48]**

Les métroplasties d'agrandissement sont des interventions chirurgicales pratiquées dans le cadre des malformations utérines. Elles ont pour but de restaurer une anatomie utérine normale et donc d'améliorer le pronostic obstétrical des femmes touchées par ces anomalies.

Ces techniques s'appliquent aux utérus cloisonnés (il s'agit alors de la septoplastie hystéroscopique) mais également en cas de DES syndrome : on parle alors d'hystéroplastie d'agrandissement. En 1993, Nagel [56] fut le premier à appliquer cette intervention aux malformations utérines de type DES.

2.1 Objectif et principe de l'hystéroplastie d'agrandissement

2.1.1 Objectif de l'intervention

Si les filles DES auront, pour la majorité d'entre elles, l'enfant qu'elles désirent, c'est souvent après un délai de conception long et au prix d'un parcours émaillé d'accidents obstétricaux.

En effet, nous savons maintenant que, selon la littérature, le taux de fausses couches spontanées, d'accouchements prématurés et de grossesses extra-utérines est plus élevé chez les femmes touchées par le DES comparées aux personnes non exposées.

De plus, il est important de rappeler que plusieurs auteurs ont mis en corrélation la présence d'anomalies morphologiques de l'utérus et les difficultés qu'elles peuvent rencontrer tant au moment de la conception que pendant la grossesse.

Les chercheurs ont alors pensé que la solution aux problèmes de reproduction rencontrés par ces femmes serait l'ablation de ces malformations utérines afin de permettre l'augmentation du volume de la cavité utérine.

2.1.2 Principe de cette technique chirurgicale

➤ Amélioration de la mécanique utérine:

La forme en « T » et l'hypoplasie utérine sont causées par un excès de muscle au niveau des parois de l'utérus et en particulier dans les éperons latéraux sous cornuaux. Cet excédent de myomètre est également responsable de strictions et sténoses médio-cavitaires puis de fonds arqués.

Cette chirurgie consiste alors à inciser le myomètre, de façon à redonner à la cavité un aspect triangulaire. Il est important de ne pas fragiliser l'utérus, principalement au niveau du fond. Par conséquent, l'incision se fera surtout au niveau des bords et peu sur le fond utérin.

Sur un plan mécanique, cette technique permet ainsi d'obtenir une meilleure compliance et distensibilité de l'utérus, puis une diminution de sa contractilité.

➤ Bénéfice sur le plan fonctionnel :

Si les malformations semblent jouer un rôle important dans la survenue de nombreuses complications obstétricales, elles ne semblent pas expliquer les fausses couches précoces. En effet, comme nous l'avons précédemment évoqué, Salle [41] a mis en évidence une corrélation entre la répétition des avortements spontanés précoces et l'atteinte de la vascularisation des utérus DES.

Or, sur le plan fonctionnel, cette intervention pourrait permettre d'améliorer la perfusion utérine. En effet, les incisions myométriales, pratiquées lors de la plastie, permettraient d'instaurer une nouvelle vascularisation bénéfique au myomètre puis à l'endomètre et donc à la vascularisation utéro-placentaire.

Par conséquent, la réduction des problèmes de fertilité et des complications obstétricales des femmes exposées in utero au DES, rendue possible grâce à l'hystéroplastie d'agrandissement, passe à la fois par la restitution d'une morphologie utérine aussi proche de la norme que possible mais également par l'amélioration de la vascularisation des utérus DES.

2.2 *Recommandations: indications, contre-indication*

L'hystéroplastie d'agrandissement ne résout pas l'ensemble des conséquences du DES sur la fertilité (comme les troubles de l'ovulation, les altérations de la glaire, de la fonction tubaire, la présence d'endométriose, les perturbations immunitaires qui sont sources de fausses couches à répétition).

Par conséquent :

- Elle ne doit pas être réalisée de première intention chez une patiente sans infertilité et/ou antécédent d'accident gravidique.
- Elle doit être effectuée qu'après un bilan complet d'infertilité du couple et après optimisation de la fertilité.

2.2.1 Indications

Même si l'hystéroplastie d'agrandissement est une technique simple à effectuer, son indication doit être mûrement réfléchie. En effet, malgré des dysmorphies utérines notables, certaines patientes parviennent à mener leur grossesse tout à fait normalement sans difficulté.

Cependant, nous pouvons comprendre son utilité en rappelant que seulement 59% des femmes ayant des anomalies à l'hystérogrophie mènent leur grossesse à terme.

De plus, nous avons évoqué précédemment l'incidence des malformations utérines sur le risque de stérilité et de complications obstétricales : la présence d'une striction médio-cavitaire en particulier si elle est associée à un utérus en T augmente le risque d'infertilité et de prématurité (Kaufman [35]) .

Donc l'hystéroplastie n'est jamais recommandée d'emblée mais peut être proposée en cas de :

- Malformation utérine et notamment de striction médio-cavitaire
- Stérilité sans autre étiologie
- Stérilité associée à d'autres causes correctement traitées
- Echecs inexplicables des techniques d'AMP
- Fausses couches répétées dont le bilan étiologique est négatif en dehors des anomalies utérines.

2.2.2 Contre-indication

L'hypoplasie de la cavité utérine associée à une hypotrophie utérine (hystérométrie inférieure à 4 cm, épaisseur de la paroi inférieure à 12 mm) est une contre-indication à la plastie d'agrandissement.

2.3 *Bilan des conséquences utérines du DES*

Un bilan complet s'impose lorsque la patiente, présentant un utérus DES, est également touchée par un problème d'infertilité primaire ou secondaire. Ce bilan permettra alors d'évaluer les conséquences du DES sur la fertilité et ensuite de poser l'indication ou non de traitement par hystéroplastie.

2.3.1 Bilan d'infertilité

Les patientes opérées doivent bénéficier d'un bilan préalable dont le but est de rechercher une ou plusieurs étiologies associées à leur malformation.

Ainsi, il s'agit de s'intéresser aux antécédents de la patiente ainsi qu'aux paramètres de la fertilité du couple associés à la présence d'un utérus DES.

2.3.2 L'examen clinique

En dehors du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col et du vagin, la découverte d'une anomalie cervico-vaginale doit faire évoquer la présence d'une malformation utérine associée. En effet, dans le premier chapitre, nous avons fait allusion à l'étude de Kaufman R.H. réalisée en 1980 [26] dans laquelle ce dernier avait observé une fréquence plus importante d'anomalies utérines en cas de lésions cervico-vaginales liées au DES.

2.3.3 Les examens complémentaires

A la suite de cet examen, il est important d'explorer l'utérus et sa cavité. Différents moyens diagnostiques peuvent être utilisés :

- L'hystéroscopie : il s'agit de l'examen complémentaire le plus utilisé. Elle permet d'apprécier l'épaisseur et qualité de l'endomètre ainsi que l'hystérométrie. La vision des ostia n'est pas toujours facile, la cavité et les cornes pouvant être étroites.



*Image hystéroscopique d'une cavité utérine marquée
par un excédent de myomètre.*

- L'hystérogrophie : cette exploration est largement réalisée en cas d'exposition in utero au DES afin d'observer l'ensemble des malformations utérines.
- L'échographie : elle permet de mesurer exactement l'utérus. Les qualités échographiques de l'endomètre paraissent l'élément le plus significatif pour prédire les résultats de la FIV. De plus, la publication de Salle[41], évoquée à plusieurs reprises, montre que la pratique du Doppler peut être intéressante pour l'étude de la vascularisation des utérus DES.
- La coelioscopie : elle permet de contrôler le volume utérin puis de rechercher et éventuellement traiter l'endométriose qui peut être associée aux anomalies utérines.
- L'IRM en cours évaluation : elle permet une bonne évaluation de la taille de l'utérus mais son coût reste élevé et limite alors sa prescription.
- L'exploration de l'immunité des patientes DES paraît nécessaire dans l'évaluation des causes et des traitements des FCS à répétition. Certains auteurs ont en effet mis en évidence une relation entre les troubles de l'immunité et l'exposition in utero au DES.

2.4 Technique opératoire et complications

2.4.1 Préparation de l'intervention

- L'intervention nécessite simplement une hospitalisation de jour.

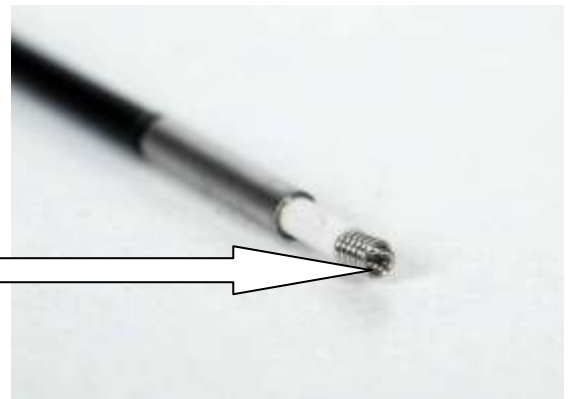
- Elle se pratique en première phase du cycle, de préférence immédiatement après les règles.

2.4.2 Matériel

- Hystéroscope 3 voies 25° Wolf muni d'un canal opératoire 5mm de diamètre et d'une colonne de vidéo.
- Système de couteau bipolaire hystéroscopique Gynecare.



*Système Gynecare : Electrode à pointe spirale
5Fr (1.6mm nom.) x 360mm
REF 00471/00468*



Agrandissement de la pointe spiralée

Tuyau d'aspiration : il sert à aspirer le sérum physiologique introduit dans la cavité utérine, permettant ainsi de garder un flux de lavage permanent et de récupérer les copeaux issus de la résection

Tubulure deux voies : elle permet d'obtenir une pression importante à l'intérieur de la cavité utérine afin de produire un lavage efficace et permanent et ainsi une meilleure visibilité.



Colonne de vidéo : elle permet de voir l'intérieur de la cavité utérine par projection sur un écran vidéo.

*Hystéroscope 25° Wolf
5mm de diamètre
REF 8986.401*

Elle est fournie sous une anesthésie générale.

- L'hystéroscopie est réalisée au fil de l'eau, ce qui permet de minimiser la dilatation cervicale.
- La distension de la cavité utérine se fait par la perfusion de sérum physiologique à 37°C.
- Ensuite le système bipolaire Gynecare est utilisé pour sectionner les éperons latéraux. La section débute de la corne en regard de l'ostium et descend vers l'isthme sans l'atteindre. Elle se fait latéralement à la paroi utérine. L'électrode doit rester parallèle aux faces antérieures et postérieures. L'ouverture du myomètre s'effectue alors progressivement permettant ainsi la distension de la cavité. Plusieurs passages sont parfois nécessaires. L'idéal est d'obtenir une cavité triangulaire de manière à voir les ostia sans difficulté quand l'optique est placée au niveau de l'isthme utérin. La visualisation aisée de l'ostium tubaire, le plus souvent masqué initialement par l'éperon latéral, est garant du bon résultat anatomique.
- La régularisation du fond est réalisée par touches successives de façon à mettre les ostia sur le même niveau. Par sécurité, ces incisions ont une profondeur totale maximale ne dépassant pas 5 à 7 mm.



L'hystéroplastie d'agrandissement : technique chirurgicale

2.4.4 Suivi post-opératoire

- Un contrôle hystéroscopique est réalisé 1 mois après l'intervention. Il permet d'une part d'apprécier la régularité de la cavité utérine et d'autre part de s'assurer de l'absence de synéchies. Dans ce dernier cas, le traitement sera alors effectué conjointement par hystéroscopie opératoire.
- Un contrôle hystérographique peut être demandé à distance pour évaluer de façon objective la cavité utérine.



*Hystérosalpingographie de l'utérus
AVANT la plastie d'agrandissement*



*Hystérosalpingographie de l'utérus
APRES la plastie d'agrandissement*

2.4.5 Complications

Il faut différencier les complications contemporaines de l'intervention de celles qui surviennent à plus long terme.

Le risque immédiat est principalement la perforation. Il est le plus important au niveau du fond utérin. Une évaluation soigneuse de l'épaisseur du myomètre par l'exploration pré-opératoire, des incisions limitées à 7 mm de profondeur à distance de l'ostium tubaire et des gestes prudents doivent permettre de les éviter.

A plus long terme, on peut observer :

- Une rupture utérine qui peut-être liée à la fragilisation utérine lors de l'agrandissement de la cavité. Il est donc important de ne pas diminuer de manière excessive l'épaisseur de la paroi utérine.
L'utérus devra être considéré comme cicatriciel à la suite de cette intervention.
- Des troubles de la placentation avec notamment un risque réel de placenta accreta. Par conséquent une grande prudence au moment de l'accouchement est primordiale. Quant aux hémorragies sévères de la délivrance, la responsabilité de la métroplastie reste incertaine, des cas ayant été décrits à plusieurs reprises chez des femmes DES, pour lesquelles l'intervention n'a pas été pratiquée.
- Une béance corrélée à la dilatation cervicale pendant l'intervention et différente de celle liée à l'exposition au DES in utero. Cependant, même si des cas ont déjà été observés, l'incompétence cervicale ne semble pas, aujourd'hui, être liée au geste chirurgical. En effet, le matériel utilisé est désormais peu traumatique : les hystérosopes opératoires sont de petit diamètre et la dilatation est réalisée au fil de l'eau.

2.5 Résultats anatomiques et fonctionnels

2.5.1 Résultats anatomiques

Aubriot [46] n'a retrouvé aucune perforation utérine contrairement à Garbin [48] et Castaigne [56] qui ont chacun décrit un cas de cette complication.

Dans la majorité des cas, on observe une amélioration anatomique de la cavité utérine tout à fait excellente.

Dans l'étude d'Aubriot [46] puis celle de Garbin [48], le résultat anatomique est très satisfaisant : le volume de la cavité utérine est considérablement augmenté après l'intervention.

Des cas de réaccollements ont été observés et tous furent levés par hystéroscopie opératoire au moment du contrôle.

Par contre, même si Castaigne [56] a obtenu de bons résultats anatomiques dans la grande majorité des cas, certains ont néanmoins été jugés mauvais. Une reprise chirurgicale a alors été nécessaire: résultats incomplets, synéchie utérine totale, échec complet de l'hystéroplastie. Selon lui, la sévérité de l'hypoplasie utérine expliquerait la difficulté de réalisation de l'hystéroplastie, du fait d'une moins bonne visualisation utérine. Il a également constaté des cas de béance cervicale.

2.5.2 Résultats fonctionnels

L'objectif de l'intervention est d'améliorer la fertilité des couples pour lesquels la femme a été exposée in utero au DES. Une fois l'hystéroplastie réalisée, il est par conséquent intéressant d'apprécier l'intérêt fonctionnel de cette chirurgie, donc :

Le taux de femmes ayant débuté une grossesse après l'intervention en comparaison avec celui observé avant :

Aubriot [46] a constaté qu'avant et après l'intervention, la proportion de femmes enceintes est identique. Par contre, Garbin [48] et Castaigne [56] ont noté une proportion plus importante de femmes ayant obtenu une grossesse après la chirurgie.

Le recours à l' Assistance Médicale à la Procréation (AMP):

Castaigne [56], a constaté que l'AMP a souvent été nécessaire après l'intervention.

La proportion des grossesses évolutives et non évolutives: Y-a-t-il une diminution du taux de fausses couches spontanées, de grossesses extra-utérines et de morts in utero au profit d'une augmentation du taux de grossesses évolutives ?

Les mêmes auteurs [46] [48] [56] ont tous mis en avant la diminution des grossesses non évolutives (fausses couches spontanées, grossesses extra-utérines et morts in utero) après la chirurgie avec au contraire une élévation du taux de grossesses évolutives au delà de 22 SA.

Tous ont constaté une incidence des avortements spontanés nettement diminuée. Par contre, Garbin [48] a remarqué que le taux de grossesses extra-utérines reste encore assez élevée après l'hystéroplastie.

Le déroulement des grossesses qui parviennent à évoluer au delà de 22 SA :

Les accouchements prématurés :

Les publications évoquées précédemment montrent que, même s'il est moins fréquent, le taux d'accouchements prématurés reste tout de même élevé.

Les présentations du siège :

Garbin [48] puis Castaigne [56] ont aussi retrouvé une fréquence de présentations podaliques relativement importante. Selon Castaigne [56], il semblerait que l'explication soit plus la malformation utérine résiduelle que le geste chirurgical lui même.

Le mode d'accouchement :

Aubriot [46], Garbin [48] et Castaigne [56] ont tous les trois rapportés des taux de césarienne également importants.

Castaigne [56] émet l'explication suivante : l'utérus étant considéré comme cicatriciel une fois l'hystéroplastie réalisée puis la proportion des présentations du siège étant importante, la fréquence des césariennes chez ces femmes est élevée.

L'état de l'enfant à la naissance :

Ces auteurs ont mis en évidence un pourcentage nettement plus important d'enfants vivants à la naissance après l'hystéroplastie.

Placenta accreta et rupture utérine :

Aubriot [46] et Garbin [48] ont rapportés des cas de placentas accreta. Ce dernier a également mis en évidence un cas de placenta praevia.

Dans la littérature, aucune rupture utérine n'a été décrite jusqu'à présent. Cependant, ce risque décrit lors de toute hystéroscopie opératoire reste bien présent et ceci d'autant plus que Castaigne [56] a rapporté un cas de pré-rupture.

Par conséquent, les grossesses survenant après hystéroplastie d'agrandissement permettent aux femmes exposées in utero au DES d'augmenter leurs chances de mettre au monde un enfant vivant. Néanmoins, ces grossesses doivent être considérées à risque, notamment de prématurité, de présentation podalique et de césarienne. De plus, la survenue d'une rupture utérine ou la présence d'un placenta accreta ne peuvent être écartés.

Ainsi, on peut aisément comprendre que l'hystéroplastie d'agrandissement semble avoir sa place dans le traitement des complications de la reproduction chez les femmes exposées in utero au DES.

En effet, même si les risques obstétricaux ne sont pas encore clairement établis, on remarque néanmoins que l'intervention permet à de nombreuses femmes d'obtenir la grossesse qu'elles espéraient. De plus, les résultats anatomiques excellents rendent cette intervention tout à fait prometteuse.

Cependant, les preuves manquent encore pour proposer cette intervention toujours en première intention. A l'heure actuelle, il est bien évident que la surveillance des grossesses obtenues est primordiale, les risques liés au déroulement de la grossesse, de l'accouchement et de la délivrance restant bien présents.

Or, la grossesse survenant après plastie d'agrandissement est-elle plus à risque de complications obstétricales que celle obtenue sans qu'il n'y ait eu d'intervention préalable ? Cette comparaison n'a encore jamais fait l'objet d'une étude. Pour renforcer l'évaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement sur la grossesse, il nous a paru important de savoir si les grossesses survenant après l'intervention tendent à évoluer plus favorablement que les grossesses des femmes pour lesquelles la plastie n'a pas été indiquée. Ainsi, nous chercherons à préciser et compléter en fonction de nos résultats les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les indications de cette technique.

CHAPITRE 3 : L'ETUDE

3.1 Objectifs

Les objectifs de l'étude sont les suivants :

- Evaluer les résultats anatomiques des hystéroplasties chez les femmes qui ont été exposées au diéthylstilbestrol pendant leur vie fœtale.
- Evaluer les résultats fonctionnels des hystéroplasties en terme de fertilité.
- Comparer le devenir obstétrical des femmes ayant subi une hystéroplastie d'agrandissement avec les femmes qui n'ont pas eu de traitement chirurgical, et ce pour des grossesses supérieures à 22 SA.

3.2 Matériel et méthode de l'étude

3.2.1 Population

Il s'agit d'une enquête rétrospective qui s'est étendue de Février 1996 à Février 2007 au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

Elle concerne 54 femmes exposées au diéthylstilbestrol, dont le recrutement a été possible grâce aux données informatisées qui permettent de regrouper ces femmes sous un même code signalant leur exposition au DES.

Ont été incluses :

- les femmes exposées au DES qui ont eu une hystéroplastie (avec ou sans grossesse),
- les femmes exposées au DES sans hystéroplastie avec, au moins, une grossesse d'âge gestationnel supérieur à 22 SA.

A signaler que 6 femmes ont eu des expositions incertaines. Ont été exclues les femmes sans mention de « DES Syndrome » dans le dossier.

Nous avons distingué deux populations.

3.2.1.1 Population 1 : les femmes DES pour lesquelles l'hystéroplastie a été réalisée

Dans ce groupe, 14 patientes ont été retrouvées. Ont été incluses les femmes pour lesquelles aucune grossesse évolutive n'est survenue après 22 SA de façon à pouvoir étudier les résultats anatomiques et le bénéfice de l'intervention sur le fertilité de ces patientes.

Pour plusieurs d'entre elles, l'étude des dossiers ne nous permettait pas de savoir si elles avaient pu obtenir ou non une grossesse après l'hystéroplastie.

De plus, pour certaines, il était spécifié qu'elles avaient pu débuter une grossesse mais nous n'avions pas de précision sur l'évolution de celle-ci du fait qu'elles s'étaient fait suivre en dehors du CHU de Nantes.

Un questionnaire a donc été envoyé à ces 14 femmes afin d'approfondir et d'améliorer nos recherches. Douze réponses nous ont été retournées, une n'a pas répondu et une autre n'habitait plus à l'adresse spécifiée dans son dossier médical (Annexe 3).

Parmi ces 14 femmes, 3 avaient déjà mené au moins une grossesse évolutive après 22 SA avant l'hystéroplastie.

3.2.1.2 Population 2 : les femmes DES sans hystéroplastie d'agrandissement

Dans ce groupe 40 patientes ont été répertoriées.

Ont été incluses uniquement les femmes pour lesquelles une grossesse après 22 SA avait été obtenue, le but de l'étude étant d'évaluer le déroulement de ces grossesses en comparaison à celles survenues chez la population de femmes précédemment décrite.

Parmi ces 40 femmes, on retrouve différentes parités : primipare, deuxième pare, troisième pare et sixième pare.

3.2.2 Etapes de l'analyse

Dans un premier temps, nous avons décidé de ne pas apparier nos deux populations, les échantillons de chaque population étant composés de peu de femmes.

En revanche, nous avons isolé les primipares afin de les comparer entre chaque population pour l'étude du mode d'accouchement (voie basse ou césarienne).

3.2.2.1 Etude de la population 1: Comparaison avant/après l'hystéroplastie

Description des 14 patientes

- Malformations utérines : utérus en forme de T, hypoplasie utérine, irrégularité des bords utérins, constriction annulaire, sténose médio-cavitaire, autres malformations utérines (fond arqué, forme en Y, sténose ampullaire).
- Nombre moyen de malformations utérines par femme.
- Le temps moyen d'infertilité (en mois). On a considéré qu'une femme avait des difficultés à concevoir à partir de 18 mois de désir d'enfant.
- Les causes associées d'infertilité féminines (autres que les malformations utérines et liées à l'exposition au DES) : dysovulation, glaire insuffisante, endométriose, index de pulsatilité (IP) des artères utérines élevé.
- Recours à l'AMP : stimulation ovarienne, insémination intra-utérine, fécondation in vitro.

Analyse des résultats du geste opératoire: Pour cela, nous nous sommes intéressés aux paramètres suivants :

- La survenue d'une complication immédiate liée à l'opération : la perforation
- La réalisation d'une hystéroscopie de contrôle
- L'amélioration de la ou des malformation(s) ayant conduit à l'intervention
- La présence d'une synéchie post-opératoire et son traitement

Analyse du bénéfice de l'hystéroplastie d'agrandissement sur la fertilité de ces femmes : les paramètres utilisés ont été :

- La gestité et la parité avant et après l'intervention.
- Les antécédents de fausses couches spontanées précoces et tardives, de grossesses extra-utérine.
- Antécédents d'accouchement après 22 SA.

Nous avons également comparé les femmes qui ont obtenu une grossesse après l'intervention avec celles qui n'y sont par parvenues. Les éléments étudiés ont été :

- Le temps moyen d'infertilité et le temps moyen de désir d'enfant après l'intervention.
- Le recours à l'AMP
- Le temps de recul depuis l'intervention (en mois).
- Les causes associées d'infertilité féminines (autres que les malformations utérines et liées à l'exposition au DES).
- Les malformations utérines.

Parmi les femmes qui avaient déjà mené une grossesse au delà de 22 SA , comparaison avec les grossesses évolutives au delà de ce terme après l'hystéroplastie : Ont été étudiés :

- Les antécédents d'accouchement prématuré et à terme.
- Les antécédents de présentation du siège.
- Les antécédents de césarienne.
- Les antécédents d'enfants vivants.
- Les antécédents de rupture utérine, de placenta accreta.

3.2.2.2 Comparaison des deux populations 1 et 2

Description des malformations utérines et cervico-vaginales dans chaque population :

- Anomalies épithéliales cervico-vaginales bénignes et adénocarcinome.
- Anomalies anatomiques utérines.
- Anomalies anatomiques cervicales : béance cervico-isthmique, hypoplasie cervicale, autres malformations cervicales (aspect en « casquette », aspect polypoïde, col déformé).
- Nombre de malformations totales par femme.
- Nombre de malformations utérines par femme.

Comparaison de la fertilité dans les deux groupes : Les éléments que nous avons étudiés sont :

- Les antécédents obstétricaux : fausses couches spontanées et grossesses extra-utérines.
- Le désir d'enfant : présence ou non d'un problème d'infertilité, temps moyen d'infertilité.
- Le recours à l'Assistance Médicale à la Procréation.
- L'âge moyen de la femme en prenant en compte la première grossesse évolutive après 22SA. Age calculé par rapport à la date d'accouchement.
- La parité moyenne par femme en ne prenant en compte que les femmes ayant eu au moins une grossesse au delà de 22 SA.

Ensuite, nous avons uniquement pris en compte les femmes présentant des problèmes d'infertilité et nous avons comparé les deux groupes en terme de :

- Malformations utérines.
- Causes associées d'infertilité (autres que les malformations utérines et liées à l'exposition au DES).

Analyse des grossesses > 22 SA des deux populations décrites :

Remarque : dans le groupe des femmes pour lesquelles la métroplastie a été réalisée, les 4 grossesses obtenues par 3 de ces femmes avant l'intervention chirurgicale n'ont pas été prises en compte, le but étant d'étudier les grossesses survenues après l'intervention.

Groupe 1 : hystéroplastie réalisée

Groupe 2 : hystéroplastie non réalisée

Les éléments recherchés ont été les suivants :

- La survenue spontanée ou induite de la grossesse.

- Le type de grossesse : unique ou multiple.
- La prévention de la menace d'accouchement prématuré : repos, cerclage.
- La survenue d'une menace d'accouchement prématuré (MAP) : terme (en semaines d'aménorrhée), contexte de survenue (contexte infectieux, métrorragies).
- La prise en charge mise en œuvre en cas de MAP : hospitalisation (durée en jours), sage-femme à domicile, tocolytiques.
- Le terme de naissance en semaines d'aménorrhée.
- La survenue d'une rupture prématurée des membranes : terme en SA.
- La survenue d'une toxémie gravidique et la prise de pentoxifylline (Torental®) pendant la grossesse : médicament administré en cas d'index de pulsatilité élevé des artères utérines.
- La présentation avant la mise en travail et celle à l'accouchement.
- Le mode de mise en travail : spontané, maturation/déclenchement, césarienne et indications.
- En l'absence de césarienne avant travail : anomalies pendant le travail.
- Mode d'accouchement : voie basse ou césarienne.
- En cas d'accouchement voie basse : épisiotomie, délivrance complète, délivrance artificielle, révision utérine, hémorragie de la délivrance (et cause).
- Rupture utérine.
- Placenta accreta.
- Enfant à la naissance : vivant, poids de naissance, eutrophe, apgar, transfert à la naissance (indication).

3.3 *Résultats de l'étude*

3.3.1 Evaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement sur les plans anatomique et fonctionnel : comparaison avant et après l'intervention

3.3.1.1 Caractéristiques des 14 patientes

Parmi les 14 femmes exposées in utero au DES, une exploration de l'utérus a été réalisée chez les 14 patientes (hystéroscopie et/ou hystérogrophie). Toutes présentaient au moins une anomalie utérine :

- Hypoplasie utérine : 12 (86 %)
- Utérus en T : 9 (64 %)
- Bords utérins irréguliers : 7 (50 %)
- Constriction annulaire : 8 (57%) : isthmique et corporeale pour l'une d'elles, puis uniquement corporeale pour les 7 autres femmes.
- Sténose médio-cavitaire : 1 (7%)
- Autres malformations utérines : deux femmes avaient un utérus en forme de Y.

Le nombre moyen de malformations (concernant uniquement l'utérus) par femme a été de 1.93 ($\pm$ 1.2 DS).

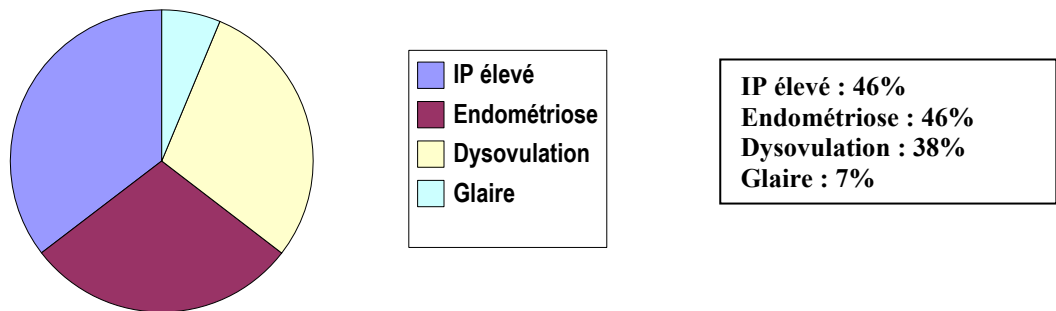
Treize patientes présentaient des problèmes d'infertilité :

- 3 avaient une infécondité primaire
- 8 avaient une infertilité primaire avec une infécondité secondaire
- 2 avaient une infertilité secondaire

Une patiente ne présentait pas de problème d'infertilité mais a tout de même bénéficié de l'hystéroplastie du fait de son antécédent d'accouchement prématuré à 29 SA et de la présence de plusieurs malformations utérines importantes : utérus en forme de T, hypoplasie utérine et plusieurs anneaux de constriction (isthmique et médio-corporeaux).

Un ou plusieurs facteurs d'infertilité féminine associés à l'exposition au DES in utero ont été retrouvés chez les 13 femmes concernées.

Les différentes causes associées



Elles désiraient une grossesse depuis environ 57 mois et demi (± 34.8 DS) en moyenne.

Parmi ces 13 patientes, 8 ont eu recours à l'AMP. 6 d'entre elles ont eu des stimulations ovariennes avec ou sans insémination intra-utérine. Puis des FIV ont été réalisées chez 6 femmes avec en moyenne 3 FIV par femme (± 2.25 DS).

3.3.1.2 Résultats du geste opératoire

Parmi l'ensemble des interventions réalisées chez les 14 femmes concernées, aucune ne s'est compliquée d'une perforation.

Chaque patiente a bénéficié d'une hystéroscopie de contrôle réalisée pour 10 d'entre elles (soit 71,5%) à 1 mois, pour 3 d'entre elles (soit 21,5%) à 1 mois et demi puis à 4 mois pour l'une d'entre elles (soit 7%). Donc en moyenne 1.32 mois (± 0.8 DS) après l'hystéroplastie.

Cette exploration a montré une amélioration de la cavité utérine chez 93% des patientes. En effet pour l'une d'entre elles, l'hypoplasie utérine n'a pas été entièrement corrigée : la cavité utérine était plus vaste mais apparaissait toujours de petite taille, avec des contours irréguliers.

Dans 29% des cas, donc chez 4 patientes, une synéchie a été observée. Toutes ont été levées par hystéroscopie opératoire.

3.3.1.3 Résultats concernant la fertilité de ces femmes

Le recul jusqu'au mois de Janvier 2007 varie de 3 à 54 mois selon la date à laquelle l'intervention a été réalisée.

Tableau 1 : Fertilité des patientes exposées in utero au DES avant et après l'hystéroplastie :

			AVANT l'hystéroplastie	APRES l'hystéroplastie
Pourcentage de femmes	Gestité	= 0	28,5% (n=4)	7% (n=1)
	Gestité	> 0	71,5% (n=10)	93% (n=13)
		P=0	70% (n=7)	38.5% (n=5)

	Parité	P>0	30% (n=3)	61,5% (n=8)
Nombre de Grossesses	Evolution des grossesses	>22 SA	4	8
		<22 SA	FCS 20 (17 précoces, 3 tardives) GEU 6	FCS 0 GEU 0

Avant l'intervention, 3 patientes étaient nulligestes, 3 étaient primigestes, 1 était seconde geste, 4 étaient troisième geste puis 3 avaient été enceintes 5 fois.

Les 14 patientes avaient eu 30 grossesses dont seulement 4 évolutives au delà de 22 SA.

Trois femmes seulement avaient un enfant ou deux enfants (donc P>0).

Après l'intervention, il n'y a plus qu'une femme qui n'est toujours pas parvenue à être enceinte.

Les 14 patientes ont eu 8 grossesses, toutes évolutives au delà de 22 SA, et correspondant à une grossesse par femme. Donc sur 14 patientes, 8 ont pu avoir un enfant.

Comment peut-on expliquer que certaines patientes ont débuté une grossesse alors que d'autres n'y sont pas parvenues ?

Les résultats anatomiques ont été tout à fait satisfaisants pour l'ensemble des femmes. Une seule a présenté une amélioration imparfaite de sa malformation. Cette patiente n'a pas obtenu de grossesse après l'hystéroplastie.

Tableau 2: Principales caractéristiques de l'infertilité des patientes suivant l'obtention ou non d'une grossesse en post-opératoire :

Nous avons pris en compte les femmes ayant été confrontées au problème d'infertilité pour lesquelles la survenue ou non d'une grossesse après l'hystéroplastie est connue.

Par conséquent :

- une femme n'a pas été prise en compte car nous ne savons pas si une grossesse est survenue après l'intervention (le questionnaire envoyé n'ayant jamais été retourné).
- dans le groupe AVEC grossesse après : 7 femmes ont rencontré des problèmes d'infertilité mais le temps d'infertilité n'est pas connu pour une femme (donc n=6).
- dans le groupe SANS grossesse après : 5 femmes ont rencontré des problèmes d'infertilité.

		Femmes AVEC grossesse après l'hystéroplastie	Femmes SANS grossesse après l'hystéroplastie	p
Problème d'infertilité		87.5% (soit 7 femmes sur 8)	100% (soit 5 femmes sur 5)	NS
Temps moyen d'infertilité		46 (± 26,20 DS) (n=6)	78 (± 38,42 DS) (n=5)	NS
Temps de désir d'enfant après l'hystéroplastie		7,86 (± 6,10 DS) (n=7)	27,20 (± 16,13 DS) (n=5)	< 0,05
AMP	Recours	57%	80%	NS
	Simulation ovarienne	75%	75%	NS
	Insémination intra-utérine	25%	75%	NS

	Fécondation in vitro	50%	100%	NS
	Nombre de FIV par femme	5 ($\pm$ 2.83 DS)	2.5 ($\pm$ 1.73 DS)	NS

Les problèmes d'infertilité sont plus fréquents chez les femmes n'ayant pas obtenu de grossesse après l'hystéroplastie puis leur temps d'infertilité est nettement plus long que celles pour lesquelles une grossesse est survenue. Cette observation rejoint la constatation suivante : elles sont plus nombreuses à avoir eu recours à l'Assistance Médicale à la Procréation. De plus les moyens utilisés sont plus lourds dans le groupe SANS grossesse (davantage d'inséminations intra-utérines et de FIV).

Quels éléments pourraient expliquer cette infertilité plus importante chez les patientes pour lesquelles aucune grossesse n'est survenue après l'intervention ?

Tableau 3: Les principaux éléments liés à l'infertilité des femmes selon l'obtention ou non d'une grossesse après l'hystéroplastie :

		Femmes AVEC grossesse après l'hystéroplastie (n=7)	Femmes SANS grossesse après l'hystéroplastie (n=5)	p
Recul		38.29 ($\pm$ 12.65 DS)	27.20 ($\pm$ 16.13 DS)	NS
Causes associées	Au moins une	100%	100%	
	3 causes retrouvées	29%	40%	NS
	Nombre moyen	1.7 ($\pm$ 0.95 DS)	1.8 ($\pm$ 1.1DS)	NS
	- Dysovulation	57%	20%	
	- Endométriose	28.5%	60%	
	- IP des artères utérines élevé	57%	40%	
	- Glaire insuffisante	14%	0%	
Malformations utérines	Nombre moyen	2.86 ($\pm$ 1.21 DS)	2.8 ($\pm$ 0.45 DS)	NS
	- Utérus en T	71%	60%	NS
	- Hypoplasie utérine	71%	100%	NS
	- Bords irréguliers	57%	40%	NS
	- Constriction annulaire	43%	60%	NS
	- Sténose médio-cavitaire	14%	0%	NS
	- Autre malformation utérine	29%	20%	NS

On retrouve une proportion plus importante de femmes présentant le nombre maximum de causes associées par femme (c'est à dire trois) dans le groupe de celles n'ayant pas obtenu de grossesse après l'hystéroplastie.

L'endométriose est également retrouvée plus fréquemment dans ce groupe.

De plus, l'hypoplasie utérine et la constriction annulaire sont plus souvent observées chez les patientes « SANS grossesse » après l'hystéroplastie.

3.3.1.4 Comparaison des grossesses > 22 SA

Avant l'intervention : 4 grossesses évolutives

Deux femmes ont accouché prématurément (une à 22 SA et l'autre à 29 SA). La troisième femme avait accouché à terme deux fois.

La présentation fœtale était connue une seule fois (céphalique).

Il était noté trois accouchements par voie basse et un par césarienne (soit 25%).

Quatre enfants sont nés vivants (soit 75%), et un est décédé à 5 minutes de vie.

Aucune rupture utérine, ni aucun placenta accreta n'a été observé.

Après l'intervention : 8 grossesses évolutives

Trois accouchements prématurés puis 5 accouchements à terme ont été rapportés.

La présentation fœtale était céphalique pour 6 des cas et podalique pour les 2 autres.

On a noté 6 accouchements par voie basse et 2 césariennes .

Les enfants sont tous nés vivants.

Aucune rupture utérine, ni placenta accreta n'a été observé.

3.3.2 Evaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement sur le plan obstétrical : comparaison des populations 1 et 2

3.3.2.1 Description des anomalies cervico-vaginales et utérines liées au DES

La population 1 « hystéroplastie réalisée » comporte 14 patientes alors que la population 2 « hystéroplastie non réalisée » est composée de 40 patientes.

Tableau 4: Les anomalies cervico-vaginales et utérines dans chaque population :

	Hystéroplastie réalisée	Hystéroplastie non réalisée
Anomalies épithéliales cervico-vaginales liées au DES	71.5%	77.5%
Adénocarcinome	0%	2.5%
Utérus en T	64%	45%
Hypoplasie utérine	86%	65.5%
Bords irréguliers	50%	32%
Constriction annulaire	57%	18%
Sténose médio-cavitaire	7%	0%
Autre malformation utérine	14% - 2 Formes en Y	10% - 2 Fonds arqués - 1 Sténose ampoule trompe
Béance cervico-isthmique	7%	24%
Hypoplasie cervicale	14%	30%

Autre malformation cervicale	14% - 1 aspect en casquette - 1 col déformé	5% - 1 aspect en casquette - 1 aspect polypoïde
Nombre de malformation par femme	3.2 ($\pm$ 0.8 DS)	2.2 ($\pm$ 1 DS)
Nombre de malformation essentiellement utérine par femme	2.9 ($\pm$ 0.9 DS)	1.5 ($\pm$ 1 DS)

Par conséquent, les femmes n'ayant pas bénéficié de la plastie d'agrandissement présentent en moyenne davantage de malformations.

Par contre, on remarque qu'il y a moins de malformations de l'utérus mais plus d'anomalies cervico-vaginales dans ce groupe.

3.3.2.2 Etude de la fertilité

Tableau 5: Les caractéristiques de la fertilité des femmes selon que l'hystéroplastie d'agrandissement a été réalisée ou non :

n correspond au nombre de patientes répertoriées dans chaque groupe.

		Hystéroplastie réalisée (n=14)	Hystéroplastie non réalisée (n=40)	p
Antécédents obstétricaux	ATCD de FCS	57%	40%	NS
	Nombre moyen de FCS par femme	2,5	1,6	NS
	ATCD de GEU	14%	5%	NS
	Nombre moyen de GEU par femme	3	1	NS
Désir d'enfant	Infertilité	93% (soit 13 femmes)	42.5% (soit 17 femmes)	<0.01
	Temps moyen d'infertilité	57.50 ($\pm$ 34.84 DS)	43.13 ($\pm$ 26.62 DS)	NS
	Recours	57%	43%	NS

AMP	- Stimulation ovarienne	75%	86%	NS
	- Insémination intra-utérine	50%	69%	NS
	- Fécondation in vitro	75%	47%	NS
	Nombre moyen de FIV par femme	3.3 (± 2.25 DS)	2.6 (± 2.23 DS)	NS
Age des mères à la première grossesse > 22SA		34.75 (± 2.25 DS)	30.33 (± 3.61 DS)	NS
Parité moyenne en prenant les femmes pour lesquelles la parité >0		1.3 (± 0.71 DS)	1.95 (± 0.88 DS)	NS

Ainsi, les femmes exposées au DES et pour lesquelles l'hystéroplastie a été réalisée présentent des antécédents obstétricaux plus lourds à mettre en relation avec des problèmes d'infertilité plus fréquents et plus longs chez ces patientes.

D'ailleurs, elles ont davantage recours à l'Assistance Médicale à la Procréation et plus précisément à la FIV.

Par conséquent, elles obtiennent leur première grossesse évolutive plus tardivement, d'où une parité moins importante.

Tableau 6: Les paramètres permettant d'expliquer les différences de fertilité entre les deux groupes :

n correspond au nombre de femmes concernées par un problème d'infertilité.

Dans le groupe « hystéroplastie non réalisée » le nombre moyen de malformations utérines est calculé à partir de 16 patientes car parmi les 17 femmes concernées par un problème d'infertilité une d'elles n'a pas eu d'exploration.

		Hystéroplastie réalisée (n=13)	Hystéroplastie non réalisée (n=17)	p
Malfor- mations utérines	Nombre moyen de malformations utérines	2.85 (± 0.9 DS) (n=13)	1.75 (± 1.1 DS) (n=16)	NS
	- Utérus en T	61.5%	50%	NS
	- Hypoplasie utérine	85%	62,5%	NS
	- Bords irréguliers	54%	37.5%	NS
	- Constriction annulaire	54%	25%	NS
	- Sténose médio-cavitaire	8%	0%	NS
	- Autre malformation utérine	23%	6%	NS
	Cause associée d'infertilité	92%	100%	NS
	Nombre moyen de cause(s) d'infertilité par femme	1.75 (± 0.96 DS)	2.5 (± 0.72 DS)	NS

Infertilité	- Dysovulation	41.5%	88%	
	- Endométriose	41.5%	0%	
	- Glaire insuffisante	8%	64.5%	
	- Pulsatilité élevée artères utérines	50%	6%	

Par conséquent, chez les femmes pour lesquelles une hystéroplastie d'agrandissement a été réalisée, on observe:

- Une fréquence plus élevée de femmes présentant au moins une malformation utérine quelque-soit le type de malformation présent. Puis le nombre moyen de ces anomalies par femme est augmenté dans ce groupe.
- Une fréquence moins élevée de femmes présentant au moins une cause associée d'infertilité. Puis le nombre de facteurs associés par femme est moindre dans cette population.
- L'endométriose puis l'élévation de l'index de pulsatilité sont retrouvés plus fréquemment dans le groupe « avec hystéroplastie ».

Tableau 7 : L'indication de l'AMP en fonction des causes associées d'infertilité :

	AMP = OUI	AMP = NON
Dysovulation	85%	15%
Glaire insuffisante	83%	17%
Endométriose seule	0%	100%
IP élevé seul	33%	67%

Ce tableau montre qu'en cas de dysovulation ou de glaire insuffisante, il y a plus de recours à l'AMP que de non recours. Par contre, en cas d'endométriose ou d'index de pulsatilité élevé (lorsqu'ils ne sont pas associés à une dysovulation ou une anomalie de la glaire), il y a moins de recours à l'AMP que de non recours.

Tableau 8: Population 1 : L'obtention ou non d'une grossesse en fonction des causes associées d'infertilité :

	Obtention d'1 grossesse = OUI	Obtention d'1 grossesse = NON
Dysovulation seule	100%	0%
Glaire insuffisante seule	100%	0%
Endométriose	40%	60%
IP élevé	67%	33%

En présence d'une dysovulation, d'une glaire insuffisante (sans endométriose ou index de pulsatilité associés) ou d'index de pulsatilité élevé, il y a plus de grossesses qui surviennent que de grossesses qui ne débutent pas. Par contre, on observe le contraire en cas d'endométriose.

3.3.2.3 Etude des grossesses évolutives > 22 SA

Groupe 1 : hystéroplastie réalisée : Toutes les femmes ont obtenu une seule grossesse après l'intervention.

25,6% ont eu une grossesse évolutive après 22 SA, 61,5% en ont eu deux, 10,3% en ont eu trois puis 2,6% en ont eu six.

Survenue de la grossesse :

8 grossesses évolutives au delà de la 22^{ème} SA et uniques sont survenues chez les femmes pour lesquelles une hystéroplastie d'agrandissement a été réalisée puis 77, dont deux gémellaires, dans l'autre groupe.

75% des celles-ci sont survenues spontanément dans le groupe hystéroplastie contre 81% dans le groupe des femmes non opérées.

Tableau 9: Les grossesses survenues par AMP (n=nombre de grossesses concernées)

	Hystéroplastie (n=2)	Non hystéroplastie (n=14)	p
Stimulation ovarienne	50%	50%	NS
Insémination intra-utérine	0%	36%	NS
Fécondation in vitro	50%	50%	NS

Le recours à la stimulation et à la fécondation in vitro n'est pas différent que l'hystéroplastie ait été réalisée ou non.

Le déroulement de la grossesse :

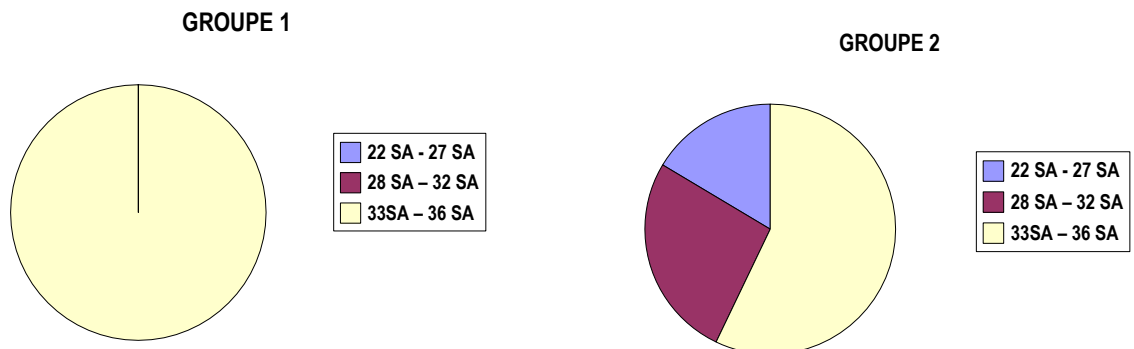
- **Prématurité :** Les deux grossesses gémellaires ont été exclues, étant un facteur de risque de prématurité.

Dans le groupe 1 , nous connaissons le terme de l'accouchement pour les 8 patientes concernées.

Par contre, dans le groupe 2, le terme de naissance ne figurait pas dans les dossiers pour 2 cas, ce qui concerne donc 75 grossesses parmi les 77 de départ.

Les accouchements prématurés sont un peu plus fréquents chez les patientes n'ayant pas bénéficié d'une hystéroplastie d'agrandissement : 39% (soit 29 grossesses parmi 75) contre 37.5 % (soit 3 grossesses parmi 8).

Gravité de la prématurité dans les 2 groupes



Par conséquent, la prématurité est à la fois plus fréquente et plus sévère dans le groupe 2. D'ailleurs, l'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement est de 36 SA (± 4.3 DS) dans ce groupe contre 37.5 SA (± 2.7 DS) dans le groupe composé de femmes ayant bénéficié de l'hystéroplastie.

Quels éléments peuvent expliquer ce phénomène ?

Tableau 10 : Paramètres liés à la prématurité dans les deux groupes :

		Hystéroplastie réalisée	Hystéroplastie non réalisée	P
Survenue MAP		37.5%	55%	NS
Hospitalisation		67%	71%	
Traitement tocolytique		37.5%	60%	NS
Sage-Femme A Domicile		57%	42%	NS
Gravité MAP	Terme moyen	25.3 (± 1.15 DS)	27.6 (± 5 DS)	NS
	Durée hospitalisation	53 (± 4.24 DS)	15.8 (± 17.2 DS)	NS
Cerclage curatif		0%	7%	NS

Par conséquent, les menaces d'accouchements prématurés sont plus fréquentes lorsque l'hystéroplastie a été réalisée. De plus, on remarque qu'il y a davantage d'hospitalisations et prise de tocolytiques au cours des grossesses de ce même groupe. Par contre, ces grossesses ont moins été surveillées par une sage-femme à domicile et ces menaces d'accouchement prématuré paraissent moins sévères (terme plus tardif et durée d'hospitalisation moins longue pour le groupe 2 « sans hystéroplastie »).

Les cerclages curatifs, c'est à dire indiqués en cas de modification du col, ont été réalisés plus fréquemment dans le groupe 2 comparé au groupe 1 (7% contre 0%).

De plus, lorsqu'on étudie l'incidence du cerclage curatif sur la survenue ou non d'un accouchement prématuré parmi l'ensemble des grossesses (groupes 1 et 2), on remarque qu'en cas de cerclage il y a 17% de MAP contre 0% de grossesses non marquées par une MAP.

- **Menace d'accouchement prématuré :** Les deux grossesses gémellaires ont été exclues, étant un facteur de risque de MAP.

Parmi les 8 grossesses simples survenues après hystéroplastie, 3 ont été marquées par une MAP (soit 37.5%) avec un terme moyen de survenue de 25 SA.

Parmi les 75 grossesses simples du groupe n'ayant pas eu la plastie, la survenue ou non d'une MAP est connue pour 73 d'entre elles. Parmi ces 73 grossesses, 40 ont été marquées par une MAP (soit 55%) avec un terme moyen de survenue de 28 SA.

MAP : Repos et cerclage :

Parmi les 75 grossesses uniques dans le groupe 2, la mise ou non au repos pendant la grossesse est connue pour 63 grossesses et la réalisation ou non d'un cerclage est connue pour 70 grossesses.

Ces deux éléments ont été retrouvés pour les 8 grossesses du groupe 1.

Le cerclage préventif a été réalisé entre 11 et 15 SA et l'indication était principalement la présence d'antécédents lourds mais aussi et uniquement dans le groupe 2 la présence d'une béance cervicale radiologique.

Tableau 11: Mise au repos préventive et pratique du cerclage préventif dans les deux groupes:
(Parmi l'ensemble des grossesses uniques)

	Hystéroplastie réalisée	Hystéroplastie non réalisée	p
Repos préventif	100%	90.5%	NS
Cerclage préventif	25%	23%	NS

Le repos a été moins fréquent pour les grossesses survenues sans qu'il y ait eu réalisation d'une hystéroplastie préalable. Il en est de même pour le cerclage préventif qui a été plus souvent pratiqué dans ce même groupe.

De plus, lorsqu'on étudie l'incidence du cerclage préventif sur la survenue ou non d'une MAP parmi l'ensemble des grossesses (groupes 1 et 2), on remarque qu'en cas de cerclage il y a 20% de MAP contre 24% de grossesses non marquées par une MAP.

MAP : Malformations utérines :

Dans le groupe 1, qui a eu la plastie d'agrandissement, aucune femme ne présente d'anomalie utérine puisque les résultats anatomiques de l'hystéroplastie ont été parfaitement satisfaisants tandis que dans la population qui n'a pas bénéficié de l'intervention on a noté un nombre moyen de malformations utérine de 1.5 ± 1 DS par femme.

Parmi les 40 grossesses marquées par une MAP, 31 concernent des femmes qui ont eu une exploration.

Tableau 12 : Incidence des malformations utérines sur la survenue d'une MAP dans le groupe 2 :

(Parmi les 31 grossesses uniques marquées par une MAP et touchant des femmes pour lesquelles une exploration a été réalisée)

	MAP = OUI	MAP = NON	p
Utérus en T	48%	26%	NS
Hypoplasie utérine	64.5%	56%	NS
Bords irréguliers	19%	33%	NS
Constriction annulaire	13%	7%	NS
Sténose médio-cavitaire	0%	0%	NS

L'utérus en T, l'hypoplasie utérine et la constriction annulaire sont plus fréquentes en cas de MAP que de non MAP.

MAP : Béance cervico-isthmique et hypoplasie cervicale :

Dans le groupe 1, parmi les 3 MAP, la présence ou non d'une béance et d'une hypoplasie cervicale est connue pour les 3 tandis que dans le groupe 2, nous savons qu'il y a ou non une béance seulement pour 31 femmes et une hypoplasie cervicale pour 40 femmes.

Tableau 13 : Comparaison de la proportion de MAP survenues en cas de béance cervico-isthmique et /ou d'hypoplasie utérine dans les deux groupes:

(Parmi l'ensemble des grossesses uniques marquées par une MAP)

	Hystéroplastie réalisée	Hystéroplastie non réalisée	p
Béance cervico-isthmique	0%	29%	NS
Hypoplasie cervicale	67%	22.5%	NS

Les femmes qui ont fait une MAP dans le groupe 2 qui n'a pas bénéficié de l'hystéroplastie sont donc plus nombreuses à présenter une béance cervico-isthmique mais moins nombreuses à avoir une hypoplasie cervicale que celles du groupe 1.

Mais que se passe-t-il en cas de béance associée à un cerclage ? Dans ce cas là, on remarque qu'il y a plus de grossesses sans MAP que de MAP : 67% contre 78%.

MAP : Rupture prématurée des membranes :

Dans le groupe 2 « hystéroplastie non réalisée », 22 grossesses sur 70 (soit 31.5%) ont été marquées par la survenue d'une rupture prématurée des membranes. Alors qu'on a observé 1 RPM parmi les 8 grossesses du groupe 1 (soit 12.5%).

Parmi les 3 MAP du groupe 1, aucune n'est survenue à cause d'une RPM. Par contre, dans le groupe 2, 8 MAP sur 40 (soit 20%) sont apparues à la suite d'une RPM.

MAP non associées à une RPM :

Dans le groupe 1, 7 grossesses n'ont pas été marquées par une RPM. Parmi ces 7 grossesses, 3 MAP ont été observées (soit 43%).

Dans le groupe 2, 48 grossesses n'ont pas été marquées par une RPM. Parmi ces 48 grossesses, 17 MAP ont été observées (soit 35%).

1) Dans la population 2, nous avons étudié l'incidence des malformations utérines (présentes uniquement dans ce groupe puisque les résultats de l'intervention ont tous été satisfaisants chez les femmes qui ont pu être enceintes après) sur la survenue d'une menace d'accouchement prématuré en dehors de toute rupture prématurée des membranes.

Tableau 14: L'incidence des malformations utérines sur la survenue d'une MAP en dehors de toute RPM dans la population 2 :

Parmi les femmes qui ont présenté une MAP non associée à une RPM, on a observé :

	MAP = OUI	MAP = NON	p
Utérus en T	33%	28%	NS
Hypoplasie utérine	58%	52%	NS
Bords irréguliers	8%	36%	NS
Constriction annulaire	17%	8%	NS
Sténose médio-cavitaire	0%	0%	NS

Donc l'utérus en T, l'hypoplasie utérine et la constriction annulaire sont plus fréquentes en cas de MAP non associée à une RPM que de non MAP.

2) Nous avons aussi analysé la proportion de malformations cervicales, de contextes infectieux et de métrorragies associés.

Tableau 15: Comparaison des pourcentages MAP associées une malformation cervicale, un contexte infectieux ou des métrorragies dans les deux populations :

Parmi les MAP non associées à une RPM :

		Hystéroplastie réalisée	Hystéroplastie non réalisée	p
Malformations	Béance cervico-isthmique	0%	33%	NS

cervicales	Hypoplasie cervicale	67%	23.5%	NS
Contexte infectieux		67%	6%	p=0.05
Contexte de métrorragies		0%	6%	NS

Par conséquent, en cas de menace d'accouchement prématuré en dehors de toute rupture prématurée des membranes, on note une proportion plus importante de contexte infectieux et d'hypoplasie cervicale et au contraire un pourcentage moins important de béance du col utérin et de métrorragies dans le groupe 1 .

- **Rupture prématurée des membranes :** *Les deux grossesses gémellaires ont été exclues, étant un facteur de risque de RPM.*

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les ruptures prématurées des membranes sont plus fréquentes lorsque l'hystéroplastie n'a pas été réalisée : 31.5% contre 12.5%.

Elles sont survenues à un terme moyen de 33 SA dans les deux groupes.

Dans la population 2, nous avons étudié l'incidence des malformations utérines (présentes uniquement dans ce groupe puisque les résultats de l'intervention ont tous été satisfaisants chez les femmes qui ont pu être enceintes après) sur la survenue d'une rupture prématurée des membranes.

Tableau 16 : L'incidence des malformations utérines sur la survenue d'une RPM dans la population 2 :

Parmi les femmes qui ont présenté une RPM :

	RPM = OUI	RPM = NON	p
Utérus en T	53%	30%	NS
Hypoplasie utérine	74%	54%	NS
Bords irréguliers	26%	27%	NS
Constriction annulaire	10.5%	11%	NS
Sténose médio-cavitaire	0%	0%	NS

L'hypoplasie utérine et l'utérus en T sont les deux seules anomalies de la forme utérine qui sont plus présentes en cas de rupture prématurée des membranes que de non RPM.

- **Toxémie gravidique :**

Dans le groupe des femmes n'ayant pas eu recours à la plastie, parmi les 77 grossesses étudiées, nous savons si une toxémie est survenue ou non pour 71 grossesses. Parmi celles-ci, une a été marquée par une toxémie gravidique.

Dans la population 2, ce paramètre est connu pour les 8 grossesses survenues après l'intervention et aucune n'a été concernée par la survenue d'une pré-éclampsie.

Ainsi, les toxémies gravidiques sont plus fréquentes chez les femmes n'ayant pas bénéficié de l'hystéroplastie : 1.5% contre 0%.

De plus, pour leurs grossesses, les patientes de ce groupe ont moins eu recours à la prise de Torental® : 1.5% contre 25%.

D'autre part, aucune grossesse avec prise de Torental® n'a évolué en toxémie gravidique dans les deux groupes. Par contre, la toxémie gravidique décrite est survenue en l'absence de prise de ce médicament dans le groupe 2.

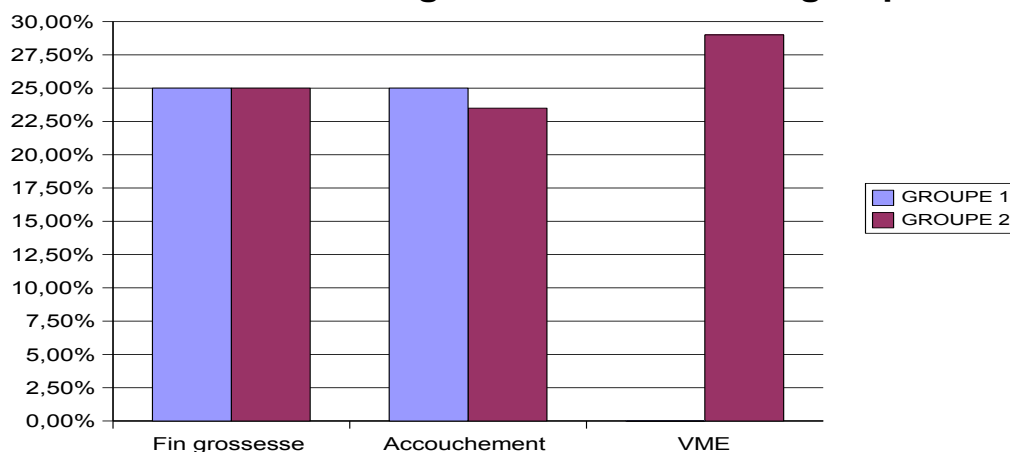
▪ Présentation fœtale :

Dans le groupe 1, le paramètre « présentation fœtale à l'accouchement » est connu pour les 8 grossesses étudiées: pour 2 d'entre elles on note une présentation du siège au moment de la naissance, soit 25%.

Parmi les 77 grossesses du deuxième groupe, ce paramètre est connu pour 69 d'entre elles : 16 présentations du siège ont été notées, soit 23.5%.

L'analyse de la présentation fœtale en fin de grossesse mais cette fois-ci avant la mise en travail, met en évidence 2 sièges dans le groupe 1 puis 17 dans le groupe 2, soit 25% dans chaque groupe.

Présentation du siège et VME dans les 2 groupes



Le pourcentage de présentation du siège à l'accouchement avant travail est identique dans les 2 groupes. Par contre on observe moins de sièges à l'accouchement dans le groupe n'ayant pas eu l'intervention.

On note un pourcentage plus important de VME dans le groupe 2 puisque, dans celui qui a eu une hystéroplastie, aucune VME n'a été réalisée. Parmi les quatre VME réalisées, un succès a été observé, soit 25%.

▪ L'accouchement :

Les modes début (spontané, maturation/déclenchement, césarienne avant travail) et fin d'accouchement (voie basse ou césarienne) sont connus pour les 8 grossesses du groupe 1. Par contre, pour le groupe « sans hystéroplastie », ils n'étaient pas mentionnés dans tous les dossiers : parmi les 77 grossesses étudiées dans cette population, nous avons pu analyser 71 débuts et 74 fins.

Pour ce qui est des anomalies du travail, elles étaient évoquées dans 4 dossiers parmi les 5 grossesses pour lesquelles il n'y a pas eu de césarienne avant travail puis dans 56 dossiers parmi les 58 pour lesquelles un travail a eu lieu.

La pratique ou non de l'épisiotomie est connue pour les 5 accouchements voie basse du groupe 1 mais inconnue pour 3 des 54 AVB du groupe 2.

La délivrance est mentionnée dans 4 des 5 dossiers d'AVB du groupe 1 puis dans 53 des 54 dossiers d'AVB dans le groupe 2.

Enfin, nous avons considéré que lorsque les éléments « placenta accreta et rupture utérine » n'étaient pas évoqués dans les dossiers, alors ils ne s'étaient pas produits.

Tableau 17 : Comparaison du déroulement du travail, de l'accouchement et de la délivrance dans les deux groupes :

		Hystéroplastie réalisée	Hystéroplastie non réalisée	p
Début	Spontané	50%	70%	NS
	Maturation/Déclenchement	12.5%	11%	NS
	Césarienne avant travail	37.5%	18%	NS
	- en urgence	0%	54%	NS
	- programmée	100%	46%	
Fin (comprend aussi les césariennes réalisées avant travail)	Voie basse	62.5%	73%	NS
	Césarienne	37.5%	27%	NS
Anomalies en cours de travail		25%	32%	NS
Episiotomie		60%	61%	NS
Délivrance	Complète	100%	74%	NS
	Artificielle	0%	23%	NS
	Placenta bilobé	0%	5%	NS
	Cotylédon aberrant	0%	8%	NS
	Révision utérine sans DA	25%	13%	NS
	Hémorragie de la délivrance	25%	12%	NS
	Atonie utérine	100%	44%	NS
Rupture utérine		0%	0%	
Placenta accreta		0%	0%	

Davantage de grossesses se terminent par une césarienne avant travail dans le groupe des femmes qui ont eu une hystéroplastie comparé à celui des femmes qui n'ont pas bénéficié de l'intervention. Par contre, dans le groupe 1 toutes les césariennes étaient programmées alors que dans le groupe 2 plus de la moitié ont été réalisées en urgence.

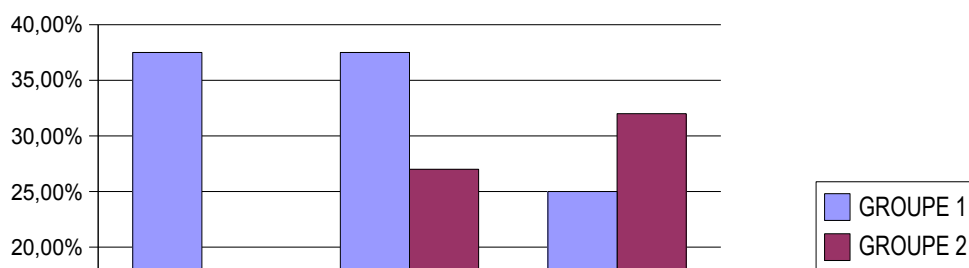
Dans le groupe 1, toutes les césariennes ont été programmées pour cause de présentation fœtale par le siège et utérus cicatriciel.

Dans le groupe 2, les césariennes avant travail ont été faites plus fréquemment en urgence pour cause de rupture des membranes associées le plus souvent à une présentation fœtale par le siège. En effet, en cas de césarienne avant travail et en urgence, on a noté 57% de RPM contre 43% de non rupture. Néanmoins deux césariennes en urgence ont été réalisées pour sauvetage fœtal (RCIU sévères).

Il en est de même pour le mode d'accouchement : il y a davantage de naissances par césariennes pour les grossesses survenues chez des femmes opérées préalablement : 37.5% contre 27%.

Remarque : lorsqu'on ne prend que les premières grossesses dans chaque groupe, donc 6 dans la population 1 et 39 dans la population 2, on fait la même constatation: en effet, on observe alors 50 % de césariennes dans le groupe 1 contre 31% dans le groupe 2, la différence est donc plus importante entre chaque groupe mais reste statistiquement non significative.

Césarienne et anomalies du travail dans les 2 groupes



Dans le groupe 2, on remarque que le taux de césarienne total (27%) est plus élevé que celui des césariennes réalisées avant travail (18%).

Dans le groupe 1 aucune césarienne n'a été réalisée en cours de travail puisque le taux de césarienne avant travail est identique au taux total (37.5%).

Puis, il existe plus d'anomalies en cours de travail dans le groupe 2 : 32% contre 25%.

Mais quelle est l'incidence de ces anomalies sur la pratique d'une césarienne ? Lorsqu'on exclut les césariennes avant travail, on remarque lorsqu'une césarienne est pratiquée, elle est associée à une anomalie du travail dans 83 % des cas : non engagement ou non progression du mobile fœtal dans la majorité des cas.

La délivrance a été complète pour toutes les femmes de la population 1 avec aucune délivrance artificielle. Par contre, dans le groupe 2, la délivrance n'a pas toujours été complète (incomplète dans 26 % des cas) avec un taux de délivrance artificielle de 23%.

D'autre part, on remarque qu'il y a eu plus de révision utérine non associée à une délivrance artificielle dans le groupe 1 : 25% contre 13%.

Les hémorragies de la délivrance concernent 25% des accouchements par voie basse du groupe 1 toutes liées à une atonie utérine contre 12% des AVB dont 44% ont été causées par une atonie utérine dans l'autre groupe.

Aucune rupture utérine, ni placenta accreta n'a été observé dans les deux populations étudiées.

▪ **L'enfant à la naissance :**

Dans le groupe 1, l'état de l'enfant à la naissance est connu pour les 8 grossesses tandis que dans le groupe 2, nous ne savons pas si l'enfant était vivant ou décédé à la naissance dans un cas.

Pour ce qui est du poids de naissance, il est mentionné pour tous les cas du groupe 1 mais pour 73 cas parmi les 77 du groupe 2.

Nous savons si l'enfant a été transféré ou non pour les 8 grossesses du groupe 1 et pour 68 cas parmi les 77 du deuxième groupe.

Tableau 18: Comparaison des différents paramètres concernant l'enfant à la naissance dans les deux groupes:

	Hystéroplastie réalisée	Hystéroplastie non réalisée	p
Vivant	100%	96%	NS
Poids de naissance moyen (en grammes)	3060 ($\pm$ 494 DS)	2781 ($\pm$ 802 DS)	NS
Eutrophique	75%	86%	NS
Hypotrophique	12.5%	10%	NS
Transfert nouveau-né	25%	35%	NS
Apgar moyen à 1 minute	9.75 ($\pm$ 0.5 DS)	9.21 ($\pm$ 1.6 DS)	NS
Apgar moyen à 5 minutes	10 ($\pm$ 0 DS)	9.7 ($\pm$ 0.8 DS)	NS

D'une part, parmi les grossesses des femmes n'ayant pas bénéficié de l'hystéroplastie, 4% des enfants sont décédés à la naissance alors qu'ils sont tous nés vivants dans le groupe des femmes opérées. Parmi les enfants du groupe 2, 10% des nouveau-nés décédés sont nés prématurés et 0% à terme. Parmi les enfants nés prématurément, 23% des nouveau-nés décédés sont nés avant 33 SA alors qu'aucun est né décédé à 33 SA ou après.

D'autre part, les enfants nés de mères n'ayant pas été opérées, sont de plus petit poids que ceux nés de femmes ayant bénéficié de l'hystéroplastie d'agrandissement.

Parmi les enfants du groupe 2, de plus petits poids que ceux du groupe 1, le poids de naissance moyen est d'environ 2098g pour ceux nés prématurément contre 3206g pour ceux nés à terme. Parmi les prématurés, on note un poids de naissance moyen d'environ 1252g pour ceux nés avant 33 SA contre 2646g pour ceux nés à 33 SA ou après. Donc le poids de naissance diminue en cas de prématurité et ceci plus cette prématurité est sévère.

En revanche, l'hypotrophie n'influe pas sur le faible poids de naissance observé chez ces enfants du deuxième groupe. En effet, il y a plus d'enfants hypotrophes chez les femmes qui ont eu l'hystéroplastie : 12.5% contre 10%.

Enfin, les enfants nés de mères non concernées par l'intervention, sont davantage transférés comparés à ceux du groupe 1. Pour les enfants nés des femmes non opérées, le transfert est dans 84% des cas associé à une prématurité contre 7% de transferts concernant les enfants nés à terme. De plus, parmi les prématurés, en cas de naissance < 33 SA ils ont tous été transférés tandis que pour ceux nés à 33 SA ou après 73% ont nécessité un transfert.

De plus, on remarque que les apgars à une et cinq minutes de vie sont plus bas dans le groupe 2. Lorsqu'on étudie cette population, on constate que l'apgar est de 8.38 à une minute de vie et de 9.4 à cinq minutes chez les prématurés contre 9.67 à une minute et 9.86 à cinq minutes chez les enfants à terme. Parmi les enfants prématurés du groupe 2, l'apgar est de 7.5 à une minute et 9.30 à 5 minutes pour les naissances avant 33 SA contre 9 à une minute et 9.47 à cinq minutes quand le terme de naissance était supérieur ou égal à 33 SA. Donc il y a plus de transferts et d'apgar bas en cas de prématurité et ceci plus la prématurité est sévère.

D'autre part, comme nous l'avons vu précédemment les anomalies au cours du travail sont plus fréquentes chez les femmes qui n'ont pas bénéficié de la plastie (32% contre 25%).

En cas de transfert des nouveaux nés de la population 2, on retrouve 33% de transferts associés à des anomalies du travail contre 30.5% non associés à des anomalies.

Puis les apgars dans le groupe 2 sont plus bas en cas d'anomalie du travail : 8.67 d'apgar à une minute de vie et 9.28 à 5 minutes contre 9.61 à une minute et 9.83 à cinq minutes lorsqu'il n'y a pas eu d'anomalie au cours du travail.

CHAPITRE 4 : DISCUSSION

4.1 Comparaison avant / après l'hystéroplastie

4.1.1 Analyse du geste opératoire

Nous n'avons observé aucune perforation utérine chez les 14 patientes étudiées. Ces résultats sont similaires avec l'étude d'Aubriot [46] qui n'en retrouve également aucune. Par contre, Garbin [48] et Castaigne [56] ont noté une perforation utérine parmi respectivement 94 et 77 femmes.

De même que l'étude d'Aubriot [46], nous avons obtenu un résultat anatomique satisfaisant dans 100% des cas, c'est à dire qu'il y a eu une amélioration du volume et de la forme de la cavité utérine. Parmi ces résultats satisfaisants 13 sont jugés bons et 1 est jugé moyen : en effet, dans ce dernier cas, l'hypoplasie a persisté après l'intervention. Elle est, cependant, moins accentuée. Puis, la présence de bords utérins irréguliers a été observée.

Cependant, Castaigne [56] retrouve 93.5% de résultats anatomiques satisfaisants (bons ou moyens). En effet 5 patientes ont eu un résultat mauvais : pour 3 d'entre elles le résultat était incomplet et nécessitait une ré-intervention, 1 a eu un échec complet de la chirurgie et 1 a présenté une synéchie totale après l'intervention. Les résultats de Garbin [48] sont similaires à ceux de Castaigne [56] puisqu'il retrouve une amélioration du volume et de la forme de la cavité utérine dans 96% des cas.

Castaigne [56] émet une explication à ces mauvais résultats : trois patientes présentaient une hypoplasie sévère, rendant alors l'intervention peut être plus difficilement réalisable. Il est néanmoins important de préciser que l'indication de la plastie d'agrandissement était posée notamment en cas de diagnostic radiologique d'une hypoplasie utérine, ainsi toutes les femmes de l'étude présentaient cette malformation. Alors que dans notre étude, une hypoplasie utérine avait été diagnostiquée chez 86% des patientes.

Nous avons retrouvé 29% de synéchies. Aubriot [46] en retrouve 33%. Toutes ont été levées lors de l'hystéroscopie de contrôle quatre semaines après l'hystéroplastie.

Par conséquent même si l'hystéroplastie ne corrige pas l'ensemble des malformations, les résultats obtenus sont quand même tout à fait satisfaisants dans la grande majorité des cas.

De plus, il est important de préciser que notre étude n'a pas permis d'étudier le risque de béance radiologique après l'intervention. En effet, cet élément n'est pas précisé dans nos dossiers, certainement du fait de l'utilisation d'hystéroscopes opératoires de petits diamètres et d'une dilatation qui se fait au fil de l'eau et qui est donc moins traumatique. En cas d'incompétence cervicale, celle-ci ne semble donc pas liée au geste chirurgical.

Cependant, Castaigne [56] a constaté une béance radiologique post-opératoire chez 26% des 77 patientes opérées. Mais elle précise que le rôle de la dilatation cervicale lors de l'hystéroplastie sur ces béances ne peut être analysé puisque les examens radiologiques réalisés avant l'intervention ne mentionnaient pas cet élément.

4.1.2 La fertilité des femmes en post-opératoire

Les résultats de l'hystéroplastie sur la fertilité des femmes exposées au DES sont tout à fait prometteurs

En effet une proportion plus importante de femmes a pu obtenir au moins une grossesse:

Dans notre étude, une seule femme n'a jamais débuté une grossesse après l'intervention contre 4 avant.

La thèse de Castaigne [56] met en évidence 52% de femmes avec une infécondité primaire en pré-opératoire contre 26% après l'intervention.

Garbin [48] a également noté, après l'hystéroplastie, un pourcentage moins important de femmes n'ayant jamais débuté une grossesse : 56% avant l'intervention contre 49% après.

De plus les grossesses sont plutôt évolutives (>22 SA) après la chirurgie qu'avant :

En effet, nos résultats le montre : le nombre de grossesses ayant évolué après la 22^{ème} SA a augmenté (de 4 à 8) tandis que le nombre de grossesses non évolutives (FCS et GEU) a diminué (de 26 à 0). Ainsi la parité augmente sans élévation majeure de la gestité :

- AVANT l'hystéroplastie : 4 grossesses > 22 SA parmi 30 grossesses débutées
- APRES l'hystéroplastie : 8 grossesses > 22 SA parmi 8 grossesses débutées.

De la même façon, Aubriot [46] et Garbin [48] et Castaigne [56] ont constaté une augmentation du nombre de grossesses évolutives avec une baisse des grossesses non évolutives (FCS, GEU et MIU). En effet avant l'intervention :

- Etude d'Aubriot [46] : 1 grossesse évolutive et 30 non évolutives avant l'hystéroplastie contre respectivement 25 et 6 après.
- Etude de Garbin [48] : 3 grossesses évolutives et 77 non évolutives contre respectivement 36 et 21.
- Castaigne [56] : 3 grossesses évolutives et 74 non évolutives contre respectivement 34 et 13.

L'évolution de l'incidence des avortements et des grossesses extra-utérines après l'intervention:

Notre étude met en évidence une nette baisse de l'incidence que ce soit pour les avortements spontanés (67% avant contre 0% après) que les grossesses extra utérines (20% avant contre 0% après).

Castaigne [56] a fait la même observation : l'incidence des avortements spontanés est passée de 71% à 23% puis celle des GEU a évolué de 18% à 4%.

Cependant, Garbin [48] a également constaté une forte baisse de l'incidence des avortements spontanés (de 73% à 28%), mais il a en revanche noté une diminution moins spectaculaire de l'incidence des grossesses extra-utérine (de 16% à 8%). Or cette étude paraît la plus fiable des trois puisque les échantillons sont plus importants.

Il semblerait alors que le taux de grossesses extra-utérines reste encore assez élevé après l'intervention.

Cependant certaines femmes ne sont pas parvenues à débuter une grossesse après l'hystéroplastie. Quels éléments peuvent permettre d'expliquer cette observation ?

Infertilité plus conséquente chez les femmes non enceintes en post-opératoire :

Dans notre série, les femmes exposées in utero au DES et qui ne sont pas parvenues à obtenir une grossesse en post-opératoire sont toutes sujettes à des problèmes d'infertilité. Les populations de femmes étudiées par Castaigne [56], Aubriot [46] et Garbin [48] sont composées de femmes qui présentent toutes une infertilité primaire ou secondaire.

Les patientes sans grossesse en post-opératoire ont eu davantage recours à l'Assistance Médicale à la Procréation (80% contre 57%) avec mise en place de moyens plus lourds comme la fécondation in vitro pour accroître leurs chances d'obtenir la grossesse tant désirée.

L'étude de Castaigne [56] retrouve des résultats similaires puisqu'il a observé 34.5% de recours à l'AMP chez les femmes sans grossesse évolutive > 12 SA contre 20.7% chez celles ayant obtenu une grossesse > 12 SA après l'hystéroplastie.

Notre étude apporte des précisions supplémentaires :

Le temps moyen d'infertilité chez les femmes sans grossesse après la chirurgie est d'environ 78 mois contre 46 mois chez les patientes enceintes en post-opératoire.

De plus le temps de désir d'enfant après l'hystéroplastie est également plus long pour les femmes qui n'ont pas pu débuté de grossesse : environ 27 mois contre 8 mois après l'intervention.

On pourrait penser que cette différence est liée au recul moins important depuis l'intervention dans le groupe des patientes n'ayant pas été enceinte en post-opératoire (environ 27 mois contre 38 mois), or ce recul de 27 mois est quand même nettement plus long que le temps moyen de 8 mois qui a permis l'obtention d'une grossesse dans l'autre groupe.

Donc, les femmes qui ne parviennent pas à obtenir une grossesse après la chirurgie présentent une infertilité plus lourde.

Les causes de cette différence d'infertilité entre les deux groupes :

Parmi toutes les femmes qui ont rencontré des problèmes d'infertilité, nous avons tout d'abord retrouvé des facteurs associés (liés à l'exposition au DES) dans tous les cas. En comparaison à l'analyse de Castaigne [56], uniquement 58% de l'ensemble des femmes de l'étude présentaient au moins une cause associée.

C'est l'analyse du nombre et du type de causes associées puis des malformations qui a permis de comprendre les divergences entre les deux groupes : en effet, nos résultats nous permettent de penser que cette infertilité plus fréquente chez les femmes n'ayant pas eu de grossesse après l'hystéroplastie semble être liée:

- au nombre de causes d'infertilité associées à l'exposition in utero au DES : une proportion plus importante de femmes n'ayant pas obtenu de grossesse après l'hystéroplastie présente le nombre maximum de causes associées par femme (c'est à dire trois) : 40% contre 29%
- à l'endométriose, retrouvée plus fréquemment dans ce groupe : 60% contre 28.5%
- au type de malformation, notamment l'hypoplasie utérine puis la constriction annulaire observées plus souvent chez les femmes « SANS grossesse » après l'hystéroplastie : respectivement 100% contre 71% puis 60% contre 43%.

Par conséquent, cette technique opératoire ne permet pas de traiter l'ensemble des causes liées à l'infertilité des femmes exposées in utero au DES. En effet, en agissant sur la malformation utérine elle permet à certaines femmes l'obtention d'une grossesse. Cependant, lorsque des facteurs associés d'infertilité sont présents, l'AMP reste souvent nécessaire et ne suffit pas toujours à résoudre les difficultés de reproduction que rencontrent ces femmes.

4.1.3 Les grossesses évolutives avant et après l'hystéroplastie

Une fois que la grossesse débutée est parvenue à franchir la 22^{ème} SA, on a constaté dans notre étude que la proportion des accouchements prématurés, des présentations du siège puis des césariennes restent élevés. Cependant nos effectifs sont très petits pour pouvoir comparer ces grossesses.

Les publications d' Aubriot [46], Garbin [48] et Castaigne [56] mettent en évidence des conclusions similaires :

- Aubriot [46] : 24% d'accouchements prématurés et 33% de césarienne parmi les grossesses évolutives.

- Garbin [48] : 22% de prématurité, 19% de présentation podalique et 53% de césariennes parmi les grossesses évolutives.
- Castaigne [56] : 23.5% d'accouchements prématurés, 27% de présentation du siège et 38% de césariennes.

Notre étude met aussi en évidence un pourcentage plus important d'enfants vivants à la naissance après l'hystéroplastie. Ceci est confirmé par les publications de Garbin [48] et Castaigne [56] :

- Garbin [48] : aucun enfant vivant avant l'intervention contre 100% après parmi les grossesses évolutives.
- Castaigne [56] : aucun enfant vivant avant l'hystéroplastie contre 100% vivants après parmi les grossesses évolutives.

Remarque : dans notre étude, 75% des enfants sont nés vivants en pré-opératoire mais parmi les 4 naissances concernées 2 enfants d'une même patiente sont nés à terme. Cette femme a bénéficié de l'hystéroplastie car suite à ces deux grossesses elle a rencontré des difficultés pour concevoir à nouveau : deux fausses couches spontanées précoces avec 18 mois d'infertilité secondaire.

D'autre part, aucune de ces études n'a constaté de rupture utérine.

Par contre, Aubriot [46] a noté deux cas de placenta accreta et Garbin [48] en retrouve aussi plusieurs.

Dans notre étude, aucun cas de placenta accreta n'a été noté.

Par conséquent, les grossesses survenant après plastie d'agrandissement permettent à ces femmes d'augmenter leurs chances de mettre au monde un enfant vivant mais elles restent à risque, notamment de prématurité, de présentation podalique et de césarienne. De plus, on ne peut écarter les risques de placenta accreta, des cas ayant été décrits. Pour ce qui est des ruptures utérines, le risque reste réel, comme pour toute hystéroscopie opératoire même si pour l'instant aucune n'a été décrite après hystéroplastie d'agrandissement.

4.2 *Comparaison des grossesses évolutives au delà de la 22^{ème} SA des deux populations 1 et 2*

Précédemment nous avons constaté que les grossesses survenant après hystéroplastie restaient néanmoins des grossesses à risque.

Cependant, laquelle de ces grossesses, celles survenant après plastie d'agrandissement ou celles obtenues sans qu'il y ait eu d'intervention préalable, sont les plus à risques de complications obstétricales ?

4.2.1 Les indications de l'hystéroplastie d'agrandissement

Avant d'étudier ces grossesses, il nous a paru important de revenir sur les indications de réalisation d'une hystéroplastie d'agrandissement. Est ce que les recommandations de l'HAS sur les indications de l'intervention, énoncées en 2003, sont retrouvées dans notre étude ? Pourquoi certaines patientes ont bénéficié de cette technique alors qu'elle n'a pas été proposée à d'autres ?

4.2.1.1 L'infertilité et les antécédents obstétricaux

Cette étude a permis de mettre en évidence l'importance des antécédents obstétricaux chez les femmes exposées au DES et pour lesquelles l'hystéroplastie a été réalisée. En effet, elles sont plus nombreuses à présenter des problèmes d'infertilité puis elles rencontrent plus de difficultés à concevoir que les patientes n'ayant pas bénéficié de l'intervention : temps moyen d'infertilité plus long avec donc plus

de recours à l'AMP et principalement à la FIV, méthode la plus lourde comparée à la stimulation ovarienne et l'insémination intra-utérine. Ces observations correspondent donc aux recommandations de l'HAS selon lesquelles la stérilité est un des paramètres devant faire évoquer la réalisation de l'hystéroplastie.

4.2.1.2 Les malformations utérines

Sans aucune exception, toutes les anomalies de l'utérus décrites dans l'étude sont plus fréquentes chez les femmes pour lesquelles la plastie a été pratiquée. D'ailleurs, on a constaté qu'il y a plus de malformation utérine par femme dans ce groupe comparé au groupe des femmes « sans hystéroplastie ». Il est cependant nécessaire de préciser que la différence n'est pas statistiquement significative.

Par l'étude de 31 grossesses de femmes exposées au DES et présentant un utérus en T, Pons [16] a mis en avant l'utérus en T comme étant un facteur prédictif de survenue des grossesses non évolutives : en effet 25 grossesses sur les 31 n'ont pas évolué (9 GEU et 16 FCS).

Ces observations rejoignent donc les recommandations de l'HAS qui préconise l'intervention en cas de malformation utérine présente. L'HAS insiste davantage sur les constrictions médio-cavitaires. Nous avons retrouvé des résultats similaires puisque la plus importante différence constatée entre les taux de malformations dans les deux groupes concerne la constriction annulaire (54% contre 25%).

4.2.1.3 Les causes associées d'infertilité

Notre étude montre que moins de femmes du groupe 1 présentent, en plus de leur exposition in utero au DES, des facteurs associés d'infertilité. Ceci rejoint les indications posées par l'HAS selon lesquelles l'hystéroplastie concerne les femmes infertiles sans qu'aucune autre cause (que le DES) n'ait été retrouvée.

On retrouve plus de dysoovulations et d'anomalies de la glaire cervicale dans le groupe 2 et plus d'endométriose dans le groupe 1. Or, le tableau des indications de l'AMP selon la cause retrouvée montre que celle-ci a été plus indiquée en cas de dysovulation et de glaire insuffisante que d'endométriose. En effet, l'AMP ne permet pas de traiter l'endométriose alors qu'elle a une action sur les problèmes liés à un dysfonctionnement de l'ovulation.

De plus, les grossesses du groupe 1 surviennent plus aisément en cas de dysovulation et de glaire insuffisante mais difficilement en cas d'endométriose. Cette observation permet de comprendre que l'AMP est efficace en cas de dysovulation et de glaire insuffisante. Il est donc logique que dans le groupe « sans hystéroplastie », l'infertilité des femmes soit plus facilement résolue.

En cas d'endométriose, même traitée, nous avons observé que moins de grossesses étaient obtenues. Ainsi, les patientes qui ont bénéficié de l'hystéroplastie présentent une stérilité persistante malgré le traitement des autres causes.

Par contre, en cas d'index de pulsatilité élevé, plus de grossesses sont obtenues. Ceci signifie que le traitement donné pour réduire cet index est efficace et permet alors la survenue d'une grossesse.

4.2.1.4 Lien avec les recommandations de l'HAS

Ces recommandations, vis à vis de l'indication de l'hystéroplastie d'agrandissement chez les patientes exposées in utero au DES, semblent donc avoir été respectées : en effet, les femmes DES pour lesquelles l'intervention a été pratiquée présentent une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- l'infertilité et les antécédents obstétricaux lourds.
- la présence de malformations utérines et notamment en cas de constriction médio-cavitaire.
- l'absence de causes associées d'infertilité.

- une infertilité associée à d'autres causes correctement traitées.

4.2.2 Survenue des grossesses et recours à l'Assistance médicale à la Procréation

Précédemment, nous avons remarqué que les patientes ayant bénéficié de l'intervention étaient plus nombreuses à présenter des problèmes d'infertilité puis rencontraient plus de difficultés à concevoir. Elles avaient alors davantage recours à l'AMP et principalement à la FIV, méthode la plus lourde comparée à la stimulation ovarienne et l'insémination intra-utérine.

Cependant, l'étude de la survenue des grossesses obtenues ne retrouve pas ces résultats : en effet le recours à la stimulation ovarienne et la FIV est identique dans les deux populations. Par conséquent, l'hystéroplastie a permis d'alléger la prise en charge de l'infertilité des patientes opérées, qui font moins de fécondations in vitro contre plus de stimulations ovariennes après l'intervention.

Cependant, le recours à l'AMP reste plus fréquent pour les grossesses des femmes ayant bénéficié de l'intervention (25% contre 19%).

Castaigne [56] a également remarqué que l'AMP était souvent nécessaire après la plastie : 27% des grossesses.

Amour [49], a noté 81.1% de grossesses spontanées, 2.7% de grossesses après insémination intra-utérine et 16.2% après fécondation in vitro.

4.2.3 Le déroulement de la grossesse

4.2.3.1 L'accouchement prématuré

Notre étude met en évidence un taux d'accouchements prématurés plus élevé chez les patientes n'ayant pas bénéficié d'une hystéroplastie d'agrandissement : 39% contre 37.5 % parmi les grossesses évolutives.

Cependant, les études d'Aubriot [46], Garbin [48] et Castaigne [56], portant sur les femmes DES opérées de leur malformation utérine par hystéroplastie, trouvent des chiffres nettement moins importants : entre 22% et 24% d'accouchements prématurés parmi les grossesses évolutives.

Il en est de même pour les études portant sur les grossesses des femmes DES non opérées : En effet Cabau [32] et Pons [16] ont noté respectivement 17% et 13% d'accouchements prématurés parmi les grossesses évolutives.

Ces différences sont certainement liées aux faibles effectifs de mon étude :

- Groupe « avec hystéroplastie » : 8 grossesses contre plus de 30 grossesses dans les autres études.
- Groupe « avec hystéroplastie » : 77 grossesses contre plus de 100 dans les autres études de la littérature décrites ici.

En reprenant uniquement les données de la littérature, on se rend compte qu'il y a plus d'accouchements prématurés quand l'hystéroplastie a été réalisée (22%-24%) que lorsqu'elle n'a pas été faite (13%-17%). Ceci va donc à l'encontre des résultats de notre étude.

En réalité, les publications précédentes considèrent les grossesses comme évolutives à partir de 26 SA pour certains et 28 SA pour d'autres. Or, nous avons considéré les grossesses comme évolutives à partir de 22 SA (terme en dessous duquel on parle désormais de fausse couche tardive). Puis, on remarque que, dans notre étude, en ne prenant que les grossesses uniques de terme supérieur ou égal à

28 SA, on obtient alors 37.5% d'accouchements prématurés dans le groupe 1 contre 35% dans le groupe 2. Donc les conclusions de notre étude concordent dans ce cas avec la littérature.

Par contre, les fausses couches étant définies comme des grossesses de terme inférieur à 22 SA puis les enfants pouvant désormais être déclarés à partir de ce terme, alors on peut conclure de cette observation qu'il semble y avoir quand même plus d'accouchements prématurés lorsque l'hystéroplastie n'a pas été réalisée que lorsqu'elle l'a été. Cependant, il serait nécessaire de réaliser une étude similaire à la nôtre mais avec des effectifs plus importants afin de confirmer ces résultats avec plus de certitude.

De plus, nous avons cherché à comprendre pourquoi il y a plus d'accouchements prématurés lorsque hystéroplastie n'a été réalisée :

1) Tout d'abord, une des explications concerne les menaces d'accouchements prématurés : en effet, nous avons constaté qu'elles surviennent plus souvent chez les femmes non opérées (55% contre 37.5%). Ce qui concorde avec les taux plus importants d'hospitalisations (71% contre 67%) et de traitements tocolytiques (60% contre 37.5%) dans cette population 2. Par contre, ces grossesses ont moins été surveillées. Ceci s'explique par le fait que ces MAP sont moins sévères (elles surviennent plus tard et nécessitent une hospitalisation moins longue). D'ailleurs, 19.5% de ces MAP sont dues à une RPM qui survient en moyenne à 33 SA.

Amour [49] retrouve 42% de prématurité parmi 74 grossesses DES (dont 6 survenues après hystéroplastie d'agrandissement). Ce chiffre est plus élevé comparé à nos résultats. Ceci s'explique par le fait que cet auteur retrouve une fréquence plus importante de menaces d'accouchements prématurés (63.5%). Ceci confirme bien l'influence de la MAP sur la survenue de la prématurité. De plus, il a rapporté 27 grossesses n'ayant pas nécessité d'hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré parmi 74 grossesses évolutives (soit 36.5%, ce qui correspond à nos chiffres). Une plus grande proportion de femmes (33.8%) est restée hospitalisée pour une durée totale dépassant quatre semaines.

2) Ensuite, nous avons tenté de mettre en avant les éléments prédictifs de la menace d'accouchement prématuré et donc de la prématurité :

- Tout d'abord, plus de grossesses ont été marquées par un repos et un cerclage préventifs (indiqué principalement en cas d'antécédents obstétricaux lourds ou en présence d'une béance cervico-isthmique radiologique) dans le groupe 1.

- De plus, on a pensé que la présence d'une malformation utérine pouvait expliquer la survenue plus fréquente des MAP dans le groupe 2 puisque dans celui-ci on a noté un nombre moyen de malformations utérine de 1.5 (± 1 DS) par femme alors que dans le groupe 1 aucune femme ne présente d'anomalie utérine, les résultats anatomiques de l'hystéroplastie étant parfaitement satisfaisants chez les huit patientes ayant pu être enceintes après l'intervention.

L'analyse de l'incidence des malformations utérines sur la survenue d'une MAP dans le groupe 2 nous a permis de conclure que l'utérus en T, l'hypoplasie utérine et la constriction annulaire semblent être prédictifs de la survenue d'une menace d'accouchement prématurée chez les femmes « sans hystéroplastie » puisqu'ils sont retrouvés plus fréquemment en cas de MAP que de non MAP.

- Pour ce qui est des anomalies anatomiques du col utérin, on a noté une proportion plus importante de béances cervico-isthmiques en cas de MAP chez les femmes n'ayant pas bénéficié de l'hystéroplastie.

Mais qu'en est-il des béances associées à un cerclage ? On remarque alors qu'il y a plus de grossesses non marquées par une MAP que de MAP (78% contre 67%).

Par contre, l'hypoplasie cervicale est moins présente en cas de MAP dans la population 2 alors que davantage de femmes de ce groupe comparé au groupe 1 sont concernées par cette anomalie du col utérin.

To et Berghella [50] ont étudié l'intérêt du cerclage mais cette fois-ci en cas d'hypoplasie du col utérin : ils concluent tous deux que dans ce cas le cerclage ne réduit pas le risque d'accouchement prématuré. Cependant, les effectifs sont faibles et ces auteurs ont alors évoqué la nécessité de réaliser des études de plus grande envergure afin de pouvoir conclure. Ces études permettraient en outre de confirmer ou non l'hypothèse de notre étude selon laquelle l'hypoplasie cervicale ne semble pas corrélée à la survenue des menaces d'accouchements prématurés et donc de prématurité.

- Mais, la MAP est-elle liée à la survenue d'une rupture prématurée des membranes ? On a constaté que 20% des MAP sont causées par une RPM dans le groupe 2 contre 0% dans l'autre groupe. La survenue d'une RPM semble alors être corrélée à la fréquence plus élevée de MAP dans le groupe 2, même si la différence n'est pas significative.

- Or, dans cette population 2, l'importante fréquence de MAP est-elle plus causée par la survenue d'une RPM ou par la présence de malformations utérines ? Pour y répondre, nous avons alors étudié l'incidence des anomalies utérines sur la survenue d'une MAP non associée à une RPM : nos résultats montrent que l'utérus en T, l'hypoplasie utérine et la constriction annulaire semblent jouer un rôle important quant à la survenue d'une menace d'accouchement prématurée non associée à une RPM. Précédemment, nous avons fait la même observation lorsqu'on a pris en compte l'ensemble des MAP qu'elles soient ou non associées à une rupture prématurée des membranes. Donc, même si ces femmes n'avaient pas rompu, le pourcentage de MAP serait également augmenté.

- Lorsqu'on enlève de notre analyse, les MAP associées à une RPM, on se rend compte au contraire qu'il y a plus de MAP dans le groupe 1 que le groupe 2 (43% contre 35%). Si notre conclusion précédente est vraie, pourquoi observe-t-on plus de MAP dans cette population 1 alors que toutes les patientes concernées ne présentent plus d'anomalie utérine à l'hystérocopie de contrôle ?

Nos résultats nous permettent de penser que la fréquence plus importante de MAP dans le groupe 1 lorsqu'il n'y a pas de RPM concomitante semble être simplement corrélée au fait que davantage de grossesses ont été marquées par un contexte infectieux et que les femmes concernées sont plus nombreuses à présenter une hypoplasie cervicale. L'hypoplasie cervicale semble alors jouer un rôle dans la survenue d'une MAP chez ces grossesses non marquées par une RPM. Or, nous avons vu précédemment que cette anomalie du col n'intervient pas dans la survenue d'une MAP quand on prend l'ensemble des MAP (associées et non associées à une RPM).

La proportion plus importante de MAP dans le groupe 2, serait-elle due au fait qu'il y a plus de rupture que d'hypoplasie cervicale dans ce groupe ? Non, puisqu'en cas de MAP non associée à une RPM, il y a autant de grossesses associées à une hypoplasie cervicale que de grossesses sans hypoplasie cervicale (55%). En réalité, le paramètre qui intervient le plus dans la survenue d'une MAP non associée à une RPM est le contexte infectieux. Or, ce paramètre aurait pu tout aussi bien être présent dans le groupe 2. Cette fréquence plus élevée de MAP dans le groupe 1 semble être ici plus le fruit du hasard (le paramètre infectieux étant aléatoire).

Par conséquent, les malformations utérines (notamment l'utérus en T, l'hypoplasie utérine et la constriction annulaire) semblent être des éléments prédictifs de survenue d'une MAP au cours de la grossesse et donc d'une prématurité. Cette étude ne permet pas d'apporter de véritables conclusions puisque nos résultats ne sont pas significatifs, nos effectifs étant trop petits.

Cependant, Kaufman [27] évoque aussi l'existence d'une corrélation entre la survenue des accouchements prématurés et les anomalies des utérus DES. En effet, il retrouve des résultats similaires et cette fois significatifs : il retrouve la présence d'une malformation utérine dans 19% à 22% des cas (selon la population DES étudiée : en effet il a différencié plusieurs groupes de femmes DES selon leur mode de recrutement) quand les femmes sont porteuses d'une malformation visible à l'hystérosalpingographie contre 10% à 12% quand aucune anomalie de ce type n'a été détectée.

Cet auteur s'est de plus intéressé à chaque type de malformation observé à l'hystérocopie : il conclut qu'il y a plus d'accouchements prématurés en cas d'utérus en T et de constriction avec une différence statistiquement significative.

Il en est de même pour la béance cervico-isthmique non associée à un cerclage. En effet, le repos précoce et la pratique du cerclage préventif semblent avoir un intérêt dans la prévention de la menace d'accouchement prématuré.

En revanche, Pons [16] a constaté de meilleurs résultats chez les patientes non cerclées mais la différence n'est pas significative : 17% d'accouchements prématurés chez les patientes cerclées contre 6 % chez les patientes non cerclées. Cabau [32], a conclu de la même façon et cette fois la différence est significative : 37.5% d'accouchements prématurés en cas de cerclage contre 13.2%.

Cependant, dans ces deux études de la littérature, le cerclage est non préventif mais curatif quand la MAP survient. Nous avons également étudié l'incidence du cerclage curatif sur la survenue d'un accouchement prématuré puis nous avons constaté des résultats similaires : en effet en cas de cerclage curatif il y a 17% de MAP contre 0% de grossesses non marquées par une MAP. Le cerclage curatif ne semble donc pas efficace pour la prévention de la prématurité.

Ainsi, en présence d'antécédents obstétricaux lourds et de béance cervico-isthmique, le cerclage prophylactique pourrait être utile mais une fois la MAP présente, il ne semble pas efficace.

4.2.3.2 Les ruptures prématurées des membranes

Précédemment, nous avons évoqué la proportion plus élevée de ruptures prématurées des membranes dans le groupe n'ayant pas bénéficié de l'hystéroplastie : 31.5% contre 12.5%.

Mangan [43], en comparant 164 grossesses désirées de femmes exposées au DES à 308 grossesses désirées témoins, il retrouve 6.1% de ruptures prématurées des membranes dans le groupe DES contre 1.9% dans le groupe non exposé, la différence est significative. Par contre, il n'a pas cherché à savoir pourquoi il existait une telle différence selon que la femme avait été exposée ou non au DES. De plus, il ne précise pas si les patientes DES présentent ou non une malformation utérine.

Amour [49], a rapporté 9 cas de RPM survenues à la suite d'une menace d'accouchement prématuré soit 20% de MAP suivie d'une rupture prématurée des membranes chez des femmes exposées in utero au DES.

Dans notre étude, nous avons cherché à comprendre la raison de cette proportion plus élevée de RPM dans le groupe 2 comparé au groupe 1 : la différence observée pourrait être liée à la présence de malformations utérines car dans le groupe 1 aucune femme ne présente d'anomalie utérine puisque les résultats anatomiques de l'hystéroplastie ont été parfaitement satisfaisants tandis que dans la population qui n'a pas bénéficié de l'intervention on a noté un nombre moyen de malformations utérine de 1.5 ± 1 DS. De plus, l'hypoplasie utérine et la forme en T sont davantage présentes en cas de RPM que de non rupture. Ces deux anomalies auxquelles s'ajoute la constriction annulaire semblent également jouer un rôle dans la survenue d'une MAP qu'elle soit ou non associée à une RPM. Donc, en cas de constriction annulaire, le risque de MAP existe mais il n'y a pas d'éléments qui permettent de penser que la MAP est survenue suite à une RPM.

Ainsi, le risque de survenue d'une MAP diminue en cas de constriction annulaire comparée à l'utérus en T et l'hypoplasie utérine qui jouent un rôle et dans la survenue d'une MAP seule ou associée à une RPM. Il faut cependant rester vigilant vis à vis de ces observations de part nos faibles effectifs. Il serait nécessaire de réaliser des études de plus grande envergure afin de pouvoir conclure.

4.2.3.3 Les toxémies gravidiques

Dans notre étude, une seule toxémie gravidique a été observée parmi l'ensemble des grossesses. Ce cas est survenu au cours d'une grossesse débutée chez une femme n'ayant pas eu recours à la plastie d'agrandissement. Le taux de toxémie est alors augmenté dans le groupe 2.

Amour [49] a décrit 7% de toxémies gravidiques parmi l'ensemble de 74 grossesses étudiées de femmes DES.

De plus, on a remarqué que le Torental® a été moins utilisé lors des grossesses obtenues en dehors de toute intervention et aucune des grossesses sous traitement n'ont été marquées par cette pathologie.

Le Torental® semblerait alors avoir une action sur l'absence de survenue de cette pathologie de la grossesse. Néanmoins, nos effectifs étant petits il est difficile de conclure ainsi.

Cependant, Mittendorf et Williams [42] ont rapporté une incidence de la prééclampsie plus de deux fois supérieure (OR 2.4) chez les femmes exposées in utero au DES comparées à celles non exposées. Puis, par la suite Salle [41], a expliqué le rôle que pouvait avoir l'élévation de l'index de pulsatilité utérine des utérus DES comparés aux utérus non exposés (il a noté une différence statistiquement significative).

D'après ces revues de la littérature, il ne serait pas illogique que le Torental® puisse agir efficacement afin d'éviter la survenue d'une prééclampsie.

Il serait intéressant de confirmer cette hypothèse par la réalisation d'une étude similaire à celle-ci mais portant sur un nombre plus important de femmes.

4.2.3.4 La présentation fœtale

Notre analyse nous a permis de décrire un pourcentage de présentation du siège avant travail identique que l'hystéroplastie d'agrandissement ait été réalisée ou non, soit 25%.

Par contre, à la naissance, on remarque que ce taux diminue dans le groupe 2 et reste identique dans le groupe 1. En effet, pour les grossesses survenues « sans hystéroplastie », le taux de sièges passe de 25% en fin de grossesse à 23.5% à l'accouchement.

Nos chiffres sont comparables à ceux publiés par Garbin [48] et Castaigne [56] qui retrouvent respectivement 19% et 27% de présentations du siège au moment de l'accouchement.

L'augmentation du pourcentage de présentations céphaliques à la naissance dans le groupe 2 s'explique par la pratique de la version par manœuvre externe : aucune VME n'a été réalisée chez les femmes pour lesquelles l'intervention a été réalisée tandis qu'elle a été pratiquée pour 29% des grossesses dans l'autre population avec 25% de succès.

Les patientes du groupe 1 présentant un utérus cicatriciel (lié à la plastie d'agrandissement), on comprend alors facilement qu'elles n'aient pas eu recours à la version par manœuvre externe.

Par conséquent, le risque de présentation du siège est plus élevé lorsque l'hystéroplastie a été pratiquée.

Cependant, Castaigne [56] explique l'élévation de ce taux plus par la malformation utérine résiduelle que le geste hystéroscopique lui-même. Il est néanmoins nécessaire de préciser qu'il ne s'est pas intéressé à la VME dans son étude.

4.2.3.5 L'accouchement

▪ Le mode d'accouchement :

Dans chaque population, nous avons observé un pourcentage plus élevé d'accouchements par voie basse que par césarienne.

Chez les femmes pour lesquelles l'hystéroplastie a été réalisée ce taux est de 37.5% et il est de 27% dans le groupe 2.

Amour [49] a rapporté 32.5% de césarienne parmi 74 grossesses évolutives de femmes DES (dont 6 survenues après hystéroplastie), ce qui correspond à nos résultats.

Aubriot [46], Garbin [48] et Castaigne [56] en ont décrit respectivement 33%, 53% et 50% (chez les femmes pour lesquelles la plastie a été réalisée).

Ces chiffres varient beaucoup d'un auteur à l'autre et il est difficile d'en connaître la cause puisque seul Castaigne [56] a apporté des précisions sur la réalisation de ces césariennes : il a décrit des cas de césariennes en cours de travail pour souffrance fœtale aiguë et échec de déclenchement alors que notre analyse retrouve uniquement des césariennes programmées. Ceci pourrait expliquer ce taux de 50% nettement moins bon que le nôtre de 37.5%. De plus, il a retrouvé 65% de césariennes

programmées pour utérus cicatriciel lié à la plastie d'agrandissement, dont 64% étaient associées à une présentation podalique. D'ailleurs, dans notre étude, les césariennes du groupe 1 sont toutes corrélées à la présence d'un utérus cicatriciel et d'une présentation du siège.

Dans le groupe 2, les césariennes paraissent plus fréquentes en cas de rupture prématurée des membranes associée à une présentation podalique mais aussi en cas d'anomalie au cours du travail. En effet, des cas de césariennes en cours de travail ont été décrits dans le groupe 2 (83% sont associées à une anomalies du travail) contrairement au groupe 1.

Davantage de césariennes avant travail sont réalisées en urgence dans le groupe 2 par rapport à l'autre groupe. Ceci semble corrélé à la proportion plus importante de ruptures prématurées des membranes associée à une présentation du siège dans la population « sans hystéroplastie ». En effet les césariennes en urgence sont plus fréquentes en cas de RPM (57%) que de non rupture (43%).

Cependant, les femmes qui ont bénéficié de l'hystéroplastie d'agrandissement accouchent plus par césarienne que celles qui n'ont pas été opérées (37.5% contre 27%). Ainsi la présence d'un utérus cicatriciel semble jouer un rôle plus important sur la pratique de la césarienne que la présentation du siège, la rupture prématurée des membranes et les anomalies du travail.

D'ailleurs, l'étude des premières grossesses seulement, confirme cette observation puisque, dans ce cas, la différence du taux de césariennes dans chaque population est encore plus importante (50% dans le groupe 1 contre 31% dans le groupe 2), ce qui signifie que, chez les femmes qui n'ont pas été opérées, des césariennes ont été réalisées car ces patientes en avaient déjà eu une à leur première grossesse.

Les patientes qui ont bénéficié de la plastie semblent donc plus à risque d'avoir une césarienne que celles non opérées. Cette observation n'est qu'une hypothèse puisque nos effectifs sont faibles mais il serait intéressant de préciser ces résultats par une étude portant sur des échantillons plus grands.

▪ *La délivrance :*

Pour ce qui est de la délivrance, nos résultats montrent que les femmes pour lesquelles la plastie n'a pas été réalisée semblent plus sujettes au non décollement placentaire et donc à la délivrance artificielle. En effet, 26% des patientes ont présenté une délivrance incomplète dans le groupe 2 alors que les femmes du groupe 1 se sont toutes parfaitement bien délivrées. Cette observation est plutôt étonnante puisqu'on aurait pu penser que les femmes qui ont eu la plastie rencontreraient au contraire plus de difficultés lors de la délivrance. Notre analyse a mis en évidence 5% de placentas bilobés et 8% de cotylédons aberrants dans le groupe 2 contre aucun de chaque type dans le groupe 1. Ces particularités placentaires seraient-elles corrélées à ce taux augmenté de délivrances incomplètes chez les patientes « sans hystéroplastie » ? La présence de malformations dans ce groupe favoriserait-elle ces caractéristiques de la morphologie placentaire ? Il est difficile de répondre à cette interrogation puisque peu de cas ont été décrits dans notre étude et les revues de la littérature ne se sont pas intéressées à la morphologie placentaire.

Par contre, on note un taux plus important de révisions utérines dans le groupe 1 (25% contre 13%).

Ceci est corrélé au fait que les hémorragies de la délivrance sont plus fréquentes dans cette population (25% contre 12% dans le groupe 1). En étudiant les grossesses des filles DES non opérées, Billon A [55] a rapporté un taux similaire de 15% d'hémorragies de la délivrance et Papiernik [34] a retrouvé une fréquence des hémorragies graves de la délivrance (de 1 litre ou plus) plus élevée pour les mères DES que les femmes témoins non exposées (2.8% contre 1.5%). Ces auteurs n'évoquent pas la cause de ces hémorragies plus fréquentes en cas d'exposition au DES.

Dans notre étude, ces hémorragies sont toutes liées à une atonie utérine chez les femmes opérées (soit 100%). Tandis que dans le groupe 2, on a noté seulement 44 % d'atonie utérine.

Ainsi, on pourrait penser que peut-être l'hystéroplastie majore le risque d'atonie utérine.

Garbin [48] a également rapporté des cas d'hémorragies de la délivrance chez les patientes opérées mais il souligne que des cas d'hémorragies ont aussi été décrits chez des patientes DES non opérées. De plus, Castaigne [56] n'a observé aucune hémorragie de la délivrance dans son groupe de femmes ayant bénéficié de l'intervention.

La responsabilité de la métroplastie sur la survenue d'hémorragies de la délivrance n'est donc pas certaine.

Des cas de placenta accreta ont été rapportés dans les études d'Aubriot [46] et de Garbin [48]. Ce dernier a également mis en évidence un cas de placenta praevia. Nos résultats sont beaucoup plus satisfaisants puisque nous n'avons observé aucun cas de pathologie de la placentation. Cependant, ceci est très certainement lié au peu de dossiers étudiés de femmes ayant eu une hystéropastie.

Le risque de placenta accreta est donc bien présent après réalisation d'une métroplastie d'agrandissement.

Comme dans la thèse de Castaigne [56] puis les publications d'Aubriot [46] et Garbin [48], notre étude ne met en évidence aucune rupture utérine. Par contre, nous avons observé à deux reprises, au cours des césariennes, un segment inférieur très mince chez des femmes opérées de leur malformation utérine. Castaigne [56] a également mis en évidence un cas de pré-rupture.

Par conséquent, même si aucun cas de rupture utérine suite à une hystéropastie d'agrandissement n'a été rapporté dans la littérature, le risque réel décrit lors de toute hystéroscopie opératoire est bien présent.

4.2.3.6 L'enfant à la naissance

▪ *Etat à la naissance et poids des nouveaux-nés :*

D'une part, la proportion des enfants nés décédés est plus élevée lorsque l'hystéropastie n'a pas été réalisée (4% dans le groupe 2 contre 0% dans le groupe 1). De plus, les nouveaux-nés de femmes non opérées naissent plus petits que ceux de femmes ayant bénéficié de la plastie d'agrandissement (environ 2781 grammes contre 3060 grammes dans le groupe 1).

Ces deux observations semblent corréler à la fréquence plus importante d'enfants nés prématurés et de prématurité sévère puisque dans ces deux situations, les taux concernant les nouveaux-nés décédés et de petits poids sont plus importants.

Par contre, l'hypotrophie ne semble pas intervenir sur le poids moyen de naissance inférieur dans le groupe 2 comparé au groupe 1. Pons [16] a rapporté un taux d'hypotrophie chez les enfants de femmes DES de 11%, ce qui correspond à nos résultats (10% pour le groupe « sans hystéropastie ») et parmi les petits poids il a constaté un taux plus élevé de prématurés (13.3%) que d'hypotrophes (11%).

Cousins [31] a retrouvé un taux plus élevé de mortalité périnatale chez les enfants de patientes exposées au DES in utero (25%, $p < 0.001$) comparés aux témoins non exposés. Selon lui, cette importante mortalité périnatale est corrélée à l'augmentation des accouchements prématurés chez ces femmes (43% de mortalité périnatale en cas d'accouchement prématuré, $p < 0.001$), ce qui confirme nos observations. Amour [49] a rapporté une mort fœtale in utero chez un jumeau à 31 SA.

▪ *Score d'apgar et transfert à la naissance :*

Nous avons constaté que les enfants de mères n'ayant pas été opérées sont plus souvent transférés et ont un apgar plus bas que ceux du groupe « avec hystéropastie ». **Ces observations sont associées à la plus grande prématurité décrite dans le groupe 2 mais elles semblent également corrélées à la présence d'anomalies du travail plus fréquentes chez les femmes non opérées.** Comme nous l'avons déjà précisé à plusieurs reprises, nos résultats obtenus n'étant pas statistiquement significatifs, nous ne pouvons conclure de manière affirmative.

Papiernik [34], a retrouvé un taux moins important de mortalité fœtale puis néonatale dans le groupe DES : 2/1000 contre 7/1000 (s'expliquant certainement, selon lui, par l'absence de naissance avant 28 semaines) tandis qu'il y a légèrement plus d'enfants transférés dans groupe DES (18%) que le groupe témoin (13.3%), sans différence significative.

4.3 *La prise en charge des grossesses DES [59]*

Que l'hystéroplastie ait été réalisée ou non, toute grossesse chez une jeune femme exposée in utero au diéthylstilbestrol doit être considérée comme une grossesse à risque, même si dans une grande proportion de cas, elle se déroule tout à fait normalement.

Par conséquent, lorsque l'exposition au DES est connue, il est nécessaire de mettre en œuvre une prise en charge précoce des grossesses des femmes distilbène afin de prévenir la survenue des fausses couches et de la prématurité et donc d'augmenter le nombre d'enfants vivants et en bonne santé.

Cette prise en charge des patientes exposées commence chaque fois que cela est possible avant la grossesse par un bilan des malformations éventuelles, de manière à traiter les anomalies anatomiques susceptibles d'entraîner des complications obstétricales à répétition.

Il convient tout d'abord, d'expliquer cette prise en charge au couple. Ensuite, il est important d'évaluer très rapidement leurs conditions de vie et d'instaurer des mesures de prévention optimales précoces : repos, arrêt de travail, surveillance régulière par une sage-femme à domicile. Au moindre doute, il est nécessaire de les diriger vers un centre hospitalier où une hospitalisation sera éventuellement nécessaire avec mise en place d'un repos renforcé, d'un traitement tocolytique, d'une corticothérapie et dépistage des infections cervico-vaginales. Ces mesures préventives consistent aussi en une surveillance très régulière de l'état du col utérin (bimensuelle selon les recommandations de 2003 de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [59]) et vérification de la situation intra-utérine.

Ces mesures de prévention devront être modulées en fonction des antécédents obstétricaux, des anomalies utérines éventuelles et de l'évolution de l'état du col utérin.

Les résultats de l'étude d'Amour [49], portant sur « l'amélioration du pronostic obstétrical des femmes porteuses d'un utérus distilbène par une prise en charge adaptée », vont en faveur de l'efficacité de ces mesures. En effet, cet auteur a observé une amélioration du pronostic obstétrical puisque le terme d'accouchement moyen retrouvé est de 36 semaines d'aménorrhée et qu'aucune complication néonatale majeure n'a été notée. Selon lui, cette prise en charge permettrait de diminuer les grandes prématurités au profit des prématurités minimales (36-37SA).

Pour les patientes dont la grossesse s'accompagne d'une mise au repos stricte et prolongée, il est fondamental d'évaluer le risque thromboembolique et de mettre en place les mesures préventives nécessaires.

La sage-femme assure la surveillance de ces grossesses à risque en coopération avec le médecin. Elle doit également rester vigilante vis à vis de l'examen gynécologique. En effet, lorsque l'exposition est connue, elle doit s'assurer de la pratique régulière et de la normalité des frottis cervico-vaginaux chez ces femmes. Lorsque l'exposition n'est pas connue, toute anomalie visible du vagin et du col doivent l'alerter.

CONCLUSION

L'histoire du DES a permis de comprendre que la grande vulnérabilité du fœtus pendant la période de développement embryonnaire peut avoir des conséquences tragiques sur l'enfant à naître et à long terme. De plus, cet événement tragique a permis de démontrer que l'administration de telles substances, exempts de tout test de toxicité à long terme, chez la femme enceinte peut passer inaperçue pendant plusieurs années et resurgir quelques années plus tard. Ainsi, l'absence d'effets tératogènes visibles ne permet pas toujours d'affirmer que la personne exposée a échappé à la toxicité du produit.

Lorsque ces femmes exposées in utero au DES atteignent l'âge de procréer, elles se heurtent pour beaucoup à des difficultés de reproduction tant sur la fertilité que sur le déroulement des grossesses.

L'hystéroplastie d'agrandissement semble avoir sa place dans le traitement des complications de la reproduction.

Pour ce qui est des grossesses survenant après plastie d'agrandissement, l'intervention permet d'accroître les chances de mettre au monde un enfant vivant. Néanmoins, il est bien évident que leur surveillance reste primordiale.

Or, parmi l'ensemble des femmes exposées in utero au DES, les complications obstétricales auxquelles elles se heurtent, sont-elles plus conséquentes lorsque la plastie a été réalisée ou lorsqu'elle ne l'a pas été ?

D'après nos résultats, les grossesses des femmes non opérées sont plus à risque de prématurité. Les malformations utérines, principalement la forme en T et l'hypoplasie utérine, semblent être à l'origine de cette complication puisqu'elles agissent à la fois sur la survenue d'une menace d'accouchement prématuré et d'une rupture prématurée des membranes.

De plus, cette prématurité, plus fréquente chez les femmes non opérées, retentit alors sur l'état des nouveaux-nés et leur poids de naissance : en effet, les enfants sont plus petits et les décès plus fréquents. De ce fait, le score d'apgar est inférieur et les enfants sont davantage transférés.

Néanmoins, l'hystéroplastie d'agrandissement n'apporte pas seulement des bénéfices sur le déroulement obstétrical. En effet, l'utérus étant considéré comme cicatriciel, la pratique de la version par manœuvre externe est contre-indiquée et le risque de présentation du siège est alors augmenté.

Les risques de placentas accreta et de ruptures utérines sont également bien présents et ne peuvent donc pas être écartés.

La plastie d'agrandissement comporte donc de nombreux avantages mais au prix de certains inconvénients. Or, lesquelles de ces complications, celles liées à l'accouchement en cas de plastie d'agrandissement ou celles liées à la grossesse et à l'état du nouveau-né chez les femmes non opérées, ont un impact plus important sur le bien-être de la femme et de son enfant ?

Il faut, cependant, rester vigilant vis à vis de ces résultats, les effectifs de l'étude étant restreints et tous n'étant pas confirmés par les différentes publications de la littérature.

Par conséquent, il serait intéressant d'approfondir ces recherches et de répondre aux diverses questions laissées en suspend par la réalisation d'études de plus grande envergure, ce qui nous permettrait de réviser, si nécessaire, les indications recommandées par l'HAS en 2003.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Articles de périodiques

[1] Epelbion S., Bulwa S.

Pharmacovigilance et reproduction: le mauvais exemple du distilbène.

Contracept Fertil Sex, 1993, Vol. 21, n° 9, p. 658-672.

[2] Dodds E.C., Golderg L., Lawson W., Robinson R.

Oestrogenic activity of certain synthetic compounds.

Nature 1938, Vol. 141, n° 3562, p. 247-248.

[3] Huggins C., Hodges C.V.

Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.

Cancer Res, 1941, Vol. 1, p. 293-297.

[4] Smith O.W., Smith G.V.S., Hurwitz D.

Increased excretion of pregnanediol in pregnancy form diethylstilbestrol with special reference to the prevention of late pregnancy accidents.

Am J Obstet Gynecol, 1946, Vol. 51, p. 411-415.

[5] Smith O.W.

Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy.

Am J Obstet Gynecol, 1948, Vol. 56, n° 5, p. 821-834.

[6] Davis M.E., Fugo N.W.

Does the administration of diethylstilbestrol to pregnant women result in increased output of urinary pregnanediol,

Proc Soc Exp Biol Med, 1949, Vol. 69, p. 436-438.

[7] Dieckmann W.J., Davis M.E., Rynkiewicz L.M., Pottinger R.E.

Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value?

Am J Obstet Gynecol, 1953, Vol. 66, n° 5, p. 1062-1081.

[8] Herbst A.L., Scully R.E.

Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas).

Cancer, 1970, Vol. 25, n° 4, p. 745-757.

[9] Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C.

Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women.

N Engl J Med, 1971, Vol. 284, n° 16, p. 878-881.

[10] Henry-Suchet J.

Une maladie d'actualité : l'adénose vaginale.

Contr Fertil Sex, 1975, Vol. 3, n° 6, p. 403-410.

[11] Barrat J., Brocheriou C., Maria B., Darbois Y.

Adénocarcinome vaginal à cellules claires chez la jeune fille. A propos d'une observation personnelle.

J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1975, Vol. 4, n°8, p. 1093-1102.

[12] Kaufman R.H., Binder G.L., Gray P.M., et Adam E.

Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol.
Am J Obstet Gynecol, 1977, Vol. 128, n°1, p. 51-59.

[13] Brackbill Y. Berendes H.W.

Dangers of diethylstilboestrol: review of a 1953 paper.
Lancet, 1978, Vol. 2, n° 8088, p. 520.

[14] Herbst A.L., Hubby M.M., Azizi F., Makii M.M.

Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilboestrol exposed daughters.
Am J Obstet Gynecol, 1981, Vol. 141, p. 1019-1028.

[15] Cabau A.

Malformations utérines chez les filles exposées au Distilbène® pendant leur vie embryonnaire, conséquences sur leur fécondité.
Contracept Fertil Sex, 1982, Vol. 10, n° 7/8, p. 477-487.

[16] Pons J.C., Goujard J., Derbanne C., Tournaire M.

Devenir des grossesses des patientes exposées in utero au diéthylstilbestrol, Enquête du Collège national des gynécologues et obstétriciens français.
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1988, Vol. 17, n° 3, p. 307-316.

[17] Senekjian E.K., Potkul R.K., Frey K., Herbst A.L.,

Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol.
Am J Obstet Gynecol, 1988, Vol. 158, p. 493-498.

[18] Cabau A.

Stérilité et fausses couches à répétition chez les femmes exposées au DES in utero.
Contracept Fertil Sex, 1989, Vol. 17, p. 419.

[19] Belaïsch J.

L'exposition au diéthylstilboestrol pendant la vie intra-utérine. Signes qui peuvent la faire évoquer. Implications thérapeutiques.

J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1983, Vol. 12, n° 5, p. 481-488.

[20] Minh H.N., Smadja A., Gasnault J.P.

De l'embryogénèse à la pathogénie des actions du diéthylstilbestrol sur le tractus génital féminin.
Presse Med, 1993, Vol. 22, n° 22, p. 1052-1057.

[21] Herbst A.L., Anderson S., Hubby M.M., Haenszel W.M., Kaufman R.H., Noller K.L.

Risk factors for the development of diethylstilbestrol-associated clear cell adenocarcinoma: a case-control study.
Am J Obstet Gynecol, 1986, Vol. 154, n° 4, p. 814-822.

[22] Stillman R.J.

In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring.
Am J obstet Gynecol, 1982, Vol. 142, n° 7, p. 905-921

[23] Spira A., Goujard J., Henrion R., Lemerle J., Robel P., Tchobroutsky C. L'administration de diéthylstilbestrol (DES) pendant la grossesse, un problème de santé publique.
Rev Epidémiol Santé Publ, 1983, Vol. 31, p. 249-272.

[24] Antonioli D.A., Burke L., Friedman E.A.

Natural history of diethylstilbestrol-associated genital tract lesions: Cervical ectopy and cervicovaginal hood.

Am J Obstet Gynecol, 1980; 137(7): 847-853.

[25] Melnick S., Cole P., Anderson D., Herbst A.

Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update.

N Engl J Med, 1987, Vol. 316, n° 9, p. 514-516.

[26] Kaufman R.H., Adam E., Binder G.L., Gerthoffer E.,

Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol.

Am J obstet Gynecol, 1980, Vol. 137, n° 3, p. 299-308.

[27] Kaufman D.J., Noller K., Adam E., Irwin J., Gray M., Jefferies J.A., Hilton J.

Upper genital tract abnormalities and pregnancy outcome in diethylstilbestrol-exposed progeny.

Am J Obstet Gynecol, 1984, Vol. 148, n° 7, p. 973-984.

[28] Haney A.F., Hammond C.B., Soules M.R., Creasman W.T.

Diethylstilbestrol-induced upper genital tract abnormalities.

Fertil Steril, 1979, Vol. 31, n° 2, p. 142-146.

[29] Decherney A.H., Cholst I., Naftolin F.

Structure and function of the fallopian tubes following exposure to diethylstilbestrol (DES) during gestation.

Fertil Steril, 1981, Vol. 36, n° 6, p. 741-745

[30] Laurent S. Lanoue M., Lecomte C., Bourgeois L., Lecomte P.

Pronostic des infertilités féminines et diéthylstilbestrol. Données personnelles et revue de la littérature.

J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1998, Vol. 27, n° 3, p. 277-284.

[31] Cousins L., Karp W., Lacey C., Lucas W.E.

Reproductive outcome of women exposed to diethylstilbestrol in utero.

Obstet Gynecol, 1980, Vol. 56, n° 1, p. 70-76

[32] Cabau A., Lion O.

Accidents de la reproduction et stérilité chez les femmes exposées au DES in utero. Etude rétrospective portant sur 258 femmes exposées et 50 sœurs non exposées.

Contracept Fertil Sex, 1996, Vol. 24, n° 4, p. 253-258.

[33] Palmer J.R., Hatch E.E., Sowmya Rao R., Kaufman R.H., Herbst A.L., Noller K.L., Titus-Ernstoff L., Hoover R.N.

Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol.

Am J Epidemiol 2001, Vol. 54, n°4, p. 316-321.

[34] Papiernik E., Pons J.C., Hessabi M.

Résultats obstétricaux de 454 femmes exposées au diéthylstilbestrol pendant leur vie foetale: analyse cas-témoins.

J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2005, Vol. 34, Cahier 1, p. 33-40.

[35] Kaufman R.H., Adam E., Noller K., Irwin J.F., Gray M.

Upper genital tract changes and infertility in diethylstilbestrol-exposed women.

Am J Obstet Gynecol, 1986, Vol. 154, n° 6, p. 1312-1318.

[36] Hornsby P.P., Wilcox A.J., Weinberg C.R., Herbst A.L.
Effects on the menstrual cycle of in utero exposure to diethylstilbestrol.
Am J Obstet Gynecol, 1994, Vol. 170, n° 3, p. 709-715

[37] Goldberg J.M., M.D., Falcone T.
Effect of diethylstilbestrol on reproductive function.
Fertil Steril, 1999, Vol. 72, n°1, p. 1-7.

[38] Berger M.J., Goldstein D.P.
Impaired reproductive performance in DES-exposed women.
Obstet Gynecol, 1980, Vol. 55, n° 1, p. 25-27.

[39] Stillman R.J., Miller L.R.C.
Diethylstilbestrol exposure in utero and endometriosis in infertile females.
Fertil Steril, 1984, Vol. 41, n° 3, p. 369-372.

[40] Salle B., Awada A., Rudigoz RC.
Modifications vasculaires des utérus distilbène.
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1995, Vol. 24, n° 3, p. 330-331.

[41] Salle B., Awada A., Gaucherand P., Rudigoz RC.
Etude échographique et doppler couleur des utérus Distilbène.
Rev Prat Gynecol Obstet 1997, n° 2, p. 19-22.

[42] Mittendorf R., Williams M.A.
Stilboestrol exposure in utero and risk of pre-eclampsia.
Lancet, 1995, Vol. 345, p. 264-266.

[43] Mangan C.E., Borow L., Burtnett-rubin M.M., Egan V., Giuntoli R.L., Mikuta J.J.
Pregnancy outcome in 98 women exposed to diethylstilbestrol in utero, their mothers, and unexposed siblings.
Obstet Gynecol, 1982, Vol. 59, n° 3, p. 315-319.

[44] Michaels W.H., Thompson H.O., Schreiber F.R., Berman J.M., Ager J., Olson K. Ultrasound surveillance of the cervix during pregnancy in diethylstilbestrol-exposed offspring.
Obstet Gynecol, 1989, Vol. 73, p. 230-238.

[45] Aubriot F.X., Hamou J., Dubuisson J.B., Frydman R., Fernandez H.
L'hystéroplastie d'agrandissement : à propos des résultats.
Gynecol Obstet Fertil, 2001, Vol. 29, p. 888-893.

[46] Aubriot F.X., Dubuisson J.B., Chapron C.
L'hystéroplastie d'agrandissement.
e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2002, Vol. 1, n° 4, p. 40-44.

[47] Garbin O., Dellenbach P.
Métroplastie hystéroscopique d'agrandissement: un traitement des utérus DES et des hypoplasies utérines?
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1996, Vol. 25, p. 41-46.

[48] Garbin O., Ziane A., Castaigne V., Rongièrès C.
Les sections de cloisons et plasties d'agrandissement ont-elles réellement un impact obstétrical ?
Gynecol Obstet Fertil, 2006, Vol. 34, p. 813-818.

[49] Amour M.C., Mokdad A., Mayenga J.M., Belaïsch-Allart J.

Amélioration du pronostic obstétrical des femmes porteuses d'un utérus distilbène par une prise en charge adaptée.

Gynecol Obstet Fertil, 2004, Vol. 32, p. 942-949.

[50] Raynal P., Le Meaux J.P., Epelboin S., Tournaire M.

Technique de cerclage prophylactique précoce des cols hypoplasiques après exposition au DES in utero.

J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2005, Vol. 34, p. 572-580.

Livres

[51] Blanc B.

Les enfants du distilbène

Editions Arnette, Paris, 1991, 105 pages, p.1-24, p.51-80.

[52] Langman J.

Embryologie médicale, Editions Pradel, 7^{ème} édition française, 531 pages, p.340-347.

[53] Blanc B., Boubli L.

Gynécologie

Editions Pradel, 2^{ème} édition, Paris, 1993, 609 pages, p.77-79.

[54] Fernandez H., Chapron C., Pouly J.L.

Traité de gynécologie, Editions Flammarion, Paris, 2005, 571 pages, p.441-448.

Thèses-mémoires

[55] Billon A.

Le syndrome distilbène : conséquences sur la deuxième et la troisième génération.

Mémoire de l'école de sages-femmes, Bourg-en-Bresse, 2004, 46 pages.

[56] Castaigne V.

Pronostic obstétrical des patientes ayant une malformation utérine liée à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol. Place de l'hystéroplastie d'agrandissement.

Thèse, Académie de Paris, Université René Descartes, 2001, 63 pages.

Documents électroniques

[57] Ibarreta D., Swan S.H.

L'histoire du DES: conséquences à long terme de l'exposition prénatale.

Disponible sur : <http://www.ifen.fr/publications/precaution/chapitre08.pdf>

[58] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)
Evaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diéthylstilbestrol.

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hysteroplastie_rap.pdf

[59] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
Mise au point sur le diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®)
et le risque de complications génitales et obstétricales.
Disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/des/des1.htm>

RÉSUMÉ

L'administration du Distilbène®, médicament prescrit en France de 1948 à 1977 aux femmes enceintes et recommandé au départ pour ses vertus de médicament « miracle » est aujourd'hui reconnue comme l'événement tragique de ces dernières années. L'exposition in utero au DES se manifeste, en effet, par de multiples anomalies de l'appareil génital féminin à l'origine de complications sur deux phases fondamentales de la vie reproductive : la conception et la grossesse. L'hystéroplastie d'agrandissement, technique chirurgicale dont le but est de restaurer la taille et la forme de la cavité utérine, semble avoir toute sa place au sein de la prise en charge de ces femmes. Les grossesses obtenues après l'intervention restent néanmoins à risque. Or, celles survenant après plastie d'agrandissement sont-elles plus à risque de complications obstétricales que celles obtenues sans qu'il n'y ait eu d'intervention préalable ? Nous rapportons une étude de 54 femmes DES : 14 d'entre elles ont bénéficié de la plastie (groupe 1) contrairement aux 40 autres patientes (groupe 2). Les résultats observés en terme de fertilité et de pronostic obstétrical sont tout à fait prometteurs. Cependant, les effectifs de l'étude étant restreints et tous n'étant pas confirmés par les différentes publications de la littérature, nous ne pouvons pas conclure avec certitude. Afin d'approfondir ces recherches, il serait donc intéressant de réaliser des études de plus grande envergure.

MOTS-CLÉS

Diéthylstilbestrol, Malformation utérine, Hystéroplastie d'agrandissement. Grossesse.