



# RESUMES

**29 et 30 Septembre 2000**  
Institut Pasteur - 28, rue du Dr Roux - 75015 Paris

## PRESERVER LE CERVEAU FŒTAL

### Le diagnostic des anomalies et ses conséquences

DEPISTAGE ECHOGRAPHIQUE DES ANOMALIES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC)  
Laurent BIDAT - Poissy-Saint Germain

La mesure de la clarté nucale se réalise lors de la première échographie qui se situe maintenant aux environs de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et de ce fait, certains diagnostics d'anomalies du SNC deviennent maintenant possibles au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

HENARDI a montré que 50% des malformations, en général accessibles au diagnostic anténatal, pouvaient l'être dès le 1<sup>er</sup> trimestre. Parmi ces malformations, on retrouve celles qui concernent le SNC et qui viennent tout de suite après les anomalies des parties molles par ordre de fréquence. Nous devons donc apprendre à reconnaître les structures cérébrales dès le 1<sup>er</sup> trimestre.

Le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre permettent une étude plus fine et plus complète des structures cérébrales (corps calleux), en particulier en s'aidant de la voie vaginale lorsque le fœtus est en présentation céphalique. 1/3 des anomalies du SNC observées à cette période de la grossesse intéressent une dilatation du système ventriculaire.

La mesure des ventricules latéraux se fait au niveau des carrefours, elle est considérée comme normale si elle est inférieure à 10 mm, quel que soit le terme, comme limite entre 10 et 15 mm et comme franchement pathologique au-delà de 15 mm.

Les ventriculomégalies entre 10 et 15 mm sont un signe d'appel et doivent faire rechercher une anomalie du caryotype, une infection (CMV, Toxoplasmose), des malformations associées cérébrales (agénésie du corps calleux, lissencéphalie...) et extracérébrales (pouce en adduction chez les garçons..)

Un article rapporte que sur 234 ventriculomégalies "borderline", seuls 80 % des enfants étaient bien portants après la naissance.

Il semble exister une différence de pronostic au-delà de 12 mm.

APPORT DE L'IRM DANS LE BILAN DES MALFORMATIONS CEREBRALES FOETALES  
Pascale SONIGO - Hôpital NECKER

**Résumé :** L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été utilisée pour la première fois pour l'étude de la morphologie foetale il y a dix ans.

**Les principales indications de l'IRM sont :**

**1) sur signe d'appel échographique**

**2) plus rarement chez des fœtus à risque d'anomalie cérébrale** (ATCD familial, jumeau monozygote survivant, infection, rhabdomyomatose cardiaque).

Le protocole IRM comprend une **étude dans les trois plans de l'espace en séquences rapide T2 et T1.**

**Les séquences en T2 permettent une très bonne étude morphologique : les liquides sont en hypersignal ( blanc ), le cortex cérébral et les cellules de la zone germinative en hyposignal (noir ). Les processus de gyration seront donc très bien analysés sur ces séquences par le contraste entre le LCR Des espaces liquidiens péricérébraux et la surface cérébrale. Le terme idéal pour l'étude de la gyration est 32-34 SA .**

**Les séquences en T1 sont surtout utiles pour confirmer le caractère hémorragique récent d' une lésion ( hypersignal blanc T1 franc caractéristique ) ou dans la mise en évidence des lésions intracérébrale de la sclérose tubéreuse de bourneville (STB ) également en hypersignal T1.**

Une prémédication maternelle par ATARAX 25 mg peut être proposée en cas de claustrophobie maternelle mais actuellement grâce aux progrès techniques, la prémédication systématique est abandonnée .

**Le principal apport de l'IRM par rapport à l'échographie a été la mise en évidence d'anomalies de la gyration et de la migration neuronale** (hétérotopies, lissencéphalies, pachygyries, microgyries, schizencéphalies), des lésions cérébrales de **sclérose tubéreuse de Bourneville** et des **saignements récents.**

## QUEL BILAN BIOLOGIQUE DEVANT LA DECOUVERTE PRENATALE D'UNE LESION CEREBRALE ? J. ROUME - Paris

Les anomalies cérébrales du fœtus, surtout celles qui ne sont dépistables que tardivement, sont rarement pathognomoniques d'une affection précise à mécanisme physiopathologique facilement identifiable dès le stade d'exploration prénatale. Plus que le **diagnostic**, c'est le **pronostic**, c'est à dire le devenir psycho moteur de l'enfant attendu qui va guider la conduite de l'équipe pluridisciplinaire et le couple dans le choix de l'issue à donner à la grossesse.

En dehors des dilatations ventriculaires modérées, strictement isolées et stables ou encore des kystes arachnoïdiens ou des anomalies bénignes de la fosse postérieure, telles qu'un kyste ou une méga citerne, ou encore des rares lipomes du corps calleux, le pronostic des anomalies cérébrales fœtales, dans leur ensemble, est assez péjoratif et l'issue de grossesse choisie en pratique est bien souvent celle d'une interruption médicalisée.

C'est dire **la nécessité de se donner tous les moyens biologiques du diagnostic étiologique dès la période prénatale** et bien souvent dans un contexte de semi-urgence en raison du caractère très tardif du dépistage. Il ne sera en effet plus possible de «revenir » sur le versant fœtal du bilan biologique après les données fournies par la corrélation de l'imagerie prénatale et de l'étude neuropathologique.

Ce bilan doit pouvoir nous aider à comprendre le mécanisme physiopathologique de l'anomalie cérébrale dépistée et en particulier nous dire si ce dernier relève d'une pathologie environnementale, acquise in utero ou d'une pathologie génétiquement programmée.

Ce bilan biologique prénatal à versant maternel et fœtal comprend un certain nombre d'éléments obligatoires, d'indication commune à toutes les anomalies cérébrales rencontrées ;

### - le caryotype foetal,

- un **dosage d'alpha foetoprotéine et une électrophorèse des cholinestérases** si le doute persiste, devant une dilatation ventriculaire et/ou une anomalie d'Arnold Chiari, sur l'existence d'un spina bifida aperta non vu malgré une échographie de bonne qualité,

- **le bilan viral** : **TO**xoplasmose, Rubéole, **Cytomégalovirus** et **Herpès virus «TORCH»**. La recherche d'une **foetopathie à CMV** doit être systématique tant la présentation des anomalies cérébrales qu'elle peut entraîner est protéiforme.

Certaines recherches seront parfois orientées par l'imagerie prénatale (échographie couplée à un examen Doppler et résonance magnétique nucléaire) lorsque celle-ci évoque par exemple un mécanisme anoxo-ischémique :

- Une thrombopénie maternelle, une **thrombopénie fœtale**, un typage plaquettaire des parents. La recherche d'anticorps anti-plaquettes maternels à la recherche d'un accident **d'alloimmunisation plaquettaire**, liée dans 65 à 80% des cas, chez les caucasiens, à l'immunisation contre l'antigène plaquettaire HPA - 1a (anti PLA1) pourra être réalisé rétrospectivement.

La récurrence élevée des thrombopénies allo-immunes (88% environ) rend ce bilan biologique prénatal et postnatal, indispensable afin d'organiser au mieux la stratégie de surveillance des grossesses ultérieures.

- **Une maladie auto – immune** de la série lupique ainsi **qu'une thrombophilie maternelle** est également à suspecter devant des lésions cérébrales d'origine hypoxique – ischémique. Ce bilan maternel sera effectué à distance de la grossesse après le bilan lésionnel post natal.

Le reste du bilan biologique fœtal, biochimique ou moléculaire nécessaire par exemple à la confirmation d'affections génétiques suspectées sur les données de l'imagerie prénatale et celle de l'examen foetopathologique et neuropathologique doit pouvoir être obtenu **a posteriori** grâce à **la congélation de cultures de cellules fœtales** recueillies au moment de l'amniocentèse et à la constitution d'une tissuethèque fœtale à visée d'extraction d'ADN .

En effet, ces études moléculaires ou biochimiques très ciblées, de réalisation coûteuse sur un plan humain et financier ne saurait être engagées dès la phase prénatale en raison du caractère en règle peu pathognomonique des lésions cérébrales au stade fœtal.

Ne pas se donner les moyens ultérieurs du diagnostic étiologique en oubliant de conserver des cellules fœtales et de l'ADN dans ces affections léthales et pour certaines d'entre elles à risque de récurrence élevé, est, à notre sens, un manquement sérieux à une bonne pratique de la médecine fœtale.

L'AIDE DES NEUROPEDIATRES  
Marie-Laure MOUTARD, Hôpital saint Vincent de Paul, Paris

Parmi les malformations cérébrales dépistées avant la naissance, certaines sont de particulière gravité, incompatibles avec une survie prolongée ou responsables de lourd handicap. Il y a pour les médecins et soignants impliqués une attitude consensuelle quant à l'information à donner au couple ; l'anencéphalie, la lissencéphalie font partie de ces affections.

A l'inverse, d'autres anomalies cérébrales ont fait – expérience et recul aidant – la preuve de leur bénignité : sont classés dans cette catégorie les dilatations ventriculaires modérées, certains kystes arachnoïdiens, les méningocèles. Le neuropédiatre peut intervenir, à la demande de l'équipe obstétricale, pour informer et organiser le suivi.

Le cas le plus difficile est représenté par les anomalies pour lesquelles le pronostic reste incertain comme les agénésies calleuses, les anomalies vermiennes, certaines dilatations ventriculaires pour n'en citer que quelques-unes. Le neuropédiatre est ici particulièrement impliqué, d'une part par son expérience concernant ces pathologies, visant à établir des groupes homogènes de patients, en préciser ainsi le pronostic et favoriser la recherche génétique. L'autre versant est la prise en charge des enfants nés après un diagnostic prénatal d'anomalie cérébrale et décision des parents de poursuivre la grossesse : le suivi régulier permet de mettre en place le cas échéant les aides les mieux appropriés pour optimiser le développement.

## L'APPORT DE L'EXAMEN FŒTOPATHOLOGIQUE

Anne-Lise DELEZOIDE - Service de Biologie du Développement- Hôpital Robert Debré – Paris

L'objectif principal de l'examen fœtopathologique après Interruption Médicale de Grossesse (IMG) pour anomalie cérébrale, est d'établir le diagnostic de la pathologie fœtale : 1) préciser l'anatomie macroscopique et microscopique de la malformation détectée en anténatal; 2) décrire les anomalies cérébrales éventuellement associées 3) effectuer un bilan exhaustif des autres malformations et/ou lésions du fœtus et de son placenta . Cet examen est indispensable au conseil génétique, et, avec lui, seul garant d'une prise en charge adaptée des grossesses ultérieures du couple.

Le bilan fœtopathologique est particulièrement contributif dans le cadre des anomalies cérébrales : la sémiologie anténatale ne correspond le plus souvent qu'à des symptômes non spécifiques (microcéphalie, dilatation ventriculaire, holoprosencéphalie...), recouvrant des pathologies d'étiologies très diverses, que seuls des examens complémentaires (biologie, virologie, histologie) peuvent discriminer. De plus, les malformations de l'encéphale sont souvent détectées précocement, ou au contraire ne se manifestent que tardivement, et leur caractère péjoratif amène rapidement à une indication d'IMG ; à une époque de la grossesse où une analyse échographique fine est techniquement limitée, et sans grand intérêt pour la décision obstétricale, renforçant l'importance du bilan post-natal.

L'analyse par le fœtopathologiste des cerveaux malformés ayant fait l'objet d'explorations morphologiques poussées en anténatal permet en outre des confrontations imagerie-anatomie, indispensables à l'auto-formation et à l'auto-évaluation des médecins et de leurs techniques, et par là, aux progrès de la médecine fœtale.

### **Surveiller les grossesses à risque de lésions cérébrales**

#### MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE (MAP) ET INFLAMMATION : CONSEQUENCES PRATIQUES

Véronique ZUPAN, service de Néonatalogie, hôpital Antoine Béclère, 92141 Clamart cedex

Les phénomènes infectieux et inflammatoires jouent un rôle très important dans les ruptures prématurées des membranes (RPM) et les déclenchements prématurés du travail. Les causes infectieuses de MAP sont largement prédominantes avant 30 semaines. Dans le cas des RPM, l'infection amniochoriale peut être la cause de la rupture mais aussi sa conséquence. Les colonisations vaginales anormales (notamment à mycoplasme) pourraient faire le lit des RPM et des MAP.

Ces mêmes phénomènes infectieux et inflammatoires sont impliqués dans la survenue de lésions cérébrales notamment chez les grands prématurés (des données récentes montrent que les paralysies cérébrales de l'enfant à terme sont aussi corrélées à des phénomènes inflammatoires périnataux). Il existe schématiquement 2 situations responsables de 2 types de lésions fort distinctes :

- la chorioamniotite avec infection fœtale aiguë responsable d'une détresse vitale fœtale et néonatale : le risque est celui d'une hémorragie intraventriculaire voire d'un infarctus hémorragique périventriculaire ; il est corrélé aux troubles hémodynamiques et concerne surtout (mais non exclusivement) les extrêmes prématurés.

- la chorioamniotite avec ou sans infection fœtale mais sans détresse vitale immédiate (signes inflammatoires biologiques plus que signes infectieux) : le risque est celui d'une leucomalacie périventriculaire et concerne spécifiquement les prématurés de moins de 32 semaines.

Le diagnostic des phénomènes infectieux et inflammatoires in utero reste difficile. Les signes classiques de chorioamniotite sont souvent trop tardifs. Parmi les divers marqueurs biologiques proposés pour la surveillance des MAP et RPM, la CRP reste sans doute l'un des plus utiles en pratique quotidienne.

En quelques années, la modification des prises en charge obstétricales a considérablement amélioré le pronostic cérébral des prématurés nés dans un contexte de MAP ou RPM : transferts in utero, antibiothérapie systématique en phase aiguë, suivi biologique et bactériologique, corticothérapie anténatale, utilisation mesurée des tocolytiques. La voie d'accouchement la plus adaptée reste discutée.

Le traitement des vaginoses bactériennes a potentiellement un intérêt prophylactique vis-à-vis des MAP mais les résultats des essais thérapeutiques sur ce sujet sont assez contradictoires.



## LA PATHOLOGIE CEREBRALE DU JUMENT SURVIVANT

C. VAYSSIERE - Strasbourg

La fréquence de la mort in utero d'un jumeau est comprise entre 2 et 7% (2,2% selon Rydhström sur 15 066 gémeaux). Ce risque semble multiplié par 3 par rapport à une grossesse unique et semble 3 fois plus fréquent en cas de grossesse monochoriale qu'en cas de grossesse bichoriale. Le risque de lésion viscérale du survivant est de 20 à 30% en cas de grossesse monochoriale. Près de 50% des enfants survivants vont avoir une mauvaise issue : mortalité néonatale ou lésions viscérales séquellaires (Van Heteren 98). Le risque de "cerebral palsy" du survivant est d'environ 10% [4-20] en cas de décès d'un jumeau ce qui correspond à une augmentation d'un facteur 4 par rapport à un jumeau issu d'une grossesse sans MFIU (Pharoah 96). Actuellement existe un débat concernant la responsabilité du jumeau évanescent (« vanishing twin ») dans la survenue potentielle d'une « cerebral palsy » (Pharoah 97). Des lésions cérébrales du survivant peuvent se voir pour des décès survenant dès le début du 2<sup>ème</sup> trimestre.

Deux mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer les lésions cérébrales après MFIU sur grossesse monochoriale : des embols de substances thromboplastine-like chez le survivant et un ou des chocs hypovolémiques à répétition. Ce deuxième mécanisme semble le plus probable et facilité par la présence d'une anastomose artério-artérielle ou veino-veineuse : la chute de pression importante dans le lit vasculaire du fœtus mort est suivie par le passage brutal de sang du survivant vers le mort via une anastomose superficielle. Sur le plan morphologique, les lésions retrouvées correspondent à des lésions hypoxo-ischémiques. Elles regroupent l'infarctus dû à une occlusion artérielle et la leucomalacie (LMPV). Ces 2 types de lésions peuvent évoluer vers la porencéphalie, l'encéphalopathie multikystique avec hydrocéphalie et la microcéphalie; la forme extrême est l'hydranencephalie. Le type de lésion dépend aussi du terme de survenue du décès avec une majorité de LMPV en cas de décès en fin de grossesse. A la question : doit-on faire une césarienne dès le décès constaté pour éviter les lésions cérébrales du survivant, la plupart des auteurs répondent non car les lésions éventuelles sont alors déjà en voie de constitution (D'Alton). La surveillance échographique du cerveau du survivant doit être régulière et une IRM fœtale à 3 semaines de la mort fœtale du jumeau est recommandée; les lésions sont visibles 10 à 20 jours après l'accident. En postnatal, on distingue 3 modes de présentation distinctes: l'encéphalopathie sévère avec crises convulsives, les crises convulsives associées à des troubles profonds du développement dans les 6 premiers mois et les crises convulsives isolées se présentant dans l'enfance.

## INSUFFISANCE PLACENTAIRE , ANOXIE CEREBRALE , DOPPLER CEREBRAL ET VEINEUX

Evelyne CYNOBER - Paris

Le fœtus réagit à l'hypoxie en modifiant son rythme cardiaque (apprécié sur les modifications de la variabilité et de la réactivité sur l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal ), sa pression artérielle (l'hypoxie peut entraîner une élévation brutale de la pression artérielle impossible à mesurer actuellement in utero) et la répartition des flux vasculaires. C'est cette dernière adaptation que nous cherchons à appréhender par l'exploration vélocimétrique de la circulation cérébrale. L'hypoxie chronique va entraîner une augmentation de la part du débit cardiaque destinées aux territoires privilégiés : le cerveau, les artères coronaires et les surrénales. Les débits s'adaptent à l'hypoxie, mais sur un sang dont la saturation en oxygène s'est dégradée. Dans les grossesses normales, le système vasculaire cérébral, à haute résistance, se traduit sur le plan vélocimétrique par une composante diastolique très faible augmentant au cours de la grossesse de façon modérée. En cas de souffrance fœtale avec hypoxie, le débit sanguin cérébral est conservé grâce à une vasodilatation locale et donc une diminution de la résistance vasculaire. La traduction vélocimétrique en est une augmentation de la vitesse résiduelle circulatoire en diastole. Les perturbations vélocimétriques cérébrales sont à la fois le témoin de la capacité du fœtus à s'adapter à une hypoxie et/ou une acidose mais aussi une preuve de la nécessité pour le fœtus de mettre en œuvre ces mécanismes de compensation (effet d'épargne cérébral : « Brain sparing effect » ou redistribution vasculaire). Quand il survient une hypoxie sévère, des anomalies métaboliques ou un œdème cérébral, ces mécanismes de compensation peuvent se trouver dépassés, se traduisant par une disparition de la vasodilatation cérébrale (soit un apparent retour à la « normale ») et un arrêt de la redistribution vasculaire. Cette situation signe donc vraisemblablement une évolution extrêmement péjorative de la souffrance fœtale chronique. Ces modifications ne peuvent s'identifier que par des mesures répétées et fréquentes de la vélocimétrie cérébrale fœtale.

Les altérations de la vélocimétrie veineuse semblent être plus en relation avec l'imminence d'une menace fœtale que les modifications du flux artériel lesquelles peuvent survenir assez tôt au cours de la détérioration des fonctions placentaires. L'hypoxie chronique est responsable d'une augmentation maximale du flux cardiaque. Aussi longtemps que le fœtus est capable de redistribution, l'oxygénation préférentielle du myocarde retarde le développement de la défaillance cardiaque droite malgré une augmentation de la post-charge. Si le Doppler artériel est pathologique, que la redistribution artérielle est présente et que les flux veineux sont normaux, la majorité de ces fœtus ont un RCF et un profil biophysique normaux. Des changements progressifs des Doppler veineux peuvent indiquer une défaillance des mécanismes de compensations et annoncer le développement d'une défaillance cardiaque droite due à une hypoxie myocardique. Des Doppler veineux normaux pourraient permettre la poursuite de la grossesse pour gagner en maturité et éviter la morbidité due à la prématurité induite. En revanche, des Doppler veineux anormaux semblent indiquer une détérioration de l'état fœtal et une imminence de l'asphyxie. Les anomalies du RCF pourraient être anticipées de quelques jours et l'extraction envisagée sur la base d'une détérioration du Doppler veineux.

## GROSSESSES A RISQUE DE LESIONS CEREBRALES FOETALES :

### P.T.I., ALLO-IMMUNISATION PLAQUETTAIRE

François AUDIBERT, Hôpital Antoine Béchère, Clamart

La présence d'une thrombopénie fœtale expose le fœtus ou le nouveau-né à la survenue d'une hémorragie cérébrale, soit in utero, soit lors de l'accouchement. Toute la difficulté consiste à reconnaître les situations à risque de thrombopénie fœtale, dans la mesure où le taux de plaquettes fœtales ne peut être déterminé avec certitude que par le prélèvement de sang fœtal (PSF), dont le risque iatrogène est élevé dans cette situation. Deux situations bien différentes doivent être envisagées :

#### 1/ Devant une thrombopénie maternelle

-La cause la plus fréquente est la thrombopénie dite "gestationnelle", présente dans 9 à 10% des grossesses, mais qui reste un diagnostic d'élimination. Il s'agit d'une thrombopénie modérée ( $>80000$  plaquettes/mm<sup>3</sup>), d'installation progressive. Elle ne s'accompagne jamais de thrombopénie fœtale.

-Les thrombopénies non immunologiques (HELLP syndrome, CIVD, infection à VIH...) seront évoquées selon le contexte. Sauf exception, elles ne s'accompagnent pas de thrombopénie fœtale.

-Les thrombopénies **auto-immunes** sont liées à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes, susceptibles de traverser le placenta et d'induire une thrombopénie fœtale dans 5 à 15% des cas. Le diagnostic est fait par la recherche d'anticorps antiplaquettes fixés ou circulants (MAIPA-test direct ou indirect). Il n'y a pas de corrélation entre le taux maternel de plaquettes ou d'anticorps et le taux de plaquettes fœtal. La réalisation d'une PSF pour décider d'une césarienne (si taux  $<50000$ ) est très controversée. Les facteurs clairement associés au risque de thrombopénie fœtale sont : antécédent d'enfant né thrombopénique, antécédent de splénectomie pour PTI.

#### 2/ L'allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale

Il s'agit de l'équivalent de l'allo-immunisation érythrocytaire, mais pour le système antigénique plaquettaire (HPA). La fréquence est de 1 pour 1000 à 2000 naissances. La mère n'est pas thrombopénique, mais le risque de thrombopénie fœtale sévère est très élevé, et augmente à chaque nouvelle grossesse (risque de récurrence de 85 à 90% dans le système HPA-1a). Le diagnostic est le plus souvent fait après la naissance d'un enfant thrombopénique, ou après enquête familiale, et confirmé par le phénotypage plaquettaire (mère HPA1 négative, avec présence d'anticorps anti-HPA-1a). Des accidents hémorragiques fœtaux ont été décrits dès 20 SA, et on conseille le repos et une surveillance échographique régulière. La réalisation d'une PSF est vivement conseillée mais sa date de réalisation est discutée : au minimum, au 8<sup>e</sup> mois pour décider de la voie d'accouchement, voire dès 24-28 SA pour rechercher une atteinte précoce et sévère. Le traitement maternel par immunoglobulines IV ( $\pm$ corticoïdes) permet dans certains cas une amélioration des plaquettes fœtales mais l'efficacité est inconstante. Le dépistage systématique des patientes à risque est à l'étude mais actuellement très coûteux.

## CROISSANCE ET DEVELOPPEMENT DU CERVEAU FOETAL :

### EFFET INDESIRABLE DES GLUCOCORTICOÏDES

Thierry LACAZE-MASMONTEIL, Réanimation Néonatale, Hôpital Antoine-Béchère, Clamart

Trente ans après le premier essai contrôlé et randomisé, personne ne conteste les conséquences bénéfiques sur la mortalité et la morbidité néonatales liées à l'administration d'un glucocorticoïde (GC) fluoré sur une courte période aux patientes en menace d'accouchement prématuré. Ce bénéfice est la traduction clinique des effets pléiotropes très puissants des GC sur la différenciation cellulaire d'un organisme en développement. En contrepartie, les GC interfèrent avec le cycle et la multiplication cellulaires, freine la croissance tissulaire et sont des inducteurs reconnus de la mort cellulaire programmée (apoptose).

Dans différents modèles animaux, il est maintenant démontré que, comparée à l'absence de traitement ou à une administration unique, l'administration itérative de doses pharmacologiques – c'est à dire équivalentes à celles établies pour les indications de maturation fœtale - d'un GC fluoré à la femelle gestante est associée à une réduction prolongée et dans certains cas définitive de la croissance de différents organes dont notamment les poumons et le cerveau. Outre ces effets quantitatifs dépendant de la quantité cumulée de GC administrés et dont l'extrapolation aux primates reste à démontrer, l'exposition aux GC exerce un effet important sur la maturation structurale, biochimique et hormonale du cerveau. Ces effets sur la maturation cérébrale ont dans différents modèles animaux des conséquences ultérieures négatives sur le comportement, les acquisitions et les performances, qui pour certaines ne s'extériorisent qu'à l'âge adulte.

Les rares études comportant un suivi à long terme (incluant maintenant l'âge adulte) des patients exposés durant la vie fœtale à une cure unique de GC ne rapportent pas de différence dans les aptitudes et les performances motrices et cognitives. Les conséquences à long terme sur les performances neuromotrices, cognitives et sur le comportement des patients exposés à de multiples cures sont en revanche aujourd'hui totalement inconnues. Les essais contrôlés et randomisés actuellement menés n'apporteront des éléments de réponse que dans quelques années. Même si elle diffère par plusieurs aspects, la corticothérapie post natale par dexaméthasone, prescrite pour accélérer le sevrage du respirateur chez le grand prématuré présentant une dysplasie bronchopulmonaire, est reconnue aujourd'hui comme une variable périnatale indépendante fortement associée à la survenue ultérieure d'un handicap neuromoteur ou cognitif. Sans remettre en question

le bien fondé de la corticothérapie anténatale sur la base d'une cure unique, le recours à la répétition des cures, répétition dont le bénéfice en termes de mortalité et de morbidité n'est pas démontré, doit tenir compte de ces inquiétudes.

### L'accouchement

#### LA SOUFFRANCE FOETALE AIGUE DANS LES GROSSESSES A RISQUE D. CABROL ; E. PANNIER-METZGER - Maternité Port Royal

L'identification de la "souffrance foetale aigüe" ne varie guère entre grossesse à "haut risque" et grossesse à "bas risque".

Ce qui différencie l'une de l'autre ces deux situations c'est l'ampleur de la tolérance foetale et par conséquent la durée pendant laquelle l'accoucheur pourra se permettre d'attendre une avancée suffisante du travail conduisant à un accouchement par les voies naturelles.

Ces situations dites à risque sont présentées dans le tableau suivant :

		Facteurs de risque gestationnel	
Facteurs de risque obstétrical			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disproportion céphalo-pelvienne</li> <li>• Césarienne antérieure</li> <li>• Présentation du siège</li> <li>• Placenta praevia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grossesse multiple</li> <li>• Pré-Eclampsie</li> <li>• Retard de croissance intra-utérin</li> <li>• Infection materno-foetale</li> <li>• Dépassement du terme</li> <li>• Hématome rétro-placentaire</li> <li>• Prématurité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traumatisme maternel</li> <li>• Usage de cocaïne</li> <li>• Intoxication à l'oxyde de carbone</li> <li>• Thrombocytopénie</li> <li>• Nœud du cordon</li> <li>• Hypotension maternelle</li> <li>• Diabète</li> </ul>	

#### **Identification des facteurs obstétricaux responsables d' une lésion cérébrale foetale.**

Certains des facteurs obstétricaux qui peuvent être responsables d'une atteinte cérébrale foetale peuvent apparaître à n'importe quel moment pendant le travail. En général, il s'agit de pathologies concernant le cordon ombilical (prolapsus, circulaire ou cordon court) qui nécessitent une extraction foetale d'urgence. D'autres facteurs peuvent apparaître pendant la première partie du travail, tels qu'une disproportion céphalo-pelvienne non suspectée, une dystocie dynamique ou une hypotension maternelle : ils imposent un diagnostic précis et une décision appropriée. La conduite au cours de la période de dilatation dans de tels cas exige, de l'obstétricien, prudence et expérience dans le maniement d'ocytociques ou indication de l'analgésie péridurale.

D'autres facteurs n'apparaissent qu'au cours de la phase expulsive et ils peuvent, eux aussi, être responsables de lésions du système nerveux central foetal. Une expulsion prolongée peut être liée à une contractibilité utérine insuffisante ou à des problèmes mécaniques tels qu' un rétrécissement du détroit moyen, une dystocie des parties molles, une macrosomie foetale, ou une présentation occipito-postérieure. Certains de ces problèmes mécaniques peuvent rendre difficile l'application de forceps, ajoutant ainsi un traumatisme mécanique (fracture du crâne, hémorragie sous-durale) au stress foetal préexistant.

Il faudra faciliter, dans la mesure du possible, la descente et la rotation de la tête foetale au moment approprié. Il ne faudra pas attendre trop longtemps à dilatation complète si le foetus ne tolère pas les contractions. Il ne faudra pas hésiter à tourner la tête foetale par rotation manuelle. Il faudra éviter dans la mesure du possible une bosse séro-sanguine témoin d'une pression excessive exercée sur la tête et qui empêchera secondairement la rotation spontanée. Il faudra protéger la tête foetale de la pression des parties molles en pratiquant une large épisiotomie lorsque le canal vaginal est étroit, ou en appliquant un forceps pour raccourcir l' expulsion en cas de mauvaise tolérance du foetus ou lorsque la phase expulsive se prolonge.

L'application de forceps doit se faire lorsque la tête foetale est profondément engagée et qu'elle a au préalable tourné ou été tournée manuellement en position occipito-antérieure. La descente de la tête foetale peut être facilitée par une pression fundique modérée bien que cette technique ait été critiquée par certains.

## Identification de la souffrance foetale aigüe

L'emploi presque universel du monitoring du rythme cardiaque foetal a fait augmenter le taux de césariennes mais il n' a pas été possible de prouver de façon irréfutable que l' un ou l' autre fasse décroître la fréquence des lésions cérébrales foetales. Il n'en reste pas moins que le monitoring du rythme cardiaque foetal s'est montré efficace dans la population de femmes enceintes à haut risque pour qui cette méthode était originellement destinée et qu'il a amélioré nos possibilités de diagnostic de la souffrance foetale aigüe. Cependant, il est dangereux de se fier à l'idée que tous les facteurs de risque peuvent être identifiés avant le travail, car des complications peuvent survenir à la suite d'une grossesse normale ou pendant un travail normal. La seule présence d'aspects anormaux du rythme cardiaque foetal ne suffira pas à indiquer systématiquement une césarienne. Bien que la mesure du pH semble apporter des informations précieuses sur la tolérance foetale, lorsque les anomalies du rythme cardiaque foetal sont associées à des anomalies dynamiques et/ou mécaniques du travail, il semble qu' elles ne soient guère utiles si les anomalies du rythme sont isolées.

Le maintien du débit sanguin cérébral foetal est le souci principal, et une part de la recherche actuelle s'intéresse à l'analyse du débit sanguin cérébral foetal pendant le travail à l'aide des techniques de vélocimétrie Doppler et de spectroscopie infrarouge, de même qu'on s'intéresse à la mesure en continu de la Sp O2 foetale. Il est évident que tout progrès technologique accompli pour une détection correcte des premiers signes de souffrance augmenterait nettement la précision de nos indications d' extraction au cours du travail et diminuerait d'autant le taux de césarienne. En d'autres termes, c'est dire que trop de césariennes sont effectuées actuellement du fait d' un diagnostic erroné de souffrance foetale.

## PLACE DE L'ANOXIE PER-PARTUM DANS LES HANDICAPS DE L'ENFANT François GOFFINET, maternité Port-Royal, Hôpital Cochin Saint-Vincent-de-Paul.

### Surveillance du travail et handicaps chez l'enfant en France

Au début des années 70, il était admis qu'une des manières pour diminuer la prévalence des handicaps et particulièrement des infirmité motrice cérébrale (IMC) était de diminuer les asphyxies au cours de l'accouchement ou dans la période néonatale précoce ; plusieurs auteurs estimaient en effet que 30 à 50 % des IMC étaient d'origine anoxique périnatale. Les efforts ont donc été concentrés d'une part sur les techniques de surveillance de la souffrance foetale (SF) pendant le travail (RCF, pH in utero, oxymétrie récemment etc) avec en corollaire une augmentation des césariennes et d'autre part sur l'amélioration de la prise en charge néonatale (techniques de réanimation néonatale, transferts in utero etc ). Malgré une augmentation énorme de moyens, la fréquence de l'IMC n'a pas diminué dans les pays développés et en particulier en France.

### Association asphyxie périnatale et IMC chez les enfants nés à terme

Il existe un lien fort entre asphyxie périnatale et IMC même si comme toujours, les indicateurs choisis pour caractériser une souffrance foetale sont loin d'être parfaits. Les indicateurs associés à l'IMC (nombreux faux-positifs et faux-négatifs) sont un score d'Apgar bas à 5 ou 10 mn (< 5 souvent), un pH artériel ombilical bas à la naissance (< 7,00 souvent), un transfert en réanimation néonatale, une d'encéphalopathie néonatale etc. **Au total, on peut estimer que lorsque ces critères de SF sont choisis, le risque de survenue d'une IMC est multiplié par de 2 à 3.**

### Part de l'asphyxie per-partum dans les handicaps - Implications pratiques

On peut estimer que si l'origine périnatale des IMC est présumée dans 60 à 80 % des cas, l'asphyxie per-partum est plus rarement en cause. Dans les études cas-témoins bien menées, il semble qu'environ 10 % seulement de l'ensemble des IMC sont dus à l'asphyxie périnatale et que cette proportion serait de 20 % pour les enfants nés à terme. Cependant, il ne faut pas confondre la part de la SF dans l'ensemble des IMC et la responsabilité de la SF en cas d'IMC et de SF. A partir des données de Gaffney et al, on peut estimer l'excès de risque du à la SF; on constate qu'en cas de SF et d'IMC, la **probabilité** que la SF soit responsable de l'IMC est de 2/3. En revanche, le pourcentage d'IMC du à la SF dans l'ensemble de la population n'est que de 6 %. Ainsi, l'action des obstétriciens pour diminuer le risque d'IMC dans la population ne se limite pas à la prise en charge de la SF pendant le travail. D'autres facteurs de risque sont dans son "champ d'action" comme les grossesses multiples, la prématurité, la rupture prématurée des membranes, le RCIU, les malformations congénitales, la chorioamniotite ou encore l'hématome rétroplacentaire. Par exemple, la prématurité est un facteur de risque plus important avec un pourcentage de risque attribuable de 28 % dans l'étude de Newcastle.



## Le nouveau-né

### LA PROTECTION DU CERVEAU PERINATAL : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES ET POSSIBILITES THERAPEUTIQUES ACTUELLES

Stéphane MARRET, CHU de Rouen

La prévention et le traitement curatif des anomalies cérébrales constituées en période périnatale aux alentours de l'accouchement pourraient progresser dans un avenir proche. Ces lésions acquises, associées aux séquelles neuro-psychiques de l'enfant, ont une topographie variable **fonction du stade de développement cérébral** auquel elles apparaissent. Ainsi chez le grand prématuré, la substance blanche est très vulnérable et on observe une maladie de la substance blanche, alors que chez le nouveau-né à terme, c' est la substance grise corticale et les noyaux gris qui sont les plus sensibles. Ces lésions cérébrales sont la conséquence de l'action conjuguée de plusieurs facteurs associant une **agression exogène** (hypoxie-ischémie et/ou phénomène inflammatoire ou infectieux) à des **anomalies des mécanismes endogènes protecteurs** (secrétion thyroïdienne...) du développement. **Les mécanismes neurobiologiques** aboutissant à la mort des cellules neurales font intervenir la production des radicaux libres, la libération des cytokines proinflammatoires et l'excès de glutamate extra-cellulaire (principal neurotransmetteur excitateur), déclenchant une cascade excitotoxique. Les effets de ces toxines sont renforcés par des carences associées en facteurs neurotrophiques, en vitamines, en acides gras polyinsaturés ou en hormones. **Chez le grand prématuré**, quelques traitements peuvent être proposés: corticothérapie antenatale qui a des effets bénéfiques sur la survenue des hémorragies intraventriculaires /intra-parenchymateuses (HIV) et des leucomalaciques; indométhacine, en post-natal, pour prévenir la survenue d'une HIV sévère; voire traitement précoce par de la thyroxine des prématurés de moins 27 semaines. Une méta-analyse récente évaluant l'intérêt de l' administration d' antibiotiques à la mère en cas de rupture prématurée des membranes montre seulement une tendance à la réduction des anomalies cérébrales chez l'enfant. De **nouvelles cibles pharmacologiques** seront peut-être proposées : molécules anti-cytokines (tétracyclines de seconde génération, antagonistes des récepteurs pour certaines cytokines); anti-oxydants exogènes enzymatiques (superoxyde dismutase recombinante) ou non (vitamine E, sélénium, cystéine) et diminution des métabolites réactifs de l'oxygène (inhibiteur de la xanthine-oxydase, de la NO-synthase, 21-aminostéroïdes); blocage du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate par des antagonistes compétitifs (kétamine) ou non compétitifs (acide kynurénique); et sulfate de magnésium (seule molécule aujourd' hui utilisable en pathologie humaine). **Chez le nouveau-né à terme**, il est difficile d'envisager **des traitements neuroprotecteurs** du fait de l'ignorance du moment de l'initiation de la cascade délétère aboutissant à la lésion cérébrale et de la mauvaise spécificité des marqueurs du stress fœtal. **Le phénobarbital** (Gardéнал\*)a un effet neuroprotecteur potentiel attribué à une diminution du métabolisme énergétique cérébral. Une étude clinique récente semble lui donner un regain d'intérêt. **L'hypothermie cérébrale** permet de diminuer de 25 à 80 % l'extension des lésions cérébrales après une hypoxo-ischémie chez l'animal. Son effet protecteur serait lié à une diminution de la libération d'acides aminés excitateurs, une diminution de la synthèse d'oxyde nitrique et une diminution de la consommation énergétique cérébrale. Débutée après l'apparition des convulsions, elle n'a plus d'effet protecteur. Un essai européen est en cours pour démontrer son efficacité chez l' humain.

**LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE GESTATIONNEL EST-ELLE EFFICACE ?**

**PRISE EN CHARGE DIABETOLOGIQUE**

Lise DURANTEAU

Hopital Saint-Vincent de Paul. 74-82 Avenue Denfert Rochereau, 75674 Paris cedex 14

Le diabète gestationnel (DG) est un trouble de la tolérance glucidique survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, et regroupe des affections de gravité variable selon le niveau glycémique. Dans les populations européennes, la prévalence du diabète gestationnel est de l'ordre de 3 à 6% de toutes les grossesses.

Le DG est associé à un ensemble de complications ou pathologies tant chez la mère que chez l'enfant, à court et à long terme en particulier HTA gravidique chez la mère, macrosomie et complications métaboliques néonatales chez le nouveau-né. D'autre part, les femmes ayant eu un DG développent fréquemment un diabète de type 2.

Il apparaît clairement un continuum associant la glycémie et certaines des complications du DG. En fonction des études, on peut définir qu'au delà d'une glycémie moyenne de 1.05g/l (5.8 mmol/l) la prévalence de certaines complications dont la macrosomie, augmente. Néanmoins, il n'y a pas de consensus sur le niveau glycémique à obtenir. Nos objectifs glycémiques sont de 0.95 g/l (5.3 mmol/l) à jeûn et de 1.20 g/l (6.7 mmol/l) en post-prandial, 2 heures après le repas. La surveillance du contrôle glycémique repose sur l'autosurveillance glycémique quotidienne qui permet de juger de l'efficacité du traitement, de détecter précocement l'indication de l'insulinothérapie et d'en adapter les doses.

Les moyens thérapeutiques associent le traitement nutritionnel par une prescription diététique individualisée après enquête alimentaire, tenant compte du poids pré-gestationnel et de la prise de poids. Le maintien de l'activité physique habituelle est souhaitable du fait de l'effet de réduction de l'insulino-résistance. L'insulinothérapie sera être instaurée lorsque les objectifs glycémiques n'ont pu être obtenu avec le régime.

Les effets de ce traitement sur la morbidité materno-fœtale restent à démontrer.

**PRISE EN CHARGE OBSTETRICALE DU DIABETE GESTATIONNEL**

J Lepercq. Hôpital Cochin Saint Vincent de Paul, Paris.

- La surveillance prénatale dépendra des antécédents obstétricaux, des chiffres de glycémie avant et sous traitement, d'une obésité associée et de la survenue éventuelle d'une hypertension artérielle gravidique. La présence d'une glycémie à jeun supérieure à 1.05 g/l (5.8 mmol/l) serait associée à une augmentation du risque de mort fœtale in utero durant les deux derniers mois de la grossesse et justifie la surveillance ambulatoire du rythme cardiaque fœtal. Il existe un continuum entre le degré d'hyperglycémie maternelle et le risque de macrosomie.
- En l'absence de complications justifiant une hospitalisation (menace d'accouchement prématuré, prééclampsie), une extraction prématurée n'est pas indiquée.
- La date et la voie d'accouchement dépendent de l'équilibre glycémique et de la suspicion de macrosomie fœtale. Il n'y a pas lieu d'intervenir si les objectifs glycémiques sont atteints avec le régime seul et le fœtus eutrophique. Dans les autres cas, et en l'absence de complication, l'accouchement sera envisagé à 38 semaines d'aménorrhée révolues.
  - Si l'estimation pondérale échographique est inférieure à 4000 grammes et si les conditions obstétricales le permettent, un déclenchement n'augmente pas le taux de césarienne et diminue le taux de dystocie des épaules.
  - Une césarienne est indiquée si l'estimation pondérale fœtale est supérieure e à 4000 grammes.

**PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DANS LES INTOLERANCES AU GLUCOSE**

Philippe GUERRE - CH Bayonne

Les risques maternels et périnataux liés aux intolérances au glucose ont été démontrés. Si la stratégie de dépistage suscite encore quelques controverses, l'utilisation du test de charge à 75 gr permet un meilleur recrutement des femmes enceintes exposées à ces risques.

L'efficacité d'une prise en charge nutritionnelle adaptée a été appréciée par une étude prospective de 85 dossiers permettant de classer les éléments pronostiques et d'évaluer les résultats en terme de morbidité périnatale.

La précocité du dépistage et de la prise en charge, la rigueur du suivi obstétrical et diététique, l'amélioration des courbes de poids maternel et de la biométrie fœtale représentent des facteurs de bon pronostic, en particulier sur la survenue de macrosomie.

La fiabilité des tests de surveillance biologique et les objectifs glycémiques restent discutables.

## CONFERENCE D'EXPERTS SUR LA REANIMATION DES FORMES GRAVES DE PRE-ECLAMPSIE

*Rapporteur : Thierry POTTECHER - Strasbourg*

### DEFINITIONS

La définition des désordres hypertensifs survenant au cours de la grossesse amène à distinguer plusieurs types d'atteintes.

**L'hypertension artérielle gravidique (HTAG)** se définit comme une hypertension (PAS  $\geq$  140 mm Hg et/ou PAD  $\geq$  90 mm Hg) isolée, sans protéinurie apparue à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA) en l'absence d'antécédent.

**La prééclampsie (PE)** associée à cette HTAG une protéinurie  $>$  à 300 mg/j ou  $>$  à 2 croix. Dans certains cas, la protéinurie peut manquer initialement, il est cependant licite de suspecter une PE devant une HTA de novo associée à l'un ou l'autre des signes suivants:

1. œdèmes d'apparition brutale ou rapidement aggravés
2. uricémie  $>$  à 350  $\mu$ mol/L
3. augmentation des ASAT au-delà des normes du laboratoire
4. plaquettes  $<$  à 150.000/mm<sup>3</sup>
5. retard de croissance in utero (RCIU).

**La PE sévère** se définit soit par une hypertension grave (PAS  $\geq$  à 160 mm Hg et/ou PAD  $\geq$  110 mm Hg), soit une HTAG telle que définie plus haut avec un ou plusieurs des signes suivants :

- douleurs épigastriques, nausées, vomissements
- céphalées persistantes, hyper réflexivité ostéo-tendineuse, troubles visuels.
- protéinurie  $>$  à 3,5 g/j
- créatininémie  $>$  à 100  $\mu$ mol/L
- oligurie avec diurèse  $<$  20 mL/H
- hémolyse
- ASAT  $>$  à trois fois la norme du laboratoire
- thrombopénie  $<$  à 100.000/mm<sup>3</sup>.

### 1. GENERALITES

#### 1.1. Epidémiologie

Les données permettant de préciser l'incidence et les facteurs de risque de la PE sont relativement difficiles à analyser, en raison de l'inhomogénéité des données de la littérature. Environ 10 à 15% des nullipares et 3 à 5% des multipares vont développer une HTAG, une PE va survenir chez 3 à 7% des nullipares et 1 à 3% des multipares. Un certain nombre de facteurs de risque sont classiquement reconnus :

- génétiques : des antécédents de PE chez la mère ou une sœur font augmenter l'incidence d'un facteur 3 à 5 ;
- immunologiques : la primiparité, la brève période d'exposition préalable au sperme du père, l'insémination avec donneur ;
- physiologiques : l'âge maternel élevé ;
- environnementaux : la vie en altitude, le stress physique et psychologique ;
- liés à des pathologies maternelles : les antécédents de dysgravidies, l'obésité, l'insulino-résistance, les thrombophilies, les affections auto-immunes, l'hypertension artérielle et les néphropathies chroniques ;
- liés à la grossesse : un intervalle long entre deux grossesses, une grossesse multiple, des anomalies congénitales ou chromosomiques du fœtus, l'anasarque fœtale et l'infection urinaire.

#### 1.2. Anatomie et physiopathologie du placenta au cours de la prééclampsie

Sur le plan de l'anatomie pathologique du placenta, il est admis qu'il n'existe pas de lésion pathognomonique : les anomalies observées sont de nature ischémique. Elles se présentent soit sous forme d'infarctus placentaire plus ou moins volumineux, soit sous forme de nécrose focale villositaire avec dépôts de fibrine. Ces lésions ne sont pas constantes et leur volume est variable. On admet que seule une nécrose excédant 30 à 40 % du volume placentaire peut induire une ischémie significative. Ces manifestations ischémiques sont secondaires à des troubles circulatoires maternels. En effet, en cas de PE, la vague d'invasion vasculaire trophoblastique du début du second trimestre est habituellement réduite ou absente. Il s'ensuit que les

modifications physiologiques vasculaires sont incomplètes, inconstantes, voire absentes. Les artères utéroplacentaires sont plus fines que normalement et ont conservé une média, avec de ce fait un certain degré de contractilité. Ces artères utéroplacentaires sont souvent le siège d'une athérose aiguë ; cette lésion très évocatrice ne peut être considérée comme pathognomonique car non systématique.

La réduction de l'oxygénation placentaire à trois effets primordiaux :

- production de radicaux d'oxygène et de peroxydes toxiques en particulier pour les cellules endothéliales ;
- accroissement possible de l'apoptose, point de départ d'une libération de fragments du syncytiotrophoblaste dans la circulation ;
- production de facteurs directement incriminés dans la physiopathologie du syndrome (VEGF : vascular endothelial growth factor). Le VEGF est une glycoprotéine d'origine placentaire induisant une altération de la perméabilité capillaire et perturbant la coagulation.

La sécrétion par le placenta ischémié de médiateurs actifs sur l'endothélium vasculaire maternel est responsable des manifestations cliniques de la PE. Il a été montré *in vitro* que les cellules endothéliales de patientes prééclampsiques sont susceptibles de stimuler la production de fibronectine et de réduire la prolifération endothéliale, la production de NO et de prostacycline.

### 1.3. Prévention médicamenteuse de la prééclampsie : mythe ou réalité ?

De très nombreuses médications ont été proposées pour prévenir la survenue de la PE chez la femme enceinte à risque.

Les données disponibles montrent une efficacité préventive de l'aspirine (100 à 150 mg/j) dès lors que :

- le traitement est débuté très précocement ;
- les indications sont bien posées : antécédents de PE sévère précoce et RCIU d'origine vasculaire.

Les autres thérapeutiques préventives (calcium, donneurs de NO, vitamines, lipides poly-insaturés) n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité.

## 2. EFFETS DE CERTAINS MEDICAMENTS UTILISES EN CAS DE PREECLAMPSIE

Comme les médicaments utilisés dans le traitement de la PE sont nombreux, les risques pour la mère et surtout le fœtus doivent être connus et évalués. Pendant la grossesse, l'évolution des caractéristiques physiologiques maternelles, placentaires et fœtales modifient de façon constante la disponibilité des médicaments chez la mère et dans l'unité foeto-placentaire.

Chez la mère, la durée de vidange gastrique augmente alors que la motilité intestinale diminue. Le retentissement sur l'absorption intestinale est variable, fonction des médicaments. La distribution dans l'organisme maternel est principalement altérée par les modifications du poids corporel, de la teneur en eau et des graisses de l'organisme. Les capacités du métabolisme hépatique semblent inchangées alors que l'élimination rénale est progressivement accrue. Ainsi, de nombreux médicaments sont éliminés plus rapidement pendant la grossesse.

Le transfert placentaire de la plupart des médicaments s'effectue par diffusion passive simple suivant le gradient des concentrations entre les circulations maternelle et fœtale. Seule la fraction libre et non ionisée du médicament traverse les membranes.

Les agents envisagés ci-dessous ne constituent pas une liste exhaustive des médicaments utilisables dans ce contexte.

### 2.1. Agents hypotenseurs

Quatre médicaments antihypertenseurs ont bénéficié récemment d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la PE. Il s'agit de la clonidine (Catapressan®), de la nifédipine (Laxen®), du labétalol (Trandate®), avec l'indication suivante : *hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme (urgence hypertensive), notamment lors de certaines prééclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel*. La dihydralazine (Népressol®) a l'indication suivante : *certaines prééclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel. En l'absence de contre-indication, le Népressol® est administré en association à un bêtabloquant injectable*. Sous Népressol® et sous Loxen®, l'allaitement est possible.

### 2.2. Médications anticonvulsivantes.

L'administration au long cours de benzodiazépines pendant la grossesse peut entraîner chez le nouveau-né une intoxication de sévérité et de durée variables (jusqu'à 15 jours) avec dépression respiratoire, troubles de la thermorégulation, difficulté de succion, hyporéactivité, hypotonie. Ces troubles peuvent être suivis d'un syndrome de sevrage (hyperexcitabilité, trémulations, troubles digestifs à type de diarrhées ou de vomissements). L'allaitement par des mères traitées par une benzodiazépine (diazépam et midazolam) est déconseillé.

La pharmacologie du sulfate de magnésium sera envisagée dans le chapitre sur l'éclampsie.

### 2.3. Médications anticoagulantes.

Dans l'espèce humaine, les données épidémiologiques ne mettent pas en évidence d'association entre la prise d'aspirine au 1<sup>er</sup> trimestre et une augmentation du taux de malformations. L'aspirine utilisée à doses élevées au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse peut être responsable d'une augmentation de la durée du travail et d'effets fœtaux, tels qu'une fermeture prématurée du canal artériel. La diminution de l'agrégation plaquettaire s'accompagne d'un risque hémorragique, en particulier chez le prématuré. Plusieurs études ont

montré que l'administration de faibles doses d'aspirine en fin de grossesse n'exposait pas le nouveau-né à un risque hémorragique particulier.

En France, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) n'ont pas d'AMM pendant la grossesse alors qu'Etats-Unis, elles sont recommandées en prophylaxie chez la femme enceinte.

#### 2.4. Bromocriptine

La bromocriptine est un agoniste dopaminergique, de la famille des dérivés de l'ergot de seigle. Elle est administrée pour inhiber la lactation. En post-partum, des accidents graves ont été décrits : il s'agit d'hypertension artérielle, de convulsions, d'accidents ischémiques (myocardiques et cérébraux) . En France, l'indication de la bromocriptine pour l'inhibition de la lactation persiste, mais l'HTAG sévère et la PE sont des contre-indications absolues à son administration.

### 3. PRINCIPES OBSTETRICAUX DE LA PRISE EN CHARGE DE LA PREECLAMPSIE

Le caractère particulièrement imprévisible de l'évolution et la rapidité potentielle de celle-ci font que la prise en charge d'une PE non compliquée ne se conçoit en principe que dans le cadre d'une hospitalisation.

#### 3.1. Diagnostic

Il convient d'abord de faire le diagnostic de PE typique non compliquée. Ceci impose le choix du matériel de mesure de la PA. Il faut disposer d'un brassard adapté au morphotype de la patiente. Le manomètre à colonne de mercure et la méthode auscultatoire servent de référence. En général, la prise de pression est réalisée après un 1<sup>er</sup> repérage de la PAS par la palpation du pouls radial. Le niveau de PAD est celui pour lequel il y a disparition complète de tous les bruits. Le dégonflage du brassard doit être contrôlé et lent (2 mmHg par battement cardiaque). La mesure doit se faire au repos, si possible avec une bonne vision de la colonne de mercure. La patiente est assise ou demi-assise, bien calée, le bras dénudé, détendu et positionné à la hauteur du cœur. En cas de doute, une mesure de contrôle doit être effectuée quelques heures plus tard.

Pour ce qui est de la protéinurie, comme des publications récentes ont mis en exergue les faiblesses du dépistage par les bandelettes, il faut privilégier la détermination de la protéinurie des 24 heures, plus contraignante mais plus précise.

#### 3.2. Hospitalisation ou traitement à domicile

Si l'HTAG est suivie à domicile, la prise en charge de la PE est classiquement effectuée en hospitalisation. Il n'y a pas d'étude probante, qui permette de défendre la prise en charge à domicile en ou ambulatoire de patientes prééclampsiques. Le travail en réseau est surtout important pour la détection des femmes à risque. C'est l'apparition de signes d'alerte cliniques ou biologiques, qui font penser au diagnostic de PE et conduisent à une hospitalisation précoce. Ce travail en réseau a été défini par la conférence de consensus du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français qui propose les points suivants :

- rechercher, dès la première consultation, les facteurs de risque devant faire craindre une forte prévalence de PE et préciser les modalités du suivi qui en découlent ;
- privilégier la consultation du début du troisième trimestre dans l'établissement où l'accouchement est prévu ;
- développer la diffusion aux acteurs de la surveillance de la grossesse et aux parturientes de l'information sur les signes d'alerte et leur signification.

#### 3.3. Prise en charge hospitalière

Une évaluation soigneuse de l'état maternel et fœtal est nécessaire pour distinguer les formes légères des formes sévères. Dans les premières, l'expectative est la règle jusqu'à 37 SA. Celle-ci n'est autorisée que sous condition d'une surveillance materno-fœtale rigoureuse. Pour le fœtus, l'élément le plus important est l'évaluation du retentissement de la PE en termes de RCIU (monitorage du rythme cardiaque, évaluation du score biophysique de Manning et examens Doppler). L'hématome rétroplacentaire (HRP) qui reste une complication gravissime pour la mère et l'enfant doit être suspecté précocement. Le bénéfice des agents hypotenseurs dans les formes modérées de PE n'a pas été validé. Enfin, le risque d'hypotension artérielle iatrogène, avec accroissement de l'ischémie placentaire, doit être pris en compte et une surveillance régulière de la PA au repos et en orthostatisme doit être organisée.

### 4. PRINCIPES DE LA REANIMATION DES FORMES GRAVES DE PREECLAMPSIE

#### 4.1. Réanimation pré et interhospitalière

La prise en charge initiale des formes graves de PE peut se faire soit en préhospitalier (à domicile à l'occasion d'un accident aigu) soit dans un établissement hospitalier avec la perspective d'un transfert. Quelles que soient les circonstances, la prise en charge initiale comporte trois étapes :

- évaluation de l'état clinique de la patiente
- mise en route des thérapeutiques nécessaires
- organisation du transfert.

L'évaluation de l'état clinique est basée sur l'anamnèse et l'examen clinique qui permettent d'affirmer le diagnostic de PE sévère et d'appréhender le risque d'aggravation susceptible de compliquer l'état maternel et fœtal pendant le transfert.

Les mesures thérapeutiques permettant de stabiliser l'état maternel avant le transfert comportent :

- le remplissage vasculaire qui est utile avant mise en route du traitement antihypertenseur, pour limiter les conséquences de l'hypovolémie ; il est en règle modéré et se limite d'habitude à 300 à 500 mL de soluté cristalloïde non glucosé ;
- le traitement de l'HTA est basé sur des agents hypotenseurs disposant de l'AMM et utilisables par voie intraveineuse. Le but est de maintenir une PAD entre 90 et 105 mm Hg et une PAM entre 105 et 125 mm Hg, les modalités pratiques seront précisées chapitre 4.3 ;
- le traitement de l'éclampsie et la prévention de la récurrence seront envisagés dans le chapitre 5.1 ;
- l'intubation trachéale s'impose en cas de troubles de la conscience compromettant le contrôle du carrefour aéro-digestif, qu'ils soient en rapport avec la gravité du tableau clinique ou avec les mesures thérapeutiques prescrites.

Le transfert est réalisé autant que possible chez une femme dont l'état hémodynamique est stabilisé avec fœtus *in utero*. La patiente est installée en décubitus latéral gauche, avec un apport d'oxygène par sonde nasale ou masque facial. Un abord veineux périphérique de qualité est disponible. Le monitoring de l'électrocardiogramme, de la pression artérielle et de l'oxymétrie pulsée est obligatoire.

#### 4.2. Organisation de la prise en charge hospitalière

La réglementation française régissant la prise en charge des grossesses à haut risque maternel identifié précise les moyens et les compétences nécessaires. Ils incluent pour la mère, une unité de soins continus dotée d'un personnel familier de la PE, un bloc opératoire, une salle de naissance, un gynécologue-obstétricien, un anesthésiste-réanimateur et un pédiatre rompus à cette pathologie ; un établissement de transfusion sanguine, un ou des laboratoires biologiques, un plateau d'imagerie médicale, un service de chirurgie viscérale, une réanimation d'adultes pour la ventilation artificielle et/ou l'épuration extra-rénale sont nécessaires. Compte tenu des risques hémorragiques, l'ensemble des experts se prononce pour l'établissement d'un protocole de distribution en extrême urgence permettant l'obtention des produits sanguins, avant le résultat de la recherche des agglutinines irrégulières comme cela a été établi dans certaines régions françaises. Pour l'enfant, une unité de réanimation néonatale, un plateau d'imagerie médicale et des laboratoires sont indispensables. Au total, on peut recommander le schéma d'organisation suivant :

- En cas de souffrance fœtale aiguë et/ou de suspicion d'HRP, la naissance peut s'imposer dans l'établissement qui suit la patiente, quel que soit son niveau. Le transfert *ex utero* est ensuite effectué, selon les besoins, vers une maternité de niveau II ou III. Pour l'enfant une maternité de niveau III est requise en cas de RCIU ou de prématurité majeurs. La mère peut rester dans la structure d'accouchement, suivre son enfant vers l'établissement de transfert, être hospitalisée dans la structure de soins continus de la maternité de niveau III ou dans une unité de réanimation pour adultes en fonction de son état.
- En dehors de la souffrance fœtale aiguë, le transfert *in utero* s'impose. Avant 32-34 SA, selon les conventions régionales, une maternité de niveau III s'impose. Au-delà de 34 SA, une structure de niveau II peut être adaptée.

#### 4.3. Principes de la réanimation cardiorespiratoire

Vasoconstriction, volume sanguin circulant inadéquat et tonus sympathique élevé sont les trois caractéristiques principales de la PE. Ces anomalies sont les cibles du traitement symptomatique de la maladie qui associe les vasodilatateurs et le remplissage vasculaire.

Le traitement antihypertenseur des formes graves de PE repose sur des médicaments vasodilatateurs injectables. Les principaux agents sont la dihydralazine, le labétalol et la nicardipine. Pour cette dernière, une perfusion d'entretien est précédée d'une dose de charge en cas de poussée hypertensive sévère. En cas d'échec ou d'apparition d'un effet secondaire, un second antihypertenseur peut être associé. Dans tous les cas, il est important de maintenir une PAM supérieure à 100 mm Hg (figure 1).

Le remplissage vasculaire est souvent nécessaire, en particulier en cas d'oligurie et pour prévenir les effets systémiques du traitement vasodilatateur. Le choix du soluté (cristalloïde ou albumine à 4%) dépend principalement de la protidémie. Le bénéfice du remplissage vasculaire systématique n'est pas démontré. La plupart des auteurs recommandent une épreuve de remplissage modéré (500 mL de cristalloïde en 30 min) et soulignent la difficulté à évaluer correctement la volémie. Le risque d'œdème pulmonaire, par surcharge volémique et dysfonction ventriculaire est réel, en particulier en post-partum.

De nombreuses complications respiratoires sont susceptibles de survenir. Il peut s'agir d'une atelectasie, d'une surinfection ou d'un œdème pulmonaire. L'existence d'un degré variable d'œdème des voies aériennes supérieures peut rendre difficile l'intubation et surtout l'extubation.

Le monitoring cardiorespiratoire est indispensable à la prise en charge d'une femme présentant une PE. La mesure semi-continue de la pression artérielle, une surveillance de l'électrocardiogramme et de l'oxymétrie de pouls sont incontournables. Pour évaluer la volémie et selon la gravité de la patiente, en l'absence de rapport concernant l'utilisation rationnelle des techniques ultrasonores, le cathétérisme artériel pulmonaire peut être nécessaire pour traiter une patiente avec œdème pulmonaire, anurie ou hypertension artérielle résistante à la bithérapie (figure 2). Le cathétérisme artériel périphérique est utile pour une mesure précise de la PA et la possibilité de prélèvements sanguins itératifs.



En post-partum, l'hypertension artérielle et les dysfonctions viscérales régressent lentement, mais s'aggravent parfois après la délivrance ; ceci justifie la prolongation de la surveillance et l'adaptation du traitement au cours de cette période qui peut durer de 2 à 3 jours. C'est au cours du post-partum que surviennent 70% des épisodes d'œdème pulmonaire, parfois favorisés par des apports hydro-sodés excessifs. Cette complication est mise en relation avec une redistribution vers le secteur vasculaire de la surcharge hydrosodée interstitielle, associée à une vasoconstriction adrenergique, un retard à la crise polyurique et à la baisse de la pression oncotique. En postpartum immédiat, le remplissage vasculaire doit donc être particulièrement prudent et les diurétiques peuvent être largement employés.

Après avoir recherché des troubles de l'hémostase, la prévention de la thrombose veineuse doit être entreprise.

## 5. REANIMATION DE CERTAINES DEFAILLANCES ORGANIQUES

### 5.1. Eclampsie

L'éclampsie se définit comme la survenue, chez une patiente atteinte de PE, de convulsions et/ou de troubles de la conscience ne pouvant être rapportés à une autre cause neurologique. Dans les pays industrialisés, sa fréquence est comprise entre 27 et 56 / 100 000 naissances. En France, l'éclampsie est responsable de 2,2% des morts maternelles. Elle survient dans 30 % des cas dans le post-partum, et dans 50 % des cas avant la 37<sup>ème</sup> SA.

Les facteurs de risque sont principalement le jeune âge (< 20 ans) et le manque de surveillance prénatale. La céphalée, les troubles visuels, la survenue de douleurs épigastriques et des réflexes ostéotendineux vifs sont les seuls signes cliniques prédictifs. L'un d'eux au moins est retrouvé dans 85% des cas.

La tomodensimétrie et/ou l'IRM ne sont pas nécessaires au diagnostic ou au traitement. Si elles s'avèrent indiquées, l'IRM est plus performante. La crise éclamptique est le plus souvent liée à un vasospasme cérébral, l'encéphalopathie hypertensive étant plus rare.

Le traitement, outre celui de l'hypertension artérielle menaçante, repose sur la lutte contre le vasospasme cérébral et la neuroprotection. Au décours de la première crise, le sulfate de magnésium est le traitement de référence en prévention de la récurrence. Les dihydropyridines sont une alternative d'avenir, d'autant que la nifédipine peut être également utilisée comme antihypertenseur. L'association du magnésium et d'une dihydropyridine peut entraîner une dépression neuromusculaire grave et la potentialisation des effets hypotenseurs ; elle n'est envisageable qu'au prix d'une surveillance accrue.

A la phase aiguë de la crise, une dose unique de diazépam ou de clonazépam est recommandée, sous couvert de l'assurance d'une ventilation efficace, et de l'instauration au décours d'un traitement préventif. La perspective d'une intubation en séquence rapide et d'une ventilation artificielle doit être envisagée à tout moment, notamment en cas de troubles respiratoires (effet des benzodiazépines ou du magnésium), ou pour conduire un traitement anticomitial plus agressif (Tableaux I et II).

Le traitement par sulfate de magnésium impose une surveillance spéciale : celle-ci comporte le monitoring de la fréquence respiratoire, de la diurèse et la recherche régulière des réflexes ostéo-tendineux. Le gluconate de Calcium, qui est l'antidote utilisable en cas de surdosage, doit être prêt à l'emploi.

L'intérêt d'un traitement préventif systématique en l'absence de crise est discuté selon les circonstances. Le risque persistant en post-partum, la prévention ne doit pas être oubliée à ce stade

### 5.2. Rein et prééclampsie

Alors que le volume sanguin total n'est pas augmenté et que l'activité rénine plasmatique et la concentration d'angiotensine II sont diminuées, il existe une diminution relative du flux plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire. La protéinurie témoigne des lésions glomérulaires, elle est habituellement modérée, de l'ordre de 1 à 2 g par 24 h, elle n'est pas toujours permanente au cours de l'évolution de la PE. C'est un indicateur de mauvais pronostic à long terme en cas de protéinurie de rang néphrotique. Les œdèmes sont habituels et non spécifiques, plus évocateur du diagnostic est leur augmentation rapide et leur présence au niveau des mains et de la face. Certaines formes de PE dites « sèches » voire des éclampsies peuvent survenir en l'absence d'œdème. L'oligurie est fréquente, pouvant évoluer vers l'IRA dans les formes graves (HELLP, HRP). Chez une parturiente hypertendue, la survenue d'une hyper uricémie ( $>350 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ) est un élément très évocateur de PE, surtout lorsqu'elle précède la protéinurie.

### 5.3. HELLP syndrome

Défini par la coexistence d'une hémolyse, d'une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie, le HELLP syndrome est une complication de la PE qui menace la mère et le fœtus. Son diagnostic clinique est difficile car aucun symptôme n'est pathognomonique et les différences avec la stéatose aiguë gravidique (SHAG) ne sont pas toujours tranchées. Le HELLP syndrome peut apparaître en post-partum (30% des cas) et en l'absence de tout signe de PE (10 à 20% des cas). Son diagnostic biologique se fonde sur des anomalies dont les seuils doivent être bien définis ; l'évolution des paramètres biologiques est un facteur majeur de diagnostic et de pronostic. La complication maternelle la plus redoutée est la rupture hépatique : une échographie doit être systématiquement réalisée pour rechercher un ou des hématomes intraparenchymateux hépatiques, les plus inquiétants étant ceux en position sous-capsulaire. La prise en charge d'une patiente présentant un HELLP syndrome ne peut s'envisager que dans une structure permettant une réanimation de l'enfant (risque de grande prématurité) et de la mère. Le traitement du HELLP syndrome est l'interruption de grossesse, par césarienne ou par voie vaginale selon les cas. En cas de grande prématurité (grossesse < 32 SA), une

attitude plus « attentiste » peut se justifier, sous couvert d'une corticothérapie à visée maternelle et fœtale et d'une surveillance stricte. L'évolution se fait en général vers la guérison complète en quelques jours après la terminaison de la grossesse.

#### 5.4. Hématome rétroplacentaire

L' hématome rétroplacentaire (HRP) complique 3 à 5% des PE sévères. C' est un accident de survenue brutale et le plus souvent imprévisible, dont la symptomatologie clinique est trompeuse : métrorragies isolées, souffrance fœtale ou d'hypertonie-hypercinésie utérine. Les paramètres cliniques, biologiques et échographiques permettant de suspecter le risque d'HRP sont l'hémoconcentration et l'apparition de Notch sur les dopplers utérins dans les semaines qui précèdent l'accident et l'élévation des D-dimères et la tachycardie fœtale dans les jours qui précèdent l'accident. La césarienne permet de diminuer la mortalité périnatale (20 à 50%) dans les HRP avec enfant vivant. L'accouchement par voie basse est préconisé dans les HRP avec enfant mort, après correction de l'état de choc hémorragique, des anomalies de l'hémostase et de l' atonie utérine.

#### 5.5. Hémostase et prééclampsie

Les anomalies de l'hémostase de la PE sont associées aux formes sévères, précoces et compliquées de la maladie (Tableau III).

- L'état compensé d'activation pathologique de l'hémostase concerne 25 à 50 % des patientes. Les marqueurs de l'activation plaquettaire et endothéliale sont l'élévation précoce de la fibronectine, du facteur VIII, la thrombopénie, et l'augmentation du turn-over plaquettaire. L'excès de la formation de thrombine est compensé par les inhibiteurs physiologiques, avec augmentation de la concentration en complexes thrombine-antithrombine (TAT), qui est le marqueur le plus discriminant de la PE par rapport à la grossesse normale, et la baisse d'activité de l'antithrombine. La part de l'activation érythrocytaire et leucocytaire dans la genèse de l'état d'activation pathologique de la coagulation est importante.

- L'état d'activation pathologique de la coagulation peut se décompenser sur le mode thrombotique, soit par dépassement des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, soit par défaut de ces inhibiteurs dans le cadre d'une thrombophilie, en particulier si les déficits sont combinés. Cette coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dite chronique s'accompagne alors de signes cliniques dans l'unité foeto-placentaire (RCIU mort fœtale *in utero*), et/ou au niveau de l'organisme maternel (insuffisance rénale, HELLP syndrome, éclampsie). Les marqueurs de la microthrombose sont l'élévation des produits de dégradation du fibrinogène supérieure à 20 mg/L et des D-Dimères supérieures à 1200 ng/mL.

- La CIVD aiguë hémorragique peut compliquer l'HRP, le HELLP, l'éclampsie et certaines CIVD chroniques à l'occasion d'une hémorragie. Elle est caractérisée par l'effondrement de l'activité des facteurs de coagulation (20 à 80 %), du fibrinogène (< 1g/L), des plaquettes (< 50 000 éléments par mm<sup>3</sup>), et de l'antithrombine (< 70%), ainsi que l'apparition de complexes solubles, l'élévation des TAT, des complexes plasmine-antiplasmine, des produits de dégradation du fibrinogène et des D-Dimères, avec parfois raccourcissement du temps de lyse des euglobulines.

Cet ensemble d'anomalies de l'hémostase est un phénomène dynamique, variable dans le temps, parfois à l'échelle horaire et nécessite des bilans biologiques répétés.

Le traitement des anomalies de l'hémostase de la PE se résume actuellement à l'évacuation utérine et au traitement substitutif dans les formes avec manifestations hémorragiques cliniquement menaçantes.

## 6. MODALITES DE LA NAISSANCE EN CAS DE PREECLAMPSIE

### 6.1. Sur quels éléments décider l'interruption de la grossesse ?

Si la décision est aisée à l'approche du terme, la survenue précoce de la maladie impose la recherche du moins mauvais compromis. Depuis plusieurs années, certaines équipes prônent une expectative dans la PE sévère, sous couvert d'une surveillance maternelle et foetale. Cette attitude, si elle apporte un bénéfice néonatal certain, expose à la survenue de complications maternelles (HELLP syndrome, HRP, éclampsie, OAP, CIVD, insuffisance rénale). Le principal souci de l'équipe (obstétricien, anesthésiste-réanimateur, pédiatre) est de définir des critères d'extraction foetale fiables, permettant la naissance d'enfants présentant le minimum de séquelles.

Trois paramètres sont essentiels pour juger le risque de morbidité foetale et néonatale : l'âge gestationnel, l'hypotrophie et la maturité pulmonaire. D'autres éléments viennent en ligne de compte : poids fœtal estimé, désir des parents, corticothérapie effectuée ou non, antécédents, âge de la patiente. Dans les formes sévères, l'extraction s'impose sans retard après 34 SA. Auparavant, l'expectative est autorisée sous condition d'une surveillance materno-foetale rigoureuse.

### 6.2. Accouchement par voie basse ou césarienne ?

Pour autoriser une voie basse, il est nécessaire de tenir compte des critères maternels, fœtaux et des modalités de l'accouchement. Toutes les situations où l'état maternel est d'une grande instabilité, telles que l'hémorragie, la détresse respiratoire nécessitant l'intubation et la ventilation, l'éclampsie, la présence de signes neurologiques, l'existence d'un hématome sous capsulaire du foie, contre-indiquent la tentative d'induction du travail. Pour le fœtus, une première condition pour autoriser la voie basse, est l'absence de signes d'hypoxie ; le rythme cardiaque fœtal et/ou le score biophysique doivent être satisfaisants.

Si le travail se déclenche spontanément, avec une présentation céphalique et de bonnes conditions locales, la voie basse peut être acceptée sous réserve d'une surveillance très active, avec monitoring continu du rythme cardiaque fœtal et éventuellement surveillance de l'équilibre acido-basique fœtal.

Si le travail ne se déclenche pas, la voie basse est d'autant plus facilement envisageable que les conditions locales sont bonnes et que la grossesse est plus avancée en âge.

### 6.3. Anesthésie et prééclampsie

Les principes de la prise en charge anesthésique d'une femme atteinte de PE grave sont les suivants :

- Du fait de la rapidité évolutive de l'affection, l'évaluation de la patiente, tant clinique que biologique doit être le plus proche possible de l'acte anesthésique.
- Pendant la réalisation du geste d'anesthésie et/ou d'analgésie, le but est de stabiliser la pression artérielle maternelle en évitant les à-coups tensionnels.
- Pour l'analgésie du travail, l'anesthésie périmédullaire doit être largement proposée, sous réserve de l'absence de perturbations majeures de la crase. La réalisation pratique du geste ne présente aucune particularité.
- Pour réaliser une césarienne, l'anesthésie loco-régionale est privilégiée ; l'emploi de la rachianesthésie est possible.
- La prise d'aspirine, éventualité en principe rare, n'est pas une contre-indication formelle à l'ALR, sous réserve de l'absence de perturbations associées de l'hémostase. Pour chaque cas, une évaluation du rapport bénéfice/risque sera réalisée. La décision doit être prise localement, si possible en présence de l'ensemble de l'équipe concernée. En cas de doute, le principe de précaution doit être privilégié.
- Si l'anesthésie générale se révèle indispensable ; deux points sont à considérer :
  - la difficulté potentielle d'intubation trachéale
  - la poussée hypertensive à l'intubation et à l'extubation, qui sera prévenue par l'administration d'antihypertenseurs ou de morphiniques IV.

## 7. DEVENIR MATERNEL ET FŒTAL

### 7.1. Eléments du pronostic des nouveau-nés

La morbidité et la mortalité en cours d'hospitalisation semblent essentiellement corrélées à l'âge gestationnel et au RCIU. Les notions classiques de maturation accélérée par la PE ne sont pas retrouvées dans la plupart des études prenant en compte les différents facteurs pouvant influencer par eux-mêmes le pronostic néonatal. Les protocoles de prise en charge obstétricale ayant pour objectif la prolongation de la grossesse, sous couvert d'une surveillance materno-fœtale rigoureuse, dans des structures adaptées, permettent de réduire la mortalité et la morbidité néonatale. La corticothérapie anténatale a une place essentielle, en réduisant la mortalité et la morbidité lorsqu'elle est administrée au mieux 24 heures avant l'accouchement. L'existence d'anomalies hématologiques néonatales, en particulier la neutropénie, augmente le risque d'infection nosocomiale. L'indication d'une extraction précoce doit tenir compte des résultats actualisés au niveau de chaque structure sans ignorer le risque, important à ce stade, d'incapacité majeure. Un suivi spécifique et prolongé au sein de structures pluridisciplinaires doit permettre de valider les prises en charge périnatales de ces prématurés.

### 7.2. Evolution des mères

La question du pronostic et notamment du risque de récurrence est primordiale pour la patiente et les médecins en charge de la surveillance des grossesses ultérieures. Ce risque est estimé inférieur à 10 % pour l'ensemble des patientes prééclampsiques. Toutefois il est particulièrement augmenté lorsque la première manifestation est apparue précocement : avant 28 SA, et que ses symptômes ont été sévères. Chez ces patientes, une pathologie rénale sous-jacente ou une hypertension artérielle essentielle ou secondaire est souvent mise en évidence (jusqu'à plus de 50% des cas dans certaines séries). Un bilan rénal complet, la recherche d'une cause secondaire d'hypertension artérielle et un bilan de thrombophilie doivent être mis en œuvre dans le post-partum, parallèlement à la surveillance clinique. Un avis de synthèse doit être fourni à la patiente trois mois après la naissance de manière à préciser le risque des grossesses ultérieures. La biopsie rénale n'est en général envisagée qu'en cas de persistance du syndrome urinaire au-delà de 6 mois, ou lorsqu'il existent des arguments pour une pathologie systémique sous-jacente.









**Tableau III : Activation pathologique de l'hémostase dans la prééclampsie**

(Légende : AT : antithrombine)

Marqueurs	FEMME NON ENCEINTE	FEMME ENCEINTE	PREECLAMPSIE SEVERE SANS RCIU, NI SIGNE DE SOUFFRANCE VISCERALE	PREECLAMPSIE SEVERE AVEC RCIU OU SIGNES D'ISCHEMIE VISCERALE	CIVD HEMORRAGIQUE ET FIBRINOLYTIQUE
	Activation physiologique de la coagulation sur lésion vasculaire	Activation physiologique gravidique	Activation pathologique de la coagulation compensée	Activation pathologique de la coagulation décompensée	Activation pathologique de la coagulation décompensée et dépassée
	Endothélium coagulolytique vasodilatateur,  Sous-Endothélium hémostatique vasospastique	Augmentation des facteurs de coagulation, compensée par les inhibiteurs physiologiques Diminution de la fibrinolyse	Lésion endothéliale, Activation plaquettaire, excès de formation de thrombine, compensée par les inhibiteurs physiologiques	Défaut (thrombophilie) ou dépassement des inhibiteurs physiologiques, microthrombose, microangiopathie, vasospasme, microischémie	Consommation des facteurs de coagulation, excès de fibrinolyse, micro et macro-hémorragies
Plaquettes (n/mm <sup>3</sup> )	150 à 450 000	100 à 300 000	80 à 300 000	20 à 150 000	20 à 150 000
TP (%)	70 à 100	80 à 100	90 à 100	90 à 100	< 60
TCa (s)	< 40	< 40	<40	25 à 32	> 40
Fibrinogène (g/l)	2 à 4	3 à 4,5	3,5 à 5	4 à 5,5	< 3
PDF (µg/ml)	0	6 à 10	6 à 10	9 à 20	> 20
D-Dimères (µg/ml)	< 500	500 à 1000	1000 à 1500	4000 à 6000	> 10 000
Complexes solubles	0	0	0	+	+++
F II (%)	70 à 100	100 à 140	100 à 140	100 à 140	<60
F V (%)	70 à 100	100 à 140	100 à 140	100 à 140	<20
F VII+X (%)	70 à 100	100 à 140	100 à 140	100 à 140	<60
AT (%)	80 à 100	80 à 120	> 90	< 70	< 70

## ACTUALITES EN GYNECOLOGIE

### CONTRACEPTION : ETUDE ORIGINALE CHEZ LES FEMMES A HAUT RISQUE

A.Gompel<sup>1</sup>, N.Chabbert-Buffet<sup>1</sup>, N.Hernandez<sup>1</sup>, P-Y Scarabin<sup>2</sup>, J-C Piette<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Service de Gynécologie, Hôtel-Dieu de Paris, <sup>2</sup>INSERM U258, Villejuif, <sup>3</sup>Service de Médecine Interne, La Pitié, Paris.

Cent soixante trois femmes à risque de thromboses ont reçu une contraception de type pregnane. Trente six femmes avaient eu une phlébite en rapport avec une thrombophilie ou sans étiologie retrouvée, 52 femmes étaient porteuses d'un anticorps antiphospholipide, 11 primitifs et 41 dans le cadre d'un lupus. Vingt de ces patientes avaient un antécédent de thrombose veineuse et /ou embolie pulmonaire, 5 d'AVC, 2 hypertension pulmonaire. Vingt sept de ces femmes étaient sous antivitamines K. Soixante quinze femmes avaient un lupus sans antiphospholipides.

La contraception a consisté en soit de l'acétate de chlormadinone (CA) à 10 mg.jour, 20 jours/ 27, soit de l'acétate de cyprotérone (CPA), 50mg/jour, 20 jours/27, dans les cas où un effet antigonadotrope était souhaitable. Aucune thrombose veineuse profonde ni embolie pulmonaire n'est survenue avec un recul moyen d'environ 3 ans. Aucune grossesse non désirée n'a été observée. La tolérance gynécologique a été satisfaisante avec 18,5% de métrorragies ou spotting sous CA et 6% sous CPA. Les signes d'hypoestrogénie, systématiquement recherchés atteignent 6% dans le groupe CPA et moins de 2% dans le groupe CA. Ces effets secondaires ont été une cause d'arrêt chez 20 femmes sous CPA et 10 femmes sous CA.

Par rapport à la fréquence attendue d'accidents thrombotiques chez les lupiques ( de 2,1 évènements pour 100 années/femmes et de 6,3/ 100 années femmes en cas d'APL), les résultats paraissent excellents en terme de tolérance veineuse. La tolérance gynécologique est bonne et la compliance satisfaisante comparée à la fréquence d'arrêt sous microprogestatifs (dans la série de Julkunen et al ;,ScandJRheum, 1991, 78% des femmes avaient arrêté la contraception microprogestative en 18 mois.)

Conclusion : la contraception pregnane offre une alternative efficace et sûre aux femmes à risque de thromboses.

### QUEL RISQUE INFECTIEUX AVEC LE STERILET ?

Roland QUENTIN - Département de microbiologie médicale et moléculaire et de Gynécologie-Obstétrique, CHU Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 Tours Cedex.

Dès son insertion le stérilet est considéré comme à risque d'infection pelvienne. Un certain nombre d'études, le plus souvent rétrospectives, ont suggéré que l'infection pelvienne soit 3 à 9 fois plus élevée chez les utilisatrices de dispositifs intra-utérins en comparaison avec les non-utilisatrices. En fait, les études épidémiologiques prospectives ont montré un risque très sensiblement inférieur. En comparaison avec des populations qui n'utilisent pas ce moyen contraceptif, le risque relatif d'infection pelvienne chez les patientes utilisatrices du stérilet serait de 1,8 avec les stérilets au cuivre. L'arrivée des stérilets au cuivre avait déjà très notablement diminué le risque infectieux lié à l'insertion de stérilets inertes pour lesquels le risque relatif infectieux était d'environ 3,3. La mise sur le marché d'un dispositif intra-utérin hormonal libérant du lévonorgestrel dans la cavité utérine semble encore avoir diminué ce risque infectieux. Lors de l'insertion le risque infectieux semble comparable entre les stérilets au cuivre et les stérilets hormonaux. A l'inverse, les taux bruts cumulés sur 5 ans de retraits pour inflammation pelvienne sont significativement diminués avec le stérilet hormonal. En effet, ce risque de retraits a été estimé à 0,8 % dans le groupe des femmes porteuses d'un stérilet hormonal contre 2,2% dans le groupe des femmes ayant un stérilet au cuivre. En outre, le taux d'inflammations pelviennes serait uniforme quel que soit l'âge de la patiente avec le stérilet hormonal alors que l'incidence de ces infections était statistiquement plus élevée chez les patientes les plus jeunes avec les stérilets au cuivre. En réalité, le risque d'infection utéro-annexielle chez les femmes porteuses de stérilets paraît essentiellement lié au risque de contracter une infection sexuellement transmissible. Le fait que la présence d'un dispositif intra-utérin modifie la flore exocervicale, et en particulier l'enrichisse en bactéries anaérobies, ne semble pas jouer un rôle majeur dans la diminution des infections pelviennes observées avec les stérilets hormonaux puisque ces modifications de flores bactériennes sont observées quelle que soit la nature du stérilet. Néanmoins, le fait que les stérilets hormonaux diminuent les saignements, épaississent la glaire cervicale, éventuellement induisent un endomètre de meilleure qualité pourrait en partie expliquer l'effet anti-infectieux potentiel du stérilet hormonal par rapport au stérilet au cuivre. En conclusion, les développements successifs des stérilets ont eu comme conséquence une nette diminution du risque infectieux. De plus, le risque infectieux de ce moyen contraceptif apparaît comme extrêmement faible si cette contraception est réservée aux populations à faible risque de maladies sexuellement transmissibles.

COMMENT GÉRER LES PERSONNALITÉS DIFFICILES :

François LELORD\* – Psychiatre, Consultant en entreprise

Ne vous est-il pas arrivé de sortir d'une consultation en éprouvant une fatigue ou une exaspération disproportionnée par rapport à l'importance de l'enjeu ?

N'avez-vous jamais pensé avec irritation d'un de vos collègues « Mais pourquoi se comporte-t-il toujours ainsi, alors qu'on en a déjà parlé bien des fois ? »

Dans ces situations, il se pourrait que vous ayez eu affaire à des personnalités difficiles, ce qui n'aurait rien de surprenant puisque selon les études épidémiologiques les plus récentes 10% de la population générale recevrait le diagnostic de « trouble de la personnalité ».

Certes, comme pour la beauté, on serait tenté de dire que la difficulté d'une personnalité est dans l'œil de celui qui la regarde: nous étiquetons souvent comme personnalité difficile celui ou celle qui n'est pas d'accord avec nous.

Cependant, des philosophes de l'antiquité comme les chercheurs en psychologie d'aujourd'hui sont tous arrivés à la conclusion qu'il existe des personnalités plus difficiles que d'autres, et l'expérience quotidienne le confirme. Narcissiques, obsessionnels, paranoïaques, histrioniques et bien d'autres constituent à la fois la richesse de l'humaine nature et le terrain propice à bien des conflits, en consultation ou en réunion.

Apprendre à mieux les comprendre et mieux gérer ces personnalités devient donc un enjeu important à la fois en terme d'efficacité et d'équilibre personnel.

\*Auteur avec Christophe André de « Comment gérer les personnalités difficiles » et « L'Estime de soi » (Ed.Odile Jacob).

LES SITUATIONS A RISQUE DE CONFLIT

Maître Hélène FABRE - Avocat à la Cour

Certaines situations rencontrées, en consultation, par les gynécologues sont porteuses d'un conflit potentiel en cas de complication d'ordre médical ou en cas d'échec du traitement mis en oeuvre.

Le conflit, très souvent, sera déclenché et alimenté par *l'impression* qu'a la patiente d'avoir été mal ou trop peu informée sur les choix thérapeutiques qui s'offraient, leurs risques etc...

Pour ne pas exercer leur métier, en soi difficile, dans un climat de défiance préjudiciable à la qualité des soins et dont le vécu au quotidien serait insupportable, les praticiens peuvent réagir de manière positive en tentant de minimiser ce risque de conflit qui, désormais, pèse sur eux.

Pour cela, il leur faut apprendre à le **dépister** pour le **désamorcer**, lorsque cela est possible, par un **vrai dialogue**, avant qu'il se réalise.

A ce titre, certains enseignements peuvent être tirés de la pratique habituelle des contentieux et expertises judiciaires où l'on discerne - de manière rétrospective - certaines failles relativement constantes dans le comportement des praticiens en consultation.

CONSEQUENCES DU DEFAUT D'INFORMATION

Germain DECROIX - Juriste au Sou Médical

C'est l'évolution de la jurisprudence civile qui a mis en lumière l'obligation d'information qui pèse sur les professionnels de santé en sachant que ceci constitue également une obligation déontologique susceptible d'être sanctionnée par le Conseil de l'Ordre des Médecins.

Cette jurisprudence civile a pour objet exclusif l'indemnisation du préjudice subi par les patients. La Cour de Cassation a défini les conditions dans lesquelles le praticien devait être considéré comme fautif par manquement à son obligation d'information. La dernière étape de cette définition jurisprudentielle est constituée par l'arrêt du 18 juillet 2000 ayant précisé que l'information était due même si l'acte proposé était indispensable.

Pour pouvoir prononcer une indemnisation, il est nécessaire que le préjudice soit strictement défini et il appartient aujourd'hui aux patients de démontrer son existence et ses contours.

Par un arrêt du 20 juin 2000, la 1<sup>ère</sup> chambre civile de la Cour de Cassation a préconisé la prise en compte d'un certain nombre de critères pour déterminer quels auraient pu être les effets d'une information satisfaisante quant au consentement ou au refus du patient à l'acte proposé. Ces critères sont à la fois objectifs (état de santé du patient et son évolution prévisible, raison pour lesquelles des investigations ou des soins à risques sont proposés au patient, caractéristiques de certaines investigations) et subjectifs (personnalité du patient).

Cette solution, si elle est conforme aux grands principes de la responsabilité civile, n'en n'est pas moins complexe dans sa mise en œuvre et comporte un certain nombre d'incertitudes pour les praticiens quant à la solution qui sera apportée au cas par cas.

L'étude de la jurisprudence la plus récente (antérieure au 20 juin 2000) montre que les juges du fond adoptent des positions très variables qui vont du rejet total de la demande du patient à l'indemnisation totale du préjudice en passant par des pertes de chances de taux très variés.

On peut retenir que par cette décision du 20 juin 2000, la Cour Suprême a adopté une position raisonnable qui permettra d'éconduire les patients de mauvaise foi prétendant qu'avec une information plus correcte ils auraient renoncé à l'acte qui s'est révélé dommageable alors que la réalisation de celui-ci était inévitable. En sens inverse pour les actes de convenance, les magistrats pourront considérer que l'information sur les risques aurait conduit à un refus du patient ce qui leur permettrait de décider que la responsabilité du praticien était engagée. Pour ce type d'actes l'information doit donc être encore plus systématique développée et établie.

#### DU BON USAGE DES FICHES D'INFORMATION : F. PIERRE\*, B. CARBONNE\*\*.

\* Gynécologue-Obstétricien, CHU de Poitiers, \*\* Gynécologue-Obstétricien, Secrétaire du CNGOF.

**NDA : 1- Texte, sous presse, à paraître dans « J Gynecol Obste Biol Reprod 2000 ; 29, n° 5  
2- Etant donné, l'évolution rapide et permanente, en particulier de la jurisprudence sur le sujet, le lecteur est informé que ces données ont été actualisée en mai 2000, et que des éléments complémentaires, voire contradictoires, seront probablement apportés au cours de la présentation orale.**

Une évolution confirmée et homogène de la jurisprudence sur l'information et le recueil du consentement du patient.

La jurisprudence sur l'information et le recueil du consentement éclairé des patients a beaucoup évolué depuis le célèbre et très commenté arrêt de la Cour de Cassation du 25 février 1997. Dans le domaine de la responsabilité civile (qui concerne les praticiens libéraux), cet arrêt a été renforcé depuis cette date par de très nombreux arrêts confirmatifs qui ont apporté des précisions sur les modalités d'application (Cour de Cassation des 14 octobre 1997, 17 février 1998, 27 mai 1998, 7 octobre 1998, ..., entre autres). Différentes prises de position ont ainsi permis d'appréhender les exigences qui ont été largement commentées.

Si l'on différencie bien l'information apportée par le médecin, du consentement de la patiente, les auteurs souhaitent apporter quelques précisions importantes pour la compréhension du déroulement de ce processus inhérent à l'acte médical.

#### I- L'information.

**Elle comprend les explications fournies à la patiente, ainsi que la réponse à ses questions (et c'est un point important) :**

➤ **le support écrit n'est pas une obligation et n'est sûrement pas le seul mode de preuve, mais il est souvent bien utile.** Par contre, il ne remplace absolument pas l'information orale commentée et adaptée à chaque patiente.

Au vu de certaines jurisprudences, l'écrit pourrait sembler ne pas s'imposer comme seule preuve : par exemple, une décision (Cass., 1<sup>er</sup> ch. Civ., 14 octobre 1997), qui retient comme valide une « *preuve par présomption* » dans un dossier de plainte concernant un décès par embolie gazeuse au cours d'une coelioscopie exploratoire avec épreuve au bleu pour infertilité secondaire (« *sans support écrit, à condition qu'elle transparaisse dans le délai et les démarches préopératoires ....* » !); sachant qu'en l'espèce, la présomption se basait sur un faisceau de 4 éléments « forts », précis et concordants, même s'il pouvait être individuellement contestables..., parmi lesquels : « *... il résulte des pièces produites que Mme G..., ... qui exerçait la profession de laborantine titulaire dans le centre hospitalier ou avait eu lieu la coelioscopie, ... a eu divers entretiens avec son médecin traitant et a pris sa décision après un temps de réflexion très long, ... et qu'elle avait manifesté de l'hésitation et de l'anxiété (!) avant l'opération ...* ».

➤ **le contenu de l'information doit être adapté au contexte et aux patients.**

Dans certaines situations, il peut être élargi y compris aux risques exceptionnels.

**En effet, le seul fait qu'un risque ne se réalise qu'exceptionnellement ne justifie pas l'absence d'information sur sa possibilité.** Plusieurs jurisprudences récentes ont bien précisées ce point (Cass., 1<sup>o</sup>ch.Civ., 14 octobre 1997 ; Cass., 1<sup>o</sup>ch.Civ., 27 mai 1998 ; ainsi que deux arrêts de Cassation du 7 octobre 1998). Il en ressort d'ailleurs, plus qu'une simple notion de fréquence, la volonté d'informer les patients, y compris sur des risques graves (qui ont des conséquences mortelles, invalidantes ou esthétiques), sauf dans certains cas ....

**L'élargissement du champ de l'information est dépendant du contexte.**

Ainsi, il faut toujours resituer la place exact de la prescription ou de l'acte pour lequel cette information est réalisée, et son caractère approfondi et plus ou moins exhaustif est immanquablement « nuancé » par le fait que l'on se trouve dans un contexte d'acte de dépistage, de prise en charge d'une pathologie fonctionnelle ou organique programmée « à froid », sans urgence ( et qui peut éventuellement être envisagée selon plusieurs alternatives ayant des risques spécifiques très différents), ou d'une urgence vitale.

Enfin, s'il apparaît au praticien que dans certains contextes, l'information doit être restreinte ou limitée, « sous peine d'avoir une influence négative sur la réussite des soins », celui-ci en reste libre, comme le précise d'ailleurs l'article 35 du code de déontologie médicale. Ce point a été rappelé d'ailleurs dans le rapport présenté à la 1<sup>o</sup> Chambre Civile de la Cour de Cassation dans l'affaire jugée le 14 octobre 1997, qui précisant que demander aux Sociétés savantes de proposer des modèles d'information était une initiative tout à fait pertinente, mais qu'il « *allait sans dire que les écrits qui seront proposés devront toujours préserver le droit pour tout médecin d'adapter et d'expliquer l'information en fonction, et dans l'intérêt, de son patient.* » (Rapport P. Sargos, dans Semaine Juridique-JCP G 1997, II, 22942). Il appartient cependant au praticien de bien en préciser les motifs, et d'une manière pérenne ...

**II- Le consentement.**

➤ **la signature du patient comme preuve d'avoir reçu l'information n'est absolument pas exigée**, sauf dans des situations bien spécifiques, où sa délivrance est d'ailleurs réglementée, tel que, pour exemple, le consentement au « dépistage du risque de trisomie 21 par analyse biochimique des marqueurs sériques dans le sang maternel » (Arrêté du 30 septembre 1997).

Elle comporte, par contre, à l'évidence deux inconvénients :

1- Elle ne garantit absolument pas le fait que le patient ait effectivement reçu l'information se trouvant sur le modèle ;

2- Elle serait même très mal perçue si elle était une espèce de blanc seing , dont le but ne serait que la couverture du praticien en cas de modification thérapeutique, quelle qu'elle soit. C'est ainsi qu'une décision de première instance a statué sur la qualité de tels fiches écrites (Tribunal de Grande Instance de Nanterre, 16 octobre 1998). Le dossier concernait des conséquences graves survenues chez un enfant ayant subi une « *valvuloplastie par cathétérisme cardiaque* ». Les parents avaient bien signé deux documents, qui ont été rétrospectivement considérés comme « *trop généraux* ». L'un demandait que « *leur enfant ... présumé atteint d'une cardiopathie congénitale, subisse : une angiographie (sous AG, si besoin), un cathétérisme cardiaque* », et que « *les médecins pratiquent tous les examens et toutes les investigations nécessaires pour préciser son état afin de savoir s'il est opérable ou non.* ». A la fin du même document, ceux-ci déclaraient « *avoir été mis au courant de tous les risques de ces examens* » ; l'autre document, que « *l'enfant soit opéré par l'équipe médico-chirurgicale ... ;... les médecins recourent à toutes les interventions qu'ils estimeront nécessaires.* », précisant « *avoir été mis au courant de tous les risques de ces examens et actes chirurgicaux* ». Les juges ont considéré que les médecins n'avaient pas fourni aux parents toutes les informations nécessaires reprochant :

- la simple mention, peu explicite pour le commun des mortels, d'un cathétérisme ... sans information sur les possibles alternatives... ;

- la rédaction d'une fiche générale, non appropriée à l'état du patient ;

- l'absence de délai de réflexion dont ont disposé les parents, qui ont reçus et signés les deux documents le même jour, en l'absence d'urgence avérée.

En bref, cette décision montre bien le danger de fiches purement « défensives », qui, pour le juge, vont souvent à l'encontre d'une réelle volonté d'information éclairé. Ainsi, une information et un consentement écrit et signé peuvent ..... « paradoxalement » apporter la preuve d'une absence de consentement bien éclairé !

Une réalité jurisprudentielle quel que soit le mode d'exercice (public ou privé).

Même si des arrêts de Cour d'Appel Administratif antérieurs faisaient pressentir une évolution dans ce domaine (C.A.A. Paris, 26 février 1998 et 26 mai 1998), jusqu'en décembre 1999, les médecins travaillant en secteur public (hospitaliers) ne se sentaient pas a priori directement concernés. Une réflexion avait cependant déjà été ouverte par certains établissements et praticiens dans le même sens.

Dorénavant, une prise de décision non ambiguë, à l'occasion de deux arrêts du Conseil d'Etat au cours de séance de décembre 99, gomme cette différence en homogénéisant la jurisprudence en terme de responsabilité médicale dans le domaine de l'information du patient (arrêts N° 181899 et 198530).

Les commentaires les plus illustrants pour la pratique quotidienne qui ont été faits autour de cette importante jurisprudence administrative sont :

- le rappel que « *les règles d'administration de la preuve sont souples et pragmatiques* » ce qui va tout à fait dans le même sens que la jurisprudence civile

- « *l'absence de volonté de transformer l'obligation de recueillir le consentement éclairé des patientes en une exigence d'information exhaustive dont les médecins pourraient s'acquitter en distribuant ou faisant signer des feuilles stéréotypées de description des risques* » (sic !)

- ainsi que l'annonce très claire d'une volonté d'augmenter l'indemnisation des patients si « *le défaut d'information a abouti à la perte de chance, pour le patient, de se soustraire aux risques ...* »

On assiste ainsi à une mise à niveau de la jurisprudence administrative avec la jurisprudence civile dans le domaine de l'information. Voilà qui simplifie la réflexion sur les modalités d'information au sein des sociétés professionnelles représentatives de chaque spécialité et sa diffusion à l'ensemble des praticiens, qui ont maintenant une même obligation.

La démarche de synthèse d'instances professionnelles représentatives d'une spécialité pour élaborer des bases d'information communes.

Comme les instances représentatives d'autres spécialités, c'est tout à fait dans ce sens que le bureau du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF) a travaillé depuis 1999 avec l'élaboration de fiches d'information qui ont fait l'objet d'une réflexion commune de médecins, et qui ont pu être relues et commentées par de nombreux confrères avant de subir leurs corrections définitives. Ces fiches sont disponibles, à prix coûtant, au CNGOF – 184 rue du Fg Saint Antoine, 75012 PARIS – Site internet CNGOF : <http://www.cngof.asso.fr>

#### **Nous insistons sur quelques points très importants dans le cadre de l'utilisation de ces fiches :**

1° - la case de questions et commentaires à la fin de chacune de ces fiches est très importante puisqu'elle permet de formaliser de façon laconique des échanges oraux qui ont eu lieu avec la patiente ainsi que les questions qu'elle a éventuellement reportées sur cette fiche. Ces fiches sont d'autant plus efficaces qu'elles sont, dans le cadre de la chirurgie gynécologique, transmises à la patiente avec des explications au moment de la consultation préopératoire, que celle-ci peut les annoter au niveau du casier « Questions et commentaires » et que les réponses peuvent lui être fournies lorsqu'elle rend la fiche au moment de son hospitalisation ou à l'occasion d'une nouvelle consultation qui s'avérerait nécessaire du fait de l'importance de ses questions ;

2° - il n'est absolument pas utile, sauf dans le cadre d'actes encadrés par des décrets qui exigent des documents stéréotypés et signés, que les patients signent ces documents, et cela paraît même dangereux et non protecteur ;

3° - enfin, ces fiches ne sont absolument pas une preuve de l'information mais de son contenu, à condition que celle-ci ait été apporté oralement.

Ainsi, pour chaque patiente, l'information est délivrée oralement avec le support de la fiche, sur laquelle les schémas auront éventuellement été surchargés de façon adaptée et explicite pour la patiente par rapport à l'intervention effectivement prévue pour elle.



**CANCER DU SEIN ET MENOPAUSE :  
Evaluation du risque et décision thérapeutique**

**CERTITUDES ET INCERTITUDES ACTUELLES SUR LE THS**

Jean-Marie ANTOINE

Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction,  
Hôpital TENON, 4 rue de la Chine – 75020 PARIS

**CERTITUDES CERTAINES :**

- . Accroissement de la population mondiale
- . Allongement de l'espérance de vie (80 en France pour les femmes ?)
- . 467 millions de femmes ménopausées dans le monde en 1990 - 1,2 milliards en 2030 (rapport OMS 1996).
- . Nombre de femmes sous THS et marché pharmaceutique en forte expansion.

Il n'existe pas de traitement sans risques

- . Le THS est un traitement préventif
- . proposé à des femmes présumées saines,
- . le plus souvent pour une longue durée.

Aussi est-il important d'évaluer avant toute prescription le rapport :

- . bénéfiques : qualité de vie, prévention cardiovasculaire, protection osseuse
- . risques : cancers du sein, de l'utérus, accidents thromboemboliques.

**GRANDES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES :**

- effectuées pour la plupart aux USA avec des molécules estrogéniques et progestatives sensiblement différentes de celles utilisées en Europe et plus particulièrement en France.
- La plupart sont des études d'observation : ouvertes, sans randomisation
- . Nurses'Health Study (infirmières de Boston) : étude de cohorte la plus importante avec possibilité de nombreux biais :
- . d'inclusion
- . de comportement
- . d'observance

**META-ANALYSES :**

- GRADY D, Ann. Int. Med. 1992, 117, 1016-1037
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet, 1997, 350, 1047-1059
- COL N.F., JAMA, 1997, 277, 1140-1147

Augmentent la puissance des études mais risquent également d'ajouter les biais statistiques.

- Quelques études d'intervention (randomisées en double aveugle) mises en route.

. Etude PEPI sur 875 femmes en 5 groupes avec suivi pendant 3 ans : en cours

- placebo

- oestrogènes conjugués 0,625 mg /jour seuls

- oestrogènes conjugués 0,625 mg /jour + MPA 2,5 mg /jour tous les jours

- oestrogènes conjugués 0,625 mg /jour + MPA 10 mg 12 jours / mois

- oestrogènes conjugués 0,625 mg /jour + progestérone micronisée 200 mg 12 jours / mois

. Les plus courtes d'entre elles ont fait l'objet de plusieurs publications,

. mais les résultats des plus importantes ne seront disponibles qu'à partir de 2005 environ.

**CERTITUDES PROBABLES ET INCERTITUDES**

**AMELIORATION DE LA QUALITE DE VIE**

Bouffées de chaleur, trouble de l'humeur, du sommeil, sexuels, urinaires : améliorée dans toutes les études  
Cependant :

- l'impact de la ménopause peut varier d'une femme à l'autre,

- les progestatifs (de différentes classes) diminuent significativement les scores de qualité de vie par rapport aux oestrogènes seuls.

- certains effets secondaires fonctionnels (mastodynies, spotting) entraînent parfois l'arrêt du traitement.

## PREVENTION CARDIO-VASCULAIRE

La pathologie cardio-vasculaire est de loin la cause la plus importante de morbidité et mortalité dans la plupart des sociétés.

Après l'âge de 64 ans, sa prévalence est bien supérieure à celle du cancer du sein.

Les bénéfices potentiels d'une réduction du risque cardio-vasculaire pèsent donc de façon prépondérante dans une analyse bénéfice / risque.

Nombreuses données expérimentales sur les effets bénéfiques des œstrogènes :

- Amélioration du profil lipidique, du moins par voie orale
- Actions favorables sur l' endothélium (NO endothélial et autres mécanismes)
- Réduction de la composante inflammatoire du processus d'athérogenèse (modèle des singes ovariectomisées soumises à un régime athérogène)

## PREVENTION CARDIOVASCULAIRE : RISQUE ARTERIEL

Données cliniques discordantes :

- prévention primaire : chez les femmes sans signe d'insuffisance coronarienne
- . Presque toutes les études concluent à un effet protecteur du THS
- . Malgré les perturbations métaboliques induites par les progestatifs utilisés aux USA, leur association aux œstrogènes semble renforcer l' effet protecteur des œstrogènes.

- prévention secondaire : chez des femmes avec signes cliniques d'insuffisance coronarienne patente

HERS JAMA 1998 : comparaison prospective randomisée : prémarin + MPA versus placebo.

- . augmentation des thromboses
- . suggère un effet péjoratif du THS en début de traitement, puis un effet bénéfique second...
- . augmentation du risque artériel la 1<sup>ère</sup> année, réduction ensuite, avec un effet plutôt protecteur entre la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> année.

Conclusions :

- . soit que le Prémarin n' est pas cardioprotecteur,

**. soit, s'il l' est, le MPA**

Mise en route d'un THS déconseillé dans le but d'une prévention secondaire, mais pas d'interruption s'il est déjà en cours depuis plus d'un an.

## BENEFICES OSSEUX :

L'ostéoporose est une cause majeure de morbidité et de mortalité féminine : plus d'une femme ménopausée sur 3 : facteur de perte d'autonomie et lourde charge financière pour les systèmes de santé.

. La protection contre la déminéralisation osseuse évaluée par densitométrie est démontrée par les études contrôlées disponibles, mais la densité osseuse n'est pas un bon prédicteur du risque de fracture, qui dépend de l' architecture osseuse résiduelle.

. La protection contre le risque fracturaire n'est que vraisemblable : le bénéfice fracturaire est seulement évalué à environ 20 %. Quelques rares essais contre placebo ont montré une réduction des fractures vertébrales.

Contrairement à la voie d'administration, la dose d'œstrogène est importante.

Les effets des progestatifs sont variables. Certains comme la norethistérone ont des effets synergiques avec les œstrogènes sur la densité minérale osseuse

Le bénéfice osseux des œstrogènes s' efface en quelques années après l' arrêt du THS

- un THS de 50 et 60 ans seulement est sans bénéfice sur la densitométrie osseuse après 70 ans (âge important pour le risque de fractures).

- un THS à partir de 60-65 ans, poursuivi indéfiniment est plus efficace (idem que pour la prévention cardio-vasculaire).

## AUTRES AVANTAGES SUPPOSES DU THS

. réduction de 20 à 40% de la fréquence des cancers du colon (2ème cancer féminin chez les non fumeuses).

. réduction de 25 à 50% du RR de développer une maladie d'Alzheimer sous traitement œstrogénique

Mais seulement quelques études d' observation disponibles

Biais majeurs (bonne santé des utilisatrices, observance du traitement) : interdisent toute conclusion.

## RISQUE DE CANCER DU SEIN SOUS THS :

. Son incidence dans la population générale augmente avec l' âge jusqu' à plus de 75 ans,

. 10 à 15 ans sont nécessaires pour qu' un cancer du sein soit cliniquement parlant

. cause de mortalité très inférieure à la part des maladies cardiovasculaires (50% de la mortalité totale), mais crainte majeure et cause de refus du THS chez > 15% des femmes ménopausées et de 15% des arrêts du THS.

## INCIDENCE DU CANCER DU SEIN SOUS THS :

### ETUDES D'OBSERVATION ET META-ANALYSES :

- THS < 5 ans : pas d'augmentation du RR de découverte (surveillance comparable des femmes < 55 ans, traitées ou non ?)

- > 10 à 15 ans : légère augmentation possible avec la durée de traitement (RR de découverte de 1,6) : meilleur dépistage, stimulation de petites tumeurs préexistantes ?

- pour 1000 femmes sous THS depuis l'âge de 50 ans : 2 cas de cancer supplémentaires la 5<sup>ème</sup> année, 6 la 10<sup>ème</sup> année, 12 la 15<sup>ème</sup> année
- Ce sur-risque décroît rapidement après l'arrêt du traitement (biais de dépistage ou rôle de promotion, contre un rôle d'initiation)

Le rôle des progestatifs n'est pas connu du fait du faible nombre d'études publiées et de la durée moyenne brève (7 à 10 jours) de leur utilisation dans le cycle, alors que la théorie demanderait au minimum 12 à 14 jours.

L'adjonction d'un progestatif aux estrogènes chez les femmes hystérectomisées n'apparaît pas justifiée et il existe actuellement un consensus pour utiliser les estrogènes seuls dans ces cas.

la récente publication de DUPONT et coll. (10), analysée par GORINS dans ce numéro, montrant l'absence d'augmentation de risque de cancer sous THS chez des femmes à risque (mastopathies bénignes, antécédents familiaux) ;

#### **INCIDENCE DES CANCERS DU SEIN SOUS THS : NOMBREUX BIAIS EPIDEMIOLOGIQUES POSSIBLES DES ETUDES D'OBSERVATION ET META-ANALYSES (C. JAMIN) :**

. Biais de sélection : les femmes a qui est proposé et qui prennent un THS ont plus souvent que les autres des facteurs de risque de cancer du sein (vie urbaine, niveau socio-économique élevé, race blanche, stress, tabagisme, alcool),

. Biais de suivi : les femmes sous THS ont plus de mammographies systématiques jusqu' à un âge avancé

. Transferts de pathologie : avec l'âge, les risques de cancer du sein et de mortalité cardiovasculaire augmentent. Si le THS diminue la mortalité cardiovasculaire, le risque de découvrir un cancer du sein augmente spontanément.

#### **INCIDENCE DES CANCERS DU SEIN SOUS THS : CONCLUSIONS ACTUELLES (C. JAMIN) :**

Les études à notre disposition contiennent des biais tels que pour qu'une suspicion de causalité soit envisageable, le risque relatif (RR) devrait au minimum atteindre 4 à 5.

Seules des études prospectives randomisées > 10 ans permettraient de répondre à la question d'une relation entre cancer du sein et THS et d'affirmer un éventuel effet d'initiation.

C'est le cas de l'étude NACHTIGALL qui étudie une population sur 22 ans et dont les résultats montrent l'absence d'augmentation de cancer du sein sous THS.

Rôle des progestatifs :

Plus personne ne croit, pour l'instant, à un effet protecteur mammaire identique à celui observé au niveau de l'endomètre. Il est vrai que seules certaines équipes françaises y avaient cru. Actuellement, il existe un consensus pour ne pas administrer de progestatif à une femme hystérectomisée.

#### **MORTALITE DES CANCERS DU SEIN SOUS THS :**

Pas d'augmentation, mais nette tendance à la diminution chez les femmes ayant pris un THS du fait :

- d'une détection plus précoce par mammographies systématiques : tumeur de taille plus réduite
- de formes mieux différenciées et moins agressives.

Conclusions :

Actuellement, l'analyse critique de la littérature disponible ne permet pas d'affirmer qu'il existe un lien entre THS et survenue d'un cancer du sein et encore moins un lien de causalité.

Nécessité d'une mammographies < 2 ans avant la mise en route du THS.

#### **CANCER DE L'ENDOMETRE :**

Le risque de cancer de l'endomètre est fortement augmenté par les oestrogènes seuls.

Cet effet défavorable est largement annulé par l'administration associée d'un progestatif : obligatoire chez les femmes non hystérectomisées.

La question restant posée est celle du caractère complet ou seulement partiel de cette annulation.

Exploration de l' endomètre systématique avant THS?

Pour BLANC : rien en l'absence de symptomatologie fonctionnelle. Par contre, en cas de troubles hémorragiques persistants après ajustement thérapeutique, l'exploration de l'endomètre doit être effectuée par une échographie pelvienne endo-vaginale ; et si cela est nécessaire, il faut poursuivre les investigations histologiques de préférence sous contrôle visuel orienté par hystéroscopie.

#### **CANCER DU COL :**

La cytologie cervicale en péri et post-ménopause constitue encore actuellement le test majeur de dépistage du cancer du col utérin, car les femmes au-delà de 50-60 ans ne sont pas épargnées.

La nécessité d'une surveillance cytologique annuelle pour les patientes ayant eu antérieurement des frottis anormaux est soulignée. Un intervalle de deux ans peut être observé dans les autres cas.

### **RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX**

- . Légère augmentation du risque de thrombose veineuse, confirmé par la HERS donc "evidence-based "
- . Risque absolu faible : ne porte que sur un petit nombre de cas)
- . Concerne essentiellement la 1ère année de THS : révélation d'une anomalie de la coagulation préexistante (thrombophilie) souvent héréditaire.
- . Risque identique quelle que soit la voie d'administration et le type des oestrogènes ?

### **RISQUE BILIAIRE :**

confirmé par la HERS : donc "evidence-based "

### **AUTRES MODES DE PRISE EN CHARGE**

- A recommander systématiquement : abandon du tabac, diététique, exercice physique,
- En fonction des facteurs de risque : hypolipidémiants, biphosphonates
- Place des SERM ? (autre topo)

### **CONCLUSIONS :**

- Les bénéfices à court terme (50 – 60 ans) sur la qualité de vie peuvent être considérés comme certains.
  - Les bénéfices à long terme (après 60 ans), cardio-vasculaire et osseux, restent à démontrer et doivent être mis en balance avec les risques, en particulier de cancer du sein
- Actuellement, même si l'on retient une légère augmentation du risque de cancer du sein après THS prolongé (non définitivement prouvé), la balance " bénéfice-risque " reste en faveur du THS, notamment chez les femmes avec facteurs de risque significatifs de maladie cardiaque ou d'ostéoporose.
- La mise en route d' un THS doit être décidée sur une base individuelle
- en fonction des antécédents généraux et gynécologiques de chaque patiente,
  - après vérification de l'absence de contre-indications absolues ou relatives, par interrogatoire, examen clinique, frottis, et mammographies < 2 ans.
- 

## **PROGESTATIFS ET RISQUE MAMMAIRE**

G. PLU-BUREAU - Paris

Si le rôle de prolifération cellulaire des estrogènes sur le tissu mammaire fait l'objet d'un consensus, il n'en est pas de même du rôle de la progestérone et des progestatifs qui demeure à ce jour controversé. Les données histologiques en relation avec la phase du cycle menstruel montrent un pic d'activité mitotique plus élevé en phase lutéale qu'en phase folliculaire. Le développement récent d'anticorps spécifiques des marqueurs de prolifération cellulaire a permis la réalisation d'études cytologiques plus simples. Certains travaux montrent que la progestérone aurait une action antiproliférative sur le tissu mammaire in vivo, confirmant des données de cultures cellulaires et d'expérimentations animales.

Chez la femme, il faut probablement distinguer l'effet des progestatifs seuls, utilisés ou non à dose antigonadotrope avant la ménopause de l'action d'une association estroprogestative en post ménopause. Ainsi dans le 1<sup>er</sup> cas, nous avons montré à l'aide d'une étude épidémiologique de cohorte que l'utilisation de progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone à doses antigonadotropes était associée à une diminution du risque de cancer du sein chez des femmes françaises présentant une mastopathie bénigne. En post ménopause, il est probable que le THS, utilisé pendant plus de 10 à 15 ans, augmente le risque de cancer du sein (2.3 % [1.1-3.6 ; IC à 95 %] par année d'utilisation), sans qu'un jugement de causalité soit formellement établi. Malgré les données épidémiologiques récentes observant une différence de niveau de risque entre le THS estrogénique seul et le THS combiné estroprogestatif, l'extrapolation de ces résultats aux traitements utilisés en France reste difficile. La façon d'utiliser la combinaison d'estrogènes et de progestatifs semble un élément clé dans l'évaluation du risque de cancer du sein.

L'évaluation des pratiques françaises à la fois sur le type des hormones utilisées et la façon de les combiner, association continue ou séquentielle, devient urgente pour la prise en compte globale du bilan risque – bénéfice du THS et des alternatives thérapeutiques potentielles pour les femmes à haut risque de cancer du sein.

## **STRATEGIES BENEFICES - RISQUES DES TRAITEMENTS DE LA MENOPAUSE**

J.C. THALABARD, G. PLU-BUREAU - Médecine de la Reproduction, Hôpital Necker

L'augmentation notable de l'espérance de vie notamment féminine dans les pays industrialisés accentue la nécessité d'une réflexion en terme bénéfices- risques des traitements hormonaux de la ménopause dès lors qu'ils visent autant à prévenir des pathologies à des horizons plus ou moins lointains qu'à répondre à une demande immédiate de la femme vis de vis de symptômes éprouvés.

Cette réflexion, qui ne peut reposer que sur une approche globale, dynamique intégrant l'horizon des divers événements susceptibles de survenir après la ménopause, amène à des pondérations différentes selon le point de vue de la femme, du prestataire de soins ou du décideur public (Bureau *et al.*, 1993).

Les résultats d'études récentes concernant les effets du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur divers organes cibles, le développement de molécules d'actions plus ciblées (Chlebowski, 2000), une meilleure identification des personnes à risque de développer telle ou telle pathologie (Armstrong *et al.*, 2000; Col *et al.*, 1999; Gail *et al.*, 1999) amènent à rediscuter les résultats de quelques unes des analyses coûts – bénéfiques existantes sur ce sujet (Cheung & Wren, 1992; Grady *et al.*, 1992; Plu- Bureau *et al.*, 1993), sous les points de vue individuel et collectif.

#### **Références bibliographiques :**

- Armstrong, K., Eisen, A. & Weber, B. (2000). Assessing the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, **342**, 564-571.
- Bureau, D., Plu- Bureau, G. & Thalabard, J.-C. (1993). L'évaluation économique des traitements médicaux: méthodes et enjeux. *Economie et Statistique*, **266**, 65-75.
- Cheung, A.P. & Wren, BG. (1992). A cost- effectiveness analysis of hormone replacement therapy in the ménopause. *Medical Journal of Australia*, **156**, 312-316.
- Chlebowski, R.T. (2000). Reducing the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, **343**, 191-198.
- Col, F., Pauker, S.G., Goldberg, R.J., Eckman, m.H., Orr, R.K., Ross, E.M. & Wong, J.B. (1999). Individualizing therapy to prevent long-term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine*, **159**, 1458-1466.
- Gail, M.H., Costantino, J.P., Bryant, J., Croyle, R., Freedman, L., Helzlsouer, K. & Vogel, V. (1999). Weighting the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **91**, 1829-1846.
- Grady, D., Rubin, S.M., Petitti, D.B., Fox, C.S., Black, D., Ettinger, B., Ernster, V.L. & Cummings, S.R. (1992). Hormone Therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals of Internal Medicine*, **117**, 1038-1041.
- Plu- Bureau, G., Bureau, D. & Thalabard, J.-C. (1993). Enjeux socio- économiques de la ménopause: bilan des études coûts- efficacité. *Revue du Praticien*, **43**, 2665-2669.

### LE RISQUE HISTOLOGIQUE DE CANCER DU SEIN

Brigitte ZAFRANI, Institut Curie, 26, rue d'Ulm. 75005. Paris

Le risque histologique associé aux lésions mammaires bénignes a été diversement documenté dans la littérature. Les données qui ont été publiées concernent des études rétrospectives ayant des reculs très différents et pour lesquelles les critères de diagnostic histopathologiques utilisés ne sont pas toujours reproductibles, même s'ils ont été précisés depuis quelques années. Par ailleurs, dans le contexte actuel du dépistage mammographique et de la découverte de lésions infra-cliniques, il n'est peut-être pas licite d'extrapoler les résultats de séries de patientes ayant consulté pour une anomalie clinique.

Parmi les lésions histologiques, il faut distinguer les lésions précurseurs (ou pré-néoplasiques) , tel que le carcinome canalaire in situ, qui confèrent un risque de cancer dans le sein porteur de la lésion étudiée et les lésions dites « à risque » qui confèrent un risque de cancer dans le sein porteur de la lésion étudiée mais également dans l'autre sein. Parmi les lésions « à risque », il faut individualiser l'hyperplasie canalaire atypique qui indique un risque relatif de (RR x 5-9) avec une fréquence de survenue d'un cancer infiltrant estimée à 5-10% et la néoplasie lobulaire in situ qui indique un risque relatif (RR x 5- 12 ) avec une fréquence de survenue d'un cancer infiltrant de 20-30%. Ces deux facteurs de risque sont doublés chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et sont augmentés chez les femmes pré-ménopausiques. Il s'agit donc de deux lésions pour lesquelles le risque de développer un cancer du sein est significatif à l'échelon individuel nécessitant une prise en charge spécifique.

Les autres lésions bénignes (fibroadénome, lésions proliférantes et cicatrice radiaire) ont un risque associé de (RR x 1,5-3) , sans signification à l'échelle individuelle et ne nécessitant pas une prise en charge spécifique.

### LE RISQUE GENETIQUE DE CANCER DU SEIN

Dominique STOPPA-LYONNET, Institut Curie, Paris

Les années quatre-vingt-dix ont connu des avancées cruciales dans la compréhension des formes familiales de cancer du sein. En effet, les études d'épidémiologie, après avoir reconstitué de façon systématique l'histoire familiale de femmes atteintes de cancer du sein, ont permis de retenir que 5% des cas de cancer du sein étaient liés à la transmission selon le mode autosomique dominant d'un facteur génétique de prédisposition. Le risque de cancer du sein associé est majeur : de 38% à l'âge de 50 ans ; de 67% à l'âge de 70 ans, de plus de 80% à 80 ans (Claus *et al.*, 1991). L'âge moyen au diagnostic est inférieur à 50 ans.

Puis très rapidement, ces études ont permis, en mettant à contribution des familles à cas multiple de cancer du sein, d'identifier deux gènes dont les altérations constituent ces facteurs de prédisposition : BRCA1 et BRCA2 (Breast CAncer) (Miki *et al.*, 1994 ; Wooster *et al.*, 1995 ; Tavtigian *et al.*, 1996). Les risques tumoraux associés à BRCA1 et BRCA2 concernent non seulement le sein mais aussi l'ovaire. Il devient maintenant possible, devant une histoire familiale donnée, de repérer l'altération génétique responsable puis secondairement de proposer aux membres de la famille un test permettant de savoir s'ils sont ou non porteur de ce facteur de prédisposition. La prise en charge des femmes à risque est néanmoins loin d'être réglée.

Une expertise INSERM a fait le point sur l'état des connaissances et proposé des recommandations de prise en charge (Eisinger et al, pour résumé). Très brièvement, une surveillance mammaire clinique bi-annuelle et mammographique annuelle est recommandée à partir de l'âge de 30 ans ; la surveillance ovarienne par échographie est recommandée à partir de l'âge de 35 ans ; l'ovariectomie prophylactique est recommandée à l'âge de 40 ans chez les femmes porteuses d'une altération de BRCA1 ; elle est différée s'il s'agit d'une mutation de BRCA2. Enfin, est posée la difficile question de la mammectomie prophylactique qui, bien que non-recommandée par l'Expertise INSERM, peut être discutée.

Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and Steroid Hormon Study. *Am J Hum Genet* 48:232-242 (1991)

Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espie M, Janiaud P, Kuttann F, Lebrun JP, Lefranc JP, Pierret J, Sobol H, Stoppa-Lyonnet D, Thouvenin D, Tristant H, Feingold J Expertise collective INSERM-FNCLCC : Recommandations portant sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Résumé paru dans les Annales de Génétique. *Ann Genet* 42 : 51-64 (1999)

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the

Tavtigian SV, Simard S, Rommens J, Cough F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Offit K, Stoppa-Lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bogden R, Chen Q, Davis T, Dumon M, Frye C, Hattier T, Jammulapati S, Janecki T, Jiang P, Keher R, Leblanc JF, Mitchell JT, MacArthur-Morrison J, Nguyen K, Peng Y, Samson C, Schroeder M, Snyder SC, Steele L, Stringfellow M, Stroup C, Swedlund B, Swensen J, Teng D, Thomas A, Tran T, Tran T, Tranchan M, Weaver-Feldhaus J, Wong AKC, Shizuya, H, Eyfjord JE, Cannon-Albright L, Labrie F, Skolnick MH, Weber B, Kamb A, Goldgar DE. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 12:333-337 (1996)

Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789-92 (1995).

## LES PHYTOESTROGENES

Pascale THIS - Centre Hospitalier de Versailles

Des phyto-estrogènes extraits du soja sont actuellement commercialisés et proposés dans le traitement des symptômes de la carence estrogénique. Leur prescription chez les femmes ménopausées à haut risque de cancer du sein ou après un cancer du sein, compte tenu de l'estrogéno-dépendance de ce cancer, justifie une analyse des bénéfices attendus et des risques éventuels. Les études épidémiologiques retrouvent une diminution modérée du risque de cancer du sein chez les femmes consommant du soja, mais elles comportent des facteurs confondants. Les études in vitro portant sur la génistéine ont bien établi son effet biphasique et dose dépendant sur la prolifération des cellules mammaires et soulignent l'importance des concentrations intra-mammaires en génistéine et en estradiol. Les études de tumorigénèse animale soulignent l'importance de la période d'administration (néo-natale ou péri-pubertaire) dans la prévention par la génistéine des tumeurs mammaires chimio-induites. Les phyto-estrogènes doivent être considérés comme des estrogènes faibles. Leur efficacité la mieux documentée concerne la diminution des bouffées de chaleur. Leur prescription chez les femmes à haut risque de cancer du sein ou après cancer du sein ne peut se concevoir que dans un cadre précis, et leur association au tamoxifène pose le problème de leur compétition éventuelle pour la fixation sur le récepteur des estrogènes.

## LA TIBOLONE

Thierry MAUDELONDE - Laboratoire de Biologie Cellulaire et Hormonale  
CHU DE Montpellier-U 540 de l'Inserm

La tibolone est largement prescrite en Europe pour traiter les troubles climactériques et l'atrophie uro-génitale associés à la ménopause et dans certains pays pour la prévention de l'ostéoporose. Il s'agit d'un stéroïde de synthèse de structure voisine des dérivés de la 19-nortestérone tel que le noréthynodrel et la nortestérone. Il se comporte plutôt comme une prodrogue qui est très rapidement métabolisée en composées  $\Delta^4$  isomère et en  $3\alpha$  et  $3\beta$  hydroxylés. Les deux derniers dérivés lient faiblement le récepteur des oestrogènes et ont un faible effet estrogénique alors que le  $\Delta^4$  isomère et à un moindre degré la tibolone, lient assez fortement le récepteur de la progestérone et de façon plus faible le récepteur des androgènes.

Neuf études randomisées essentiellement réalisées contre placebo ont montré l'efficacité de la tibolone dans le traitement des signes climactériques. Elle est aussi efficace que les estrogènes dans les désordres de la libido et n'entraîne pas d'effet androgénique visible (acné, alopécie, hirsutisme) comme on pourrait s'y attendre d'un produit dérivé des androgènes. Ces effets estrogéniques ne semblent pas être présents dans tous les tissus. Il a une spécificité tissulaire.

Plusieurs études randomisées contre placebo ou contre les estrogènes avec un suivi de 6 mois à 3 ans, testant la densité minérale osseuse, ont montré une efficacité comme traitement protecteur de l'ostéoporose d'aussi bonne qualité que celle donnée par les oestrogènes.

Au niveau du sein, les études faites sur des cultures de cellules mammaires normales ou cancéreuses et chez le rongeur ont montré que la tibolone et le  $\Delta 4$  isomère ont des effets antiprolifératifs et proapoptotiques (par inhibition de la synthèse de bcl-2 notamment). D'autre part, la tibolone et ses dérivés inhibent le métabolisme des estrogènes en bloquant les sulfatases qui favoriseraient la formation d'estradiol à partir d'estrone sulfate, de même que la 17  $\beta$ stéroïde deshydrogénase qui assure la transformation de l'estrone en estradiol. Chez le rongeur, la tibolone et ses dérivés sont capables d'inhiber la cancérogénèse induite par le DMBA avec une efficacité aussi grande que le tamoxifène.

Au niveau de l'endomètre, la tibolone n'a pas d'effet prolifératif. Lorsqu'il existe des métrorragies c'est en général à cause d'une pathologie associée tel que polypes, fibromes, etc...

Un rôle protecteur cardiovasculaire reste à démontrer. En effet, les taux lipidiques classiques évoluent, sous tibolone, de façon favorable, mais il n'y a encore aucune relation démontrée entre le risque cardiovasculaire.

## LES TRAITEMENTS NON OESTROGENIQUES DE PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE CHEZ LA FEMME A HAUT RISQUE DE CANCER DU SEIN

C. CORMIER - Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie A, Hôpital COCHIN.

Les possibilités thérapeutiques feront appels préférentiellement à des médicaments validés en terme d'épargne fracturaire : les bisphosphonates et les SERM. En présence de fracture ou d'une ostéoporose, définie comme une densité minérale osseuse (DMO), au moins inférieure à  $-2,5$  DS en T score, l'épargne fracturaire avec ces thérapeutiques est de 50% environ. Ces traitements sont également efficaces sur la perte osseuse postménopausique et sur les marqueurs du remodelage osseux de manière comparable au THS.

La décision de traitements repose essentiellement sur la mesure de DMO. Elle sera faite chez la femme à haut risque de cancer du sein en l'absence de THS, entre 55 et 65 ans, plus ou moins tôt en fonction de l'existence de facteurs de risque de DMO basse, et de facteurs de risque de fracture indépendants de la DMO (fracture maternelle, BMI bas). Elle sera faite quand le THS a été prescrit depuis plus de 10 ans, ou depuis 5 à 10 ans, si la femme se pose la question de son arrêt. Enfin la mesure de DMO sera faite chez la femme à haut risque génétique du K de l'ovaire et du sein (mutation BRCA1) environ 10ans après l'ovariectomie substituée.

Le choix des traitements dépendra de l'existence ou non d'antécédents de fracture personnelle, du degré d'ostéoporose, de son site rachidien ou fémoral. Pour les ostéopénies significatives, la décision de traitement sera aidé par la mesure des concentrations des marqueurs du remodelage osseux, dans le sang ou les urines. Leur augmentation, exposant à un risque de perte osseuse accélérée incitera à traiter. Sinon on proposera de refaire la DMO 3 à 5 ans plus tard.

## TAMOXIFENE ET RALOXIFENE

Gabriel ANDRE - STRASBOURG

***Les SERMs sont aujourd'hui le seul espoir de prévention du cancer du sein. Leur utilisation en pratique courante chez la femme à risque nécessite une meilleure connaissance du rapport bénéfice-risque.***

### 1. LE TAMOXIFENE.

L' étude américaine de **prévention du cancer du sein (BCPT)** est la plus importante.

Elle est randomisée : Tamoxifène 20 mg/24 h. versus placebo ; elle s'adresse à des femmes à risque. Globalement, RR = 0,55 avec le TAM. La protection est plus importante chez les patientes âgées, mais persiste chez les patientes jeunes encore réglées (RR 0,47 pour supérieur à 60 ans, 0,52 entre 50 et 60 ans, 0,65 pour inférieur à 49 ans). Il n' y a pas d' effet protecteur pour les tumeurs ER

**Cancers de l' endomètre et embolies pulmonaires** sont 3 fois plus fréquents.

47 **fractures** ont été observées dans le groupe TAM versus 71 dans le groupe placebo, et il n'y a pas de différence pour l' **infarctus du myocarde**.

### 2. LE RALOXIFENE.

L'étude MORE (7705 patientes en post-ménopause ostéoporotiques recevant en double aveugle soit un placebo soit du Raloxifène 60 ou 120 mg/24 h.) à 3 ans, a permis d'apprécier le risque de diminution de **cancer du sein**. Le RR global est à 0,35 (0,21 – 0,58), sur les cancers invasifs RR = 0,24 (0,13 – 0,44), sur les ER+ RR = 0,10 (0,04 – 0,24) et sur les ER - RR = 0,88 (0,26 – 3,00).

Au niveau de l' **endomètre** le RR = 0,8 (0,21 – 2,67). Il n'y a donc pas de surcroît de risque de cancer avec le Raloxifène.

Elle confirme tout l'intérêt du Raloxifène dans la prévention du **risque fracturaire**. Au niveau vertébral, le RR = 0,65 (0,53 – 0,65) avec 60 mg/24 h. de Raloxifène.

Le profil lipidique est globalement favorable, si ce n' est une diminution du HDL cholestérol.

Le **risque thrombo-embolique veineux** est multiplié par 2 ou 3. Il est comparable à celui observé avec le THS.

## LA MALADIE ABORTIVE

### QUELS SONT LES EXAMENS PERMETTANT D'ÉVALUER UNE ANOMALIE DE L'IMPLANTATION ?

Philippe MERVIEL, Serge UZAN - Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction  
Hôpital Tenon - Paris

L'implantation embryonnaire humaine est un phénomène complexe associant un embryon de bonne qualité à un utérus de morphologie normale ayant un endomètre réceptif. Elle nécessite également une tolérance immunologique maternelle et une bonne vascularisation utérine. Différents examens vont permettre de prédire les échecs d'implantation.

- **L'évaluation de la qualité embryonnaire** est réalisée à l'aide de critères morphologiques (nombre de blastomères, aspect +/- fragmenté,...) regroupés dans des scores. **La culture prolongée des embryons in-vitro** permet leur sélection jusqu'au stade blastocyste, ce qui améliore les taux de grossesse obtenus en AMP.
- L'éclosion de l'embryon précède la phase d'attachement à la muqueuse utérine et est liée en partie à l'épaisseur de la zone pellucide. La mesure de la taille de celle-ci peut conduire à **une éclosion assistée**.
- L'utérus doit posséder une morphologie normale, ce qui sera confirmé par **une échographie pelvienne +/- associée à une hystérocopie**. L'échographie permet en outre de rechercher les anomalies tubaires responsables d'échecs d'implantation (hydrosalpinx).
- La réceptivité endométriale résulte de la sécrétion des hormones stéroïdiennes ovariennes (oestrogènes et progestérone) et peut être évaluée à partir de la **biopsie d'endomètre**. Celle-ci recherchera également une endométrite.
- La tolérance immunologique et les anomalies de l'hémostase seront recherchés par **un bilan sanguin thrombo-embolique et immunologique** (auto-anticorps, anticoagulant, protéines de la coagulation, facteur Leyden). **Un caryotype des deux membres du couple** sera réalisé face à des FCS à répétition.
- La vascularisation utérine est évaluée par le **Doppler aux artères utérines**, voire endométrial. Une anomalie peut conduire à la prescription de thérapeutiques anti-agrégantes et vasodilatatrices (aspirine, donneur de NO).

*Ainsi, la meilleure connaissance de physiologie de l'implantation embryonnaire humaine a permis de définir des anomalies responsables d'échecs. Nous possédons désormais plusieurs examens permettant d'évaluer la capacité implantatoire de la femme.*

### ANOMALIES OVARIENNES ET FCS A REPETITION :

Jean-Marie ANTOINE

Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction,  
Hôpital TENON, 4 rue de la Chine – 75020 PARIS

La survenue d'au moins 3 FCS du 1<sup>er</sup> trimestre concerne environ 1 couple / 200 (de 0,4 à 1%). Une récente étude sur 601 femmes (LEONE 1999) montre que les causes immunologiques (44%) et infectieuses (35%) seraient les plus fréquentes, tandis que 6% des cas resteraient inexplicés. Dans ce dernier groupe notamment pourraient intervenir des facteurs hématologiques (thrombophilie), endométriaux, spermatiques et ovariens.

On sait depuis longtemps que l'âge maternel est un facteur direct d'augmentation du risque de FCS, multiplié par 2 à 3 à partir de 40 ans par rapport aux femmes plus jeunes.

Plus récemment, une étude cas-contrôle sur 78 analyses histologiques de produits de FCS précoces (NASSERI 1999) a montré que la proportion de femmes avec FSH > 10 mUI/ml et / ou E2 > 50 pg /ml à J3 passe de 26,9% lorsque le caryotype foetal est normal (n = 34) à 57,6% lorsqu'il est anormal (p = 0,0186). Par ailleurs TROUT (2000) retrouve ces mêmes signes d'altération de la réserve ovarienne chez 58% des femmes avec FCS à répétition inexplicée contre 19% lorsqu'il existe une cause connue de FCS (p < 0,004).

Ces données suggèrent que, quel que soit l'âge de la femme, une réserve ovarienne insuffisante est associée à des anomalies ovocytaires à la fois quantitatives et qualitatives, avec des risques significativement plus élevés d'aneuploïdie foetale et de FCS à répétition. L'évaluation de la réserve ovarienne, par dosage à J3 de FSH, LH, E2 et inhibine plasmatiques, doit donc faire partie du bilan de FCS à répétition.

Parmi les possibilités de prise en charge actuelles, les microdoses d'analogue du GnRH et le recours au don d'ovocytes restent les moins mauvaises solutions. La place éventuelle des antagonistes du GnRH doit être évaluée. Les aspects les plus novateurs concernent :

- . la nécessité d'un diagnostic prénatal (et probablement d'une amniocentèse systématique) en cas de grossesse évolutive finalement obtenue chez ces femmes avec leurs propres ovocytes,
- . et la place éventuelle de la FIV, qui présente plusieurs intérêts théoriques en cas de FCS à répétition :



- en FIV classique : la sélection des embryons en fonction de leur cinétique et de leur qualité morphologique (corrélées au taux d'anomalies chromosomiques pour MUNNE 1995) et le remplacement de plusieurs embryons (qui augmente les chances d'avoir au moins un embryon normal) ; elle serait en fait surtout intéressante chez les femmes jeunes (BALASH 1996), les anomalies chromosomiques étant de toutes façons fréquentes chez les plus âgées (RAZIEL 1997) ;
- en ICSI : la prévention des triploïdies ;
- et en DPI : le remplacement sélectif des embryons sans aneuploïdie. Chez des femmes tout venant, la série multicentrique rapportée par MUNNE (1999) montre, par rapport à un groupe apparié de FIV sans DPI, une augmentation du taux de grossesse évolutive par embryon transféré (15,9% contre 10,6% -  $p < 0,05$ ) et une tendance à la réduction du taux de FCS (14,3% contre 25,7% - NS). Chez des femmes avec FCS à répétition ( $n = 3.9 \pm 0.6$ ), la courte série préliminaire de PELLICER (1999) sur 9 cas confirme la proportion élevée (53%) d'embryons anormaux malgré l'âge jeune des patientes. Cependant, elle ne permet pas de conclure sur l'amélioration des chances de grossesse évolutive.

Dans le domaine des dystrophies ovariennes, la prévalence des OPK échographiques chez les femmes avec FCS à répétition a été évaluée à 36% par LIDDELL (1997) et 40.7% par RAI (2000). Elle serait donc légèrement plus élevée que dans la population générale : 21.6% avant 36 ans et 7.8% à partir de 36 ans pour KOIVUNEN (1999) et 28% pour KOUSTA (1999). Cependant dans les séries de LIDDELL et RAI, le risque d'une nouvelle FCS lors de la grossesse suivante n'est pas différent chez les femmes avec ou sans signes échographiques d'OPK.

De nombreux auteurs avaient suggéré un lien entre une augmentation de la LH urinaire et/ou plasmatique et un risque élevé de FCS. En fait, les traitements susceptibles d'augmenter la LH plasmatique (Clomiphène, hCG, hMG) sont associés à des taux inchangés ou plutôt bas de FCS. A l'inverse, les analogues de la LHRH ne réduisent pas leur fréquence dans la seule série prospective randomisée de CLIFFORD (1996). Surtout, d'autres facteurs de risque de FCS plus significatifs ont été mis en évidence :

WHITE (1996) analysant 109 grossesses obtenues sous step-up low dose chez 225 OPK échographiques a trouvé comme seul facteur significatif le BMI > 25, associé à 31,3% de FCS.

OKON (1998) a montré chez 43 femmes avec FCS à répétition, dont 10 avec signes d'OPK, une augmentation par rapport à 18 contrôles fertiles des taux de testostérone (chez femmes avec ou sans OPK), d'androstènedione et du rapport testostérone / SHBG ratios (chez les femmes sans OPK). Il existe de plus une corrélation négative entre la testostérone en phase folliculaire et les taux utérins et plasmatiques de PP14 à LH+10, suggérant un effet délétère possible de l'hyperandrogénie sur l'endomètre.

Enfin, dans la série de BUSSEN (1999) le risque de FCS à répétition est significativement associé à l'élévation en phase folliculaire de la prolactine et de l'androstènedione, et surtout à nouveau à un BMI > 25 ( $p = 0.0001$ ).

AU TOTAL, CHEZ LES FEMMES AVEC DYSTROPHIES OVARIENNES, LES FACTEURS DE RISQUE DE FCS NE SERAIENT PAS LA LH, MAIS L'HYPERPROLACTINEMIE, L'HYPERINSULINISME D'ORIGINE GENETIQUE FREQUEMMENT ASSOCIE A L'OPK, MAJORE PAR L'OBESITE, FACTEURS MAJEURS AGGRAVANT L'HYPERANDROGENIE, ELLE-MEME DELETERE POUR LA QUALITE FOLLICULAIRE ET POUR L'ENDOMETRE.

A titre préventif, il apparaît donc particulièrement important d'encourager les OPK obèses à perdre du poids avant la mise en route d'une grossesse, spontanée ou sous stimulation. La place des hypoglycémifiants oraux (Metformine) pour la prévention des FCS est en cours d'évaluation.

#### REFERENCES :

- LEONE F.P.G., Fertil. Steril. 1999, 72, Suppl. 1, S172
- NASSERI A, Fertil. Steril. 1999, 71, 715-718
- TROUT SW, Fertil Steril 2000, 74, 335-337
- MUNNE S., Fertil. Steril. 1995, 64, 382-391
- BALASCH J., Hum. Reprod. 1996, 11, 1579-1582
- RAZIEL A., Fertil. Steril. 1997, 67, 88-92
- MUNNE S., Hum. Reprod. 1999, 14, 2191-2199
- PELLICER A., Fertil. Steril. 1999, 71, 1033-1039
- LIDDELL HS, Aust N Z J Obstet Gynaecol 1997, 37, 402-406
- RAI R, Hum Reprod 2000, 15, 612-615
- KOIVUNEN R., Acta Obstet Gynecol Scand 1999, 78, 137-141
- KOUSTA E, Hum Reprod 1999, 14, 2720-2723
- CLIFFORD K., Br. Med. J. 1996, 312, 1508-1511
- WHITE D.M., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 3821-3824
- OKON M.A., Fertil. Steril. 1998, 69, 682-690
- BUSSEN S., Hum. Reprod. 1999, 14, 18-20

## DIFFICULTES INFECTIOLOGIQUES EN CONSULTATION

### DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES DES ENDOCERVICITES

Roland QUENTIN

Département de microbiologie médicale et moléculaire et de Gynécologie-Obstétrique,  
CHU Bretonneau - 2 boulevard Tonnelé 37044 Tours Cedex

Par définition, l'endocervicite consiste en une infection des cryptes glandulaires de l'endocol. Cette entité est très différente de la vulvo-vaginite et c' est en ce sens qu' il existe souvent des malentendus. En effet, autant la pathologie infectieuse vulvo-vaginale est cliniquement expressive et ne nécessite dans bon nombre de cas pas le recours au prélèvement vaginal, autant le diagnostic d'endocervicite est difficile et l'aide du laboratoire précieuse. En effet, la symptomatologie chez les patientes est extrêmement frustrée. Bien souvent le diagnostic devra être évoqué sur l'existence de signes urinaires associés (urétrite chez le partenaire, signes d'infection urinaire et/ou leucocyturie sans germe), ou malheureusement sur l'existence de complications (infections utéro-annexielles, rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré). Les principales étiologies des endocervicites sont *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*, deux bactéries sexuellement transmises qui survivent mal dans la cavité vaginale mais qui trouvent un gîte idéal dans les glandes cervicales où elles pourront se maintenir pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois. Compte tenu que la symptomatologie est peu évocatrice et que les complications sont extrêmement dommageables pour la patiente en terme de fécondité et de sexualité, le recours au diagnostic biologique est quasiment une nécessité absolue. Ce diagnostic reposera sur un prélèvement endocervical strict qu' il faut bien différencier du prélèvement vaginal. Le prélèvement endocervical se réalise à l'aide de 3 écouvillons. Avant de prélever, il faudra désinfecter l'exocol avec une solution antiseptique (chlorexidine ou bétadine solution vaginale). Le prélèvement devra s'effectuer strictement dans l'endocol, d'abord à l'aide d'un écouvillon monté en coton qui permet de recueillir les sécrétions présentes dans la cavité endocervicale. Ce prélèvement servira à la recherche de *Neisseria gonorrhoeae* et des autres bactéries "pyogènes". Le second prélèvement utilisera un écouvillon monté en dacron qui permet, par un frottement prolongé dans la cavité endocervicale, de recueillir des cellules pour la recherche de *Chlamydia trachomatis*. La méthode de choix actuel pour cette recherche est la PCR. Le troisième écouvillon en dacron permettra de recueillir des cellules pour la recherche des mycoplasmes. La méthode de choix pour cette recherche est la culture sur milieux gélosés spécifiques. L' existence d' endocervicites à mycoplasmes est contestée. En conséquence, un prélèvement d' endocol positif à mycoplasmes pourrait signifier qu'il existe déjà une atteinte de la cavité utérine ou amniotique. Rappelons qu'une très bonne sensibilité pour la recherche des agents des infections sexuellement transmises est obtenue lorsque l' on couple le prélèvement d' endocol et le prélèvement urétral.

### DEBAT SUR LE TRAITEMENT DES MYCOSES CHRONIQUES RECIDIVANTES.

D. VEXIAU-ROBERT, M. FEUILHADE DE CHAUVIN

Les vulvo-vaginites chroniques récidivantes candidosiques, définies par la survenue de plus de quatre épisodes par an, prouvés par l'examen mycologique, représentent un faible pourcentage d'à peine 10% des patientes.

La difficulté repose, en fait, sur un diagnostic de certitude apporté par la confrontation de l'examen clinique (valeur de l'interrogatoire ++++) et de la présence à l'examen direct de filaments mycéliens ( pseudo-mycelium).

Le plus souvent, le diagnostic est porté par excès. Il faut distinguer les vraies candidoses, définies ci-dessus, des colonisations candidosiques (fausses vulvo-vaginites candidosiques récidivantes), qui sont en fait la majorité des cas.

Si le diagnostic de vraie récurrence candidosique est porté, un traitement curatif est institué, complété par une prévention médicamenteuse des récurrences. En cas de colonisation candidosique, c'est le terrain sur lequel survient la récurrence qu'il convient de traiter. La suppression des facteurs favorisants exogènes et endogènes s'accompagne du traitement de la sphère gynécologique. Il faut faire un traitement adapté de la sécheresse vulvaire par hormonothérapie locale, voire introduction ou modification d'un traitement oestro- progestatif déjà existant.

Les vulvo-vaginites chroniques récidivantes candidosiques ne sont pas une fatalité. Le traitement résulte d'un diagnostic précis, clinico-mycologique.

### RECURRENCES HERPETIQUES ET GROSSESSE

Philippe JUDLIN et Patricia BARBARINO-MONNIER

Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique - Maternité Régionale de Nancy.

L'herpès génital est une MST fréquente, due à HSV-2 mais aussi de plus en plus à HSV-1. Les patientes infectées présentant une grossesse sont donc nombreuses et inquiètes en raison du risque, faible mais réel

d'herpès néonatal. Durant la grossesse, le principal risque de contamination fœtale est constitué par la primo-infection au 3<sup>ème</sup> trimestre. La moitié de ces primo-infections sont asymptomatiques et ne sont donc pas pris en charge. Les récurrences herpétiques, en revanche, n'entraînent qu'un risque limité pour l'enfant qui est protégé par les anticorps anti-HSV reçu de sa mère. La prise en charge d'une récurrence durant la grossesse s'avère cependant délicate et l'usage des dérivés de l'aciclovir n'est pas recommandé. La question principale est constituée par la conduite à tenir durant l'accouchement pour les patientes ayant présentées au moins une crise pendant le grossesse. L'idéal serait de disposer d'un test de dépistage rapide permettant un prélèvement génital à l'admission en salle de naissance. Des techniques type PCR rempliront probablement dans un futur proche cet objectif. A l'heure actuelle, une césarienne n'est pas recommandée en l'absence de signes cliniques en faveur d'une poussée herpétique. Une désinfection soigneuse de la filière génitale sera faite; des prélèvements virologiques seront effectués sur le nouveau-né à la naissance. Enfin des conseils d'hygiène seront prodigués aux parents pour limiter le risque d'herpès postnatal.

EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE A L'ACCOUCHEMENT

PATHOLOGIES DE L' HEMOSTASE INDUISANT UN RISQUE HEMORRAGIQUE  
A L' ACCOUCHEMENT.

B. BONEU, R. DESPRATS -Toulouse

Ce bref exposé a été préparé par un anesthésiste possédant une longue expérience dans le domaine de l'obstétrique (R.D) et un biologiste spécialiste de l'hémostase (B.B). Deux questions pratiques ont été identifiées. En pré-partum, un bilan d'hémostase systématique est-il nécessaire ? Non si la grossesse est d'évolution normale et si l'interrogatoire ne révèle aucune tendance hémorragique anormale dans les antécédents. En cas de bilan systématique, le risque encouru est d'observer un allongement du temps de céphaline activée (TCA) reflétant une erreur de prélèvement ou une anomalie de l'hémostase sans conséquence hémorragique (déficit en facteur XII et en facteur XI). En cas de grossesse compliquée, (préclampsie) ou autres antécédents hémorragiques, le bilan d'hémostase devient nécessaire pour adopter si nécessaire des mesures thérapeutiques préventives. Dans quelles circonstances faudrait-il ne pas faire une péridurale ou une rachianesthésie en raison du risque d'hématome péridural ? En cas d' anomalies acquises ou constitutionnelles de l'hémostase, et de traitement antithrombotique en cours. Noter que dans la plupart des cas, les maladies de Willebrand classiques et modérées (taux de facteur Willebrand 30 % - 45 %) se normalisent en fin de grossesse, d'où l'intérêt d'un bilan au 8<sup>ème</sup> mois chez ces patientes pour décider de la CAT. Les thrombopénies sont fréquentes chez la femme enceinte. On peut accepter jusqu' à 80 000/mm<sup>3</sup>. En cas de traitement préventif par HBPM, (dose quotidienne ? 5000 u), ou en cas de traitement curatif par HBPM, (dose quotidienne 80-100 u X 2) 18 h doivent séparer la sous cutanée de l'**anesthésie loco-régionale rachidienne**. En cas de traitement curatif par HBPM (dose quotidienne 170-180 u X 1) 24 h sont nécessaires. S'il existe un doute, le TCA ne sert à rien, demander une héparinémie (activité anti-Xa). La demi-vie de l'héparine standard IV est brève (1h) et son monitoring facile (TCA). Le seul traitement anti agrégant utilisé pendant la grossesse est l'aspirine : suspendre le traitement 4 jours avant en raison de l'effet retard du médicament. Le temps de saignement ni le PFA 100 ne permettent de prédire le risque hémorragique.

EVALUATION DU SAIGNEMENT OBSTETRICAL  
Au CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-CLOUD (92)  
Docteur N. NAHAWI

Nous présentons ici les deltas d'hémoglobine, observés en 1998, à la maternité de Saint-Cloud, juste avant et 48 heures après l'accouchement.

Parmi les patientes qui ont perdu plus de 2 g d'hémoglobine, les extractions instrumentales représentent un chiffre important ( $p < 0.001$ ) et un nombre non négligeable d'hémorragies de la délivrance n'a pas été diagnostiqué.

La grossesse induit une pathologie de l'hémostase qui est classiquement soit hémorragique soit thrombotique ; ces complications représentent à ce jour la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> cause de mortalité maternelle dans les pays développés. Elle peut entraîner également des situations complexes, ambivalentes associant intimement risques hémorragiques et thrombotiques. Cette ambivalence s'explique par l'intrication de deux phénomènes distincts : la première est intrinsèque à la physiologie même de l'hémostase et à sa régulation (de ce point de vue, la CIVD est une complication exemplaire où micro-thrombose et hémorragies apparaissent indissociables). Mais, la grossesse est également impliquée en tant que telle : en effet, l'adaptation maternelle aux risques hémorragiques de la placentation hémochoriale a eu pour effet d'induire au cours de l'évolution une véritable thrombophilie physiologique chez la femme enceinte. Ce mécanisme adaptatif, pour efficace qu'il soit, n'a pas fait disparaître le risque hémorragique qui coexiste aussi avec un risque majoré de thrombose .

L'interaction de l'hémostase et de certaines circonstances cliniques obstétricales est susceptible d'aboutir à une situation complexe associant étroitement un risque hémorragique et thrombotique que nous proposerons d'appeler thrombo-rragique. Ainsi, la thrombo-rragie se définira par la coexistence durable entre risque thrombotique et hémorragique. Nous essaierons de décrire tout d'abord les principales situations cliniques thrombo-rragiques, hématologiques ou obstétricales

LA CIVD OBSTETRICALE COMME MODELE BIOLOGIQUE DE THROMBORRAGIE

J.F. SCHVED - Montpellier

Le concept de CIVD reste, 50 ans après sa description, difficile à cerner : le processus associé à des degrés divers une activation anormale de la coagulation avec présence de thrombine dans le courant vasculaire, formation de fibrine avec dépôt intravasculaire de fibrine, consommation des facteurs humoraux et cellulaires de l'hémostase susceptibles d'engendrer des hémorragies par déficit et activation secondaire de la fibrinolyse. En pathologie obstétricale, l'activation excessive de la coagulation peut se voir lors d'une mort foetale in utero, lors d'éclampsie et de HELLP syndrome, lors d'hématome rétro placentaire ou d'embolie amyotique voire en post partum pour des causes diverses et en particulier infectieuses. La circulation de thrombine, responsable de dépôt de fibrine, n'est possible que dans la mesure où les systèmes inhibiteurs ne suffisent pas à neutraliser toute la thrombine générée par l'activation excessive de la coagulation. Les conséquences sont liées aux altérations viscérales liées au dépôt de fibrine, au risque hémorragique qu'induit la consommation des plaquettes et celle du fibrinogène mais aussi à l'activation d'autres mécanismes cellulaires non liés à l'hémostase, susceptibles d'engendrer des dégâts tissulaires parfois sévères.

LA THROMBOPENIE IMMUNOALLERGIQUE A L'HEPARINE :  
DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

I.Elalamy, C. Lecrubier, MH Horellou, J Conard, MM Samama.  
Service d'Hématologie Biologique (HOTEL-DIEU de Paris)

La Thrombopénie immunoallergique à l'héparine (TIH) constitue la complication la plus redoutable de ce traitement. Le problème majeur de cet effet secondaire est triple : sa reconnaissance, sa prise en charge et sa confirmation doivent être les plus précoces possibles pour éviter la survenue de complications thrombotiques dramatiques compromettant parfois le pronostic vital. Le risque thrombotique est accru au cours de la grossesse. La prophylaxie anti-thrombotique en cas de thrombophilie constitutionnelle par exemple, est de plus en plus fréquemment basée sur un traitement prolongé par héparine standard ou de bas poids moléculaire. La survenue d'une TIH est donc une éventualité rare dont la fréquence est certes mal connue mais à peine plus d'une vingtaine de cas seulement ont été rapportés dans la littérature.

La TIH peut être asymptomatique et de découverte fortuite lors d'une numération plaquettaire systématique. Rappelons que la surveillance de la numération plaquettaire doit être réalisée deux fois par semaine durant les trois premières semaines de traitement. Les manifestations les plus fréquentes sont des complications thromboemboliques veineuses habituellement distinctes de la thrombose ayant motivé la prescription d'héparine. Ces thromboses, en apparence paradoxales et/ou associées à une thrombopénie, le plus souvent relative, doivent immédiatement faire évoquer le diagnostic.

Des lésions cutanées aux points de ponction, des plaques érythémateuses ou des lésions nécrotiques, parfois même sans thrombopénie associée, peuvent aussi être révélatrices.

La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est retrouvée dans plus de 20% des cas.

Affirmer une TIH reste délicat car généralement les patientes peuvent présenter des associations cliniques et thérapeutiques potentiellement thrombopéniantes (thrombopénie gravidique, état septique, antibiotiques et autres médicaments, HELLP syndrome, allo-immunisation foeto-maternelle, syndrome des antiphospholipides...). Au plan biologique, il faut avant tout s'assurer de la réalité de la thrombopénie par l'exclusion d'une pseudo-thrombopénie liée à une thromboagglutinine froide EDTA-dépendante par exemple.

Différentes variétés de tests sont disponibles pour confirmer une TIH. Les tests fonctionnels détectent l'existence d'un facteur plasmatique activateur plaquettaire et dépendant de l'héparine. Les tests immunologiques ou ELISA mettent en évidence et quantifient, en phase solide, les anticorps anti-F4P/héparine : Heparin Platelet Induced Antibodies (HPIA®, Stago) ou anti/polymère-F4P (HAT®, Diagast). Des discordances persistent entre les ces deux types de tests. De plus, il a été rapporté comme dans le cas des CEC, des patientes ayant des taux significatifs d'anticorps anti-complexes F4P/héparine sans présenter de thrombopénie ni le moindre signe fonctionnel thrombotique.

La spécificité d'un test positif n'est donc élevée que dans un contexte clinique évocateur de TIH et la recherche de ces anticorps n'est pas recommandée en routine en dehors d'une telle situation. En fait, compte tenu des limites de chacun des tests biologiques disponibles, ces deux méthodes, fonctionnelle et immunologique, doivent être considérées comme complémentaires dans la démarche diagnostique.

En pratique, plusieurs critères issus de l'analyse anamnestique rigoureuse s'associent pour concourir à l'établissement du diagnostic de TIH. A partir de ces critères, un score clinico-biologique d'imputabilité diagnostique a été proposé. La détermination de l'histoire naturelle de la numération plaquettaire et son évolution sous héparinothérapie sont fondamentales. La confrontation des tests biologiques et du score d'imputabilité après une analyse soignée de l'anamnèse devrait donc permettre de poser le diagnostic difficile de TIH avec une approche plus fiable.

La prévention primaire des TIH de type II consisterait à limiter les indications de l'héparinothérapie non fractionnée et d'éviter une prescription prolongée. Le traitement par l'héparine doit être le plus court possible.

Néanmoins, toutes les situations cliniques n'autorisent pas un raccourcissement du traitement héparinique (femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires, thrombophilie familiale...). La seule option reste alors la surveillance régulière de la numération plaquettaire.

Le traitement d'une TIH confirmée et symptomatique nécessite une approche multidisciplinaire au sein d'une équipe spécialisée associant le clinicien et le biologiste avec l'arrêt immédiat de l'héparinothérapie et la mise en place d'un traitement antithrombotique de substitution. Deux thérapeutiques bénéficient d'une large expérience et ont, en France, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise en charge des TIH : le Danaparoïde (Orgaran®) et l'Hirudine recombinante, la Lépirudine (Refludan®).

Le Danaparoïde (Orgaran®) est un héparinoïde de synthèse formé par le mélange de glycosaminoglycanes (heparan sulfate, dermatan sulfate chondroïtine sulfate). Il est recommandé dans les TIH à la fois dans un contexte préventif et curatif. Il ne traverse pas la barrière foeto-placentaire. En cas de grossesse bien qu'il ait été utilisé avec succès dans un certain nombre de cas, il n'a pas encore l'AMM dans ce contexte. Nous rapportons notre expérience à propos de 3 femmes qui ont développé une TIH et qui ont reçu du Danaparoïde avec une évolution tout à fait satisfaisante.

La Lépirudine (Refludan®) primitivement extraite de la salive de sangsue, est actuellement obtenue par génie génétique. Il s'agit d'une antithrombine directe puissante n'ayant aucune analogie avec l'héparine et donc dénuée de risque de réaction croisée. Une AMM européenne a donc été délivrée à ce produit en 1997 dans les TIH associées à un accident thrombo-embolique évolutif ou aggravé. L'utilisation reste contre-indiquée chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement. Un cas de prophylaxie par Lépirudine du fait d'une réactivité croisée avec Orgaran® chez une femme enceinte ayant un lupus associé à des antécédents thrombotiques veineux vient toutefois d'être publié par une équipe allemande.

Les TIH sont des complications rares mais potentiellement sévères de tout traitement héparinique pouvant survenir dans un contexte gravidique. La coopération clinique et biologique assurée avec le concours de services spécialisés doit définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée. Les progrès dans la thérapeutique des TIH symptomatiques sont indiscutables mais ils demandent encore à être mieux évalués.

#### LES SITUATIONS OBSTETRIQUES « THROMBO-RRAGIQUES »

M.C.LAFAY-PILLET - Hôpital Saint Vincent de Paul - Paris

L'état gravidique entraîne une augmentation de la fréquence des accidents hémorragiques parfois graves et responsables d'une part importante des décès maternels, les accidents thrombo-emboliques voient également leur fréquence augmenter et entraîner également le décès de femmes jeunes, qu'il existe auparavant ou non une cause prédisposante, risque majoré par l'association à certaines pathologies gravidiques. Il arrive que les risques hémorragiques et thrombotiques soient concomitants chez la même patiente au même moment soit du fait d'anomalies de la coagulation préexistantes soit induites par la grossesse, ses anomalies et certains traitements, associant ainsi les deux risques. Parallèlement aux données cliniques et épidémiologiques l'étude des paramètres de la coagulation au cours de la grossesse normale et de certaines pathologies gravidiques montrent des perturbations témoignant d'une activation de la coagulation ou de perturbations à l'origine de syndromes hémorragiques. L'analyse de ces situations cliniques montre la difficulté de prise en charge thérapeutique dans les situations complexes « thrombo-rragiques ».