

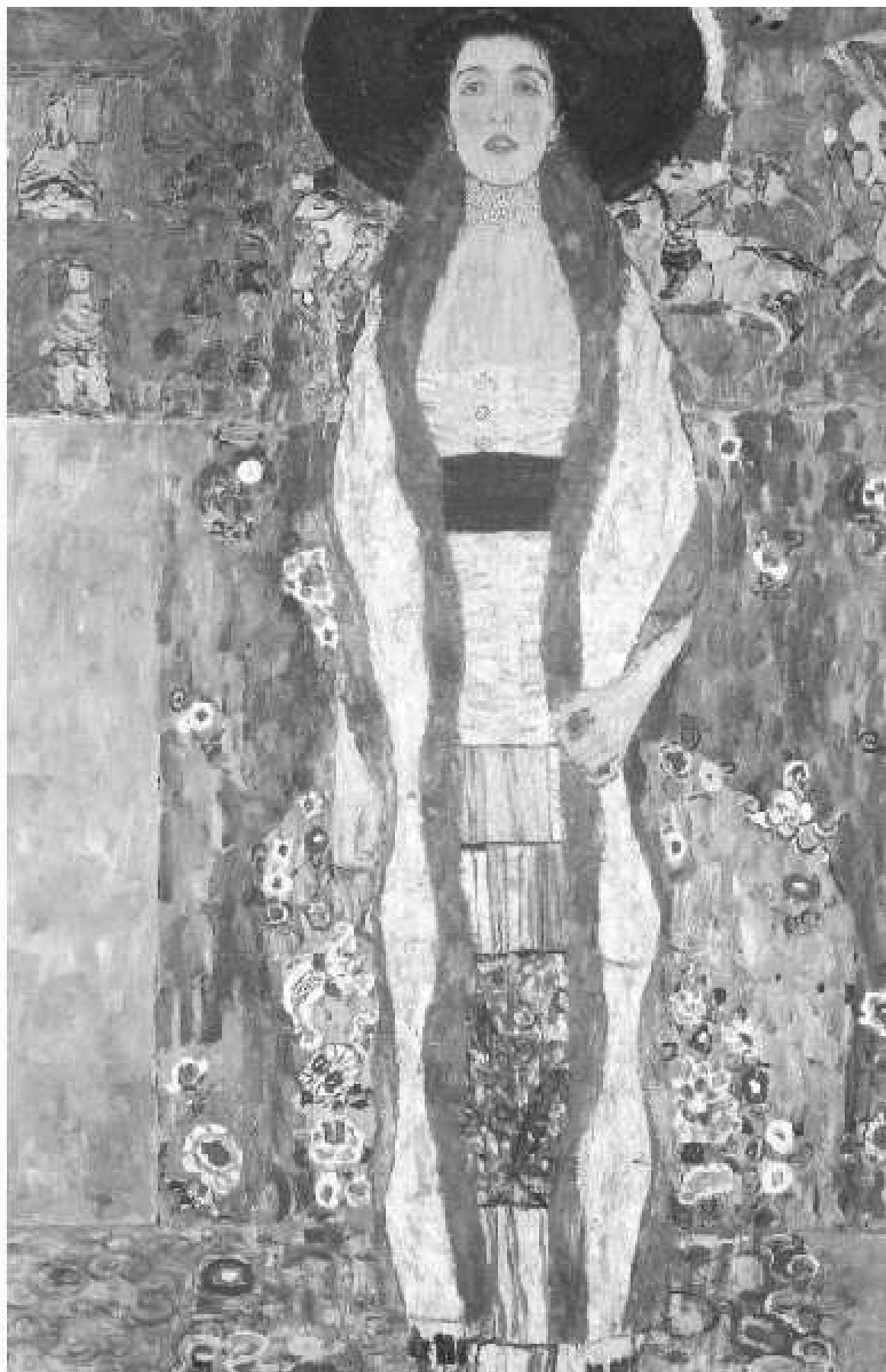
Club de Périfœtologie



VII^{ème} Journée du Club de Périfœtologie

Vendredi 28 Septembre 2001

Institut Pasteur de Paris - 28, rue du Dr Roux - 75015 Paris



DES RECOMMANDATIONS... A LA PRATIQUE CLINIQUE - SALLES A et B
POUR LA GYNECOLOGIE MEDICALE - SALLE C

DES RECOMMANDATIONS... A LA PRATIQUE CLINIQUE

INTRODUCTION : DU BON USAGE DES RECOMMANDATIONS

RECOMMANDATIONS ET CONSENSUS : BOUCLIER MEDICAL OU ARME JURIDIQUE ?

F. PIERRE - Poitiers

Bien que provocateur en ces temps de forte récrimination et d'impression de « judiciarisation » dans un contexte de tentative d'ordonnancement et de régulation des soins de manière consensuelle, le sujet n'est pas pour autant anecdotique.

Le poids éventuel de ces recommandations et consensus dans une implication judiciaire ne sera abordé que dans le cadre d'une mise en cause en quête d'une indemnisation, qui reste l'objectif principal lorsque cette question est posée.

L'utilisation de recommandations consensuelles pour la prise en charge d'un patient sera, pour le praticien, la base d'une réflexion et fera partie de l'obligation de moyens qui est le principe fort, autant du contrat d'exercice en libéral que de la pratique en secteur public (même s'il n'y est pas exprimé de la même façon). Ce recours est donc une approche des soins « **conforme aux données acquises de la science** », ou aux « **règles de l'art** » (c'est à dire ce qu'il y a de mieux dans une situation médicale précise)..., mais tout l'art médical consiste aussi à ce que ces soins soient « **consciencieux** » (qualité qui sera appréciée sur la volonté d'adaptation des données acquises aux particularités du patient et du contexte de prise en charge, et les tentatives pour individualiser la prise en charge), et « **attentifs** », qualité qui reflétera l'attention mise à l'application des soins (technicité, humanité, information ...).

L'ensemble de ces qualités doit être considéré à un moment donné, dans un contexte donné, et peut varier en peu de temps (voir l'exemple du cerclage du col utérin, ou les difficultés rencontrées pour l'accouchement du siège).

Fort heureusement, l'expertise (contradictoire dans le cadre juridique où nous nous limitons) a un rôle majeur dans l'appréciation des modalités d'application des recommandations et de leur adéquation avec le cas du patient (maladie, contexte personnel et de prise en charge). C'est toute la valeur du discernement du médecin par rapport à la prise en charge d'un individu qui est très différent des considérations générales sur une pathologie survenant dans « un groupe homogène (ou non) de malades ». Il faut rappeler, qu'au chevet du patient, le médecin garde sa libre décision comme le rappelle quelques bases réglementaires fortes : article 8 du code de déontologie, article L 162-2 (partie législative) du code de la sécurité sociale.

C'est ainsi que le juge est libre d'apprécier, au delà des consensus et recommandations, la validité d'une démarche médicale bien étayée, en se basant sur les données purement techniques de l'expertise, voire même au delà.. !

Les recommandations, si elles sont de qualité, basées sur des données analysées avec un recul suffisant seront donc à l'évidence un moyen de prévention des litiges (guide de pratiques dans une médecine souvent complexe, base d'information sur la prise en charge), sans pour autant lier le praticien, l'expert, ou le juge pour l'analyse de la démarche de soins et de son implication fautive ou non dans la survenue d'un préjudice.

LES RECOMMANDATIONS SONT-ELLES AU SERVICE DES PROFESSIONNELS ?

P. DOSQUET – ANAES, Paris

La définition des recommandations professionnelles la plus utilisée au plan international est la suivante : « les recommandations sont des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Les recommandations sont avant tout un outil destiné au professionnel pour lui permettre de faire face au déficit que représentent l'accroissement constant des données médicales disponibles, qu'un individu ne peut désormais plus assimiler dans leur totalité, et la nécessité de donner des soins fondés sur les données acquises de la science. L'idée d'élaborer et de diffuser largement des recommandations est née notamment de la constatation de variations de pratique inattendues, en particulier non expliquées par l'épidémiologie ou la disponibilité des soins, laissant supposer une méconnaissance des données acquises de la science par certains professionnels.

Quelle que soit leur méthode d'élaboration, les recommandations reposent avant tout sur une synthèse critique des données publiées, faisant le point de ce qui est approprié, de ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus et ce qui reste incertain ou sujet à controverse professionnelle. Cette synthèse doit distinguer ce qui est de l'ordre de la preuve scientifique ou, au contraire, seulement de l'ordre du possible, voire de l'hypothétique. Les recommandations s'inscrivent ainsi dans le mouvement général qu'il est convenu d'appeler l'*evidence-based medicine*.

Mais, leur formulation tient également compte de l'avis des professionnels multidisciplinaires chargés de les rédiger, les données publiées devant toujours être confrontées à la réalité des patients, des pratiques et des

techniques diagnostiques ou thérapeutiques disponibles. En l'absence de preuves scientifiques, les recommandations reposent sur l'accord des professionnels chargés de les élaborer et tiennent compte ainsi des pratiques quotidiennes et des avis des experts. Si les recommandations peuvent être aussi utilisées pour encadrer les pratiques, en particulier dans un but de maîtrise des coûts de la santé, il ne faut pas les limiter à cette seule dimension, mais les concevoir d'abord comme un outil de synthèse des connaissances acquises et de formation, favorisant la réflexion du professionnel sur sa propre pratique et visant à lui apporter une aide à la décision et à l'amélioration de la qualité de ses soins.

LA CESARIENNE

Recommandations du CNGOF Décembre 2000

SUJETS D'ACTUALITES :

LA NOUVELLE TECHNIQUE OPERATOIRE DE LA CESARIENNE SELON M. STARK. S'AGIT-IL D'UN PROGRES ?

J.N. BOTTO - Neuilly

Les principales différences entre la technique de M. STARK et la technique classique de Pfannenstiël peuvent se résumer :

Pour la technique de M.STARK

- Incision abdominale transversale 4 cm plus haute et souvent plus longue 15 cm, voire plus.
- Dissection manuelle des tissus sous cutanés de l'aponévrose et du péritoine pariétal.
- Hystérotomie transversale également agrandie de façon manuelle après une petite incision initiale :
- Suture de l'hystérotome en un plan.
- Absence de péritonisation viscérale et pariétale. Pas de rapprochement musculaire. Surjet aponévrotique. Fermeture cutanée par 4 points.

Les études comparant les résultats des deux techniques sont nombreuses, rarement randomisées effectuées par des équipes totalement acquises à cette technique, les comparaisons sont bien sûr à l'avantage de la technique de M. STARK pour :

La rapidité de l'intervention , les douleurs post-opératoires, l'importance de l'hémorragie per-opératoire et le coût très inférieur.

Les remarques que l'on peut faire sont d'abord l'absence de prise en compte du caractère très inesthétique d'une incision abdominale si haut située.

La durée des interventions effectuées par incision de Pfannenstiël dans les études comparatives laisse à penser que l'hémostase n'a pas été aussi soignée qu'elle devrait l'être, de même le nombre d'hématome dénombrés dans ces études apparaît excessif.

De nombreux praticiens se sont emparés de cette méthode, mais en y apportant des modifications :

- Incision cutanée plus basse.
- Fermeture cutanée plus complète.
- Fermeture du péritoine pariétal.

Pour pouvoir conclure à l'intérêt de cette technique des études randomisées seront nécessaires en tenant compte de la modification de l'incision cutanée qui m'apparaît indispensable pour la rendre acceptable par nos patientes.

LA CESARIENNE : TECHNIQUES CHIRURGICALES « LEURRE OU PROGRES ?»

T. HARVEY - Paris

Depuis son apparition, dans la loi romaine en 715 avant J-C., comme technique pour extraire l'enfant de l'utérus de sa mère récemment décédée pour les enterrer séparément et parfois sauver l'enfant (naissance de Jules César en 100 avant J-C) cette intervention n'a cessé de progresser.

Mère et enfant survécurent pour la première fois en 1500. Au 18^e puis 19^e siècle on tentait une césarienne en cas d'arrêt de progression du travail : l'enfant survivait parfois, la mère presque jamais.

L'évolution des techniques chirurgicales et anesthésiques, l'antisepsie et les antibiotiques nous ont amenés aux pratiques actuelles. Le protocole opératoire s'affine mais peu de progrès majeurs sont apparus dans les dernières décennies.

Pfannenstiël a décrit son incision en 1900. Joel-Cohen l'a modifiée au début des années 70 et Stark dans les années 90.

Cette dernière technique connue sous le nom de Misgav Ladach (Maternité de Jérusalem) constitue une réelle avancée par la réflexion dont elle est le fruit.

Plus rapide, moins de complications, des suites plus simples, moins d'instrumentation font d'elle une référence.

Respectant l'anatomie et les pouvoirs de cicatrisation innés des tissus, sa réalisation séduit ceux qui l'ont essayée. Pourquoi la réserver aux extractions urgentes ? Son emploi en routine améliore la qualité de vie non seulement de la patiente mais aussi de l'opérateur, de l'anesthésiste et des soignants dans les suites de couches.

Un bistouri, les doigts, peu de ligatures...une technique peu conventionnelle certes.
Son surnom de césarienne Bio est plus que « tendance ».

POUR DES CESARIENNES DE CONVENANCE

H. COHEN - Paris

L'information de nos patientes est devenue une obligation obstétricale indispensable en raison des risques encourus au cours d'un accouchement par voie basse comme au cours d'une césarienne. Les différentes affaires médico-légales de ces dernières années nous incitent à y veiller, sous peine de ne pouvoir nous défendre. L'utilisation d'internet, rendue facile, permet à chacun d'obtenir des données qui méritent d'être discutées avec les professionnels pour être bien comprises.

La voie d'accouchement peut devenir l'objet d'une discussion en dehors de toute indication médicale classique.

L'enquête de AL MUFTI, publiée en 1996 dans le Lancet montre à quel point une information très large sur les conditions d'un accouchement (celle d'un professionnel) peut modifier les souhaits de mode d'accouchement. Dans cette étude, près d'1/3 des femmes obstétriciens choisissent une césarienne en cas de grossesse unique avec un fœtus en présentation céphalique. Ce choix tombe à 8% quand c'est le conjoint masculin, obstétricien qui choisit pour sa femme...

Dans les raisons invoquées, on retrouve des risques immédiats (anoxie fœtale per-partum), des craintes à moyen et long terme (trouble de la fonction sexuelle, incontinence urinaire d'effort, atteinte sphinctérienne anale).

Les risques d'une césarienne programmée à l'approche du terme, en dehors du travail ne sont actuellement plus très différents de ceux d'une voie basse aussi bien pour l'enfant que pour la mère.

Quelles raisons invoquer pour défendre un accouchement par voie basse à une patiente qui réclame une césarienne dans les conditions optimales de nos maternités françaises où la prévention des risques est réalisée ?

Je ne vois maintenant plus qu'une raison réelle : c'est la perte de cette action particulière commune à tous les mammifères qui est « la mise bas ».

Les femmes y perdent probablement une partie de cette animalité qui fait d'une voie basse un événement extraordinaire et qui facilite le lien mère-enfant.

Mais à l'heure d'une technicité inimaginable il y a quelques années en fécondation in vitro, que représente une simple césarienne ?

CONTRE LA CESARIENNE DE CONVENANCE

F. GOFFINET - Paris

Notre société évolue et la relation médecin-patient avec elle. Les patients demandent à être beaucoup plus intégrés dans les décisions médicales qu'auparavant et nous ne pouvons que nous féliciter de cette évolution même si cela entraîne plus de contraintes pour le médecin. Les enquêtes réalisées à ce sujet montrent que la satisfaction du patient est directement corrélée à sa sensation d'être impliqué dans les décisions médicales. De plus, il est démontré que le niveau de cette implication est inversement corrélé au nombre de litiges. Des fiches d'information aux patientes ont été réalisées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) dont l'objectif est principalement didactique et positif et non défensif ce qui serait une catastrophe pour l'avenir de la relation médecin-patient. (fiches disponibles à www.cngof.asso.fr). Mais lorsqu'une information a été donnée avec un véritable dialogue et que la femme n'est pas d'accord avec la proposition du médecin, que doit-il décider ? Un patient peut refuser un acte thérapeutique proposé par un médecin mais peut-il en demander un ? La césarienne de convenance s'inscrit totalement dans cette situation. Mettons d'emblée de côté les situations où plusieurs alternatives thérapeutiques (dans le cas de la voie d'accouchement il n'y en a que deux ...) semblent acceptables car supportées par des données scientifiques; le choix de la patiente peut alors être déterminant par rapport à l'option que le médecin préférerait a priori.

Les données actuelles montrent une morbidité grave et une mortalité maternelle supérieure en cas de césarienne par rapport à la voie basse représentées essentiellement par les infections, les embolies pulmonaires et les accidents d'anesthésie (par un facteur allant de 3 à 10 selon les études), même en cas de césarienne programmée (voir les Recommandations pour la Pratique Clinique élaborées par le CNGOF portant sur la césarienne en 2000). De nombreuses études ont montré qu'il n'existait aucune réduction du nombre de décès périnataux ou de cas d'asphyxie per-partum en augmentant le taux de césariennes dans un service. Il existe de plus un certain nombre d'inconnues concernant les conséquences à long terme d'une

augmentation importante du nombre de césariennes (placenta praevia, placenta accreta, occlusion intestinales, ruptures utérines etc). Sans minimiser les conséquences néfastes d'un accouchement par les voies naturelles et encore moins celles d'une césarienne en cours de travail, les recommandations actuelles (issues aussi bien des données que des consensus d'experts) sont en faveur d'une tentative de voie basse en l'absence d'indication médicale contraire. En cas d'absence d'indication a priori de césarienne, le risque de césarienne au cours du travail est généralement faible, entre 5 et 10 % en France. La persistance de la femme dans son désir de césarienne n'est souvent pas liée à des raisons médicales discutées et pertinentes mais à des convictions sociales, familiales, psychologiques voire tout simplement à la peur de l'accouchement par les voies naturelles, fréquemment exacerbée par l'imminence du terme. La solution réside donc, à mon sens, dans un dialogue sans passion pour que le médecin comprenne les motivations et les croyances de la patiente et que celle-ci comprenne bien les bénéfices et les risques des deux alternatives. Ce dialogue doit bien sûr s'amorcer tôt au cours de la grossesse et non " en bout de course " lorsque la femme est proche de son terme. L'expérience montre que dans la grande majorité des cas, si le médecin prend son temps et revoit plusieurs fois la patiente, elle change d'avis.

Certains médecins, de manière systématique, vont accepter finalement une décision contraire au choix thérapeutique qui s'impose sur le plan médical, sur les données scientifiques, les recommandations des experts et leur expérience personnelle, sous le prétexte que la patiente a été informée des bénéfices et des inconvénients des différentes alternatives.

Si la médecine s'oriente, ce qui semble être le cas indubitablement, dans cette direction, nous assisterons progressivement à une déresponsabilisation et à une non implication des médecins dans les indications thérapeutiques avec comme conséquence évidente une moins bonne prise en charge en terme de santé même si cela s'accompagne d'une diminution des implications médico-légales. Il me semble donc qu'une telle attitude relève donc non seulement d'un désengagement coupable du médecin mais également d'une certaine démagogie pour certains (chaque individu a le droit de disposer de son corps, etc) et pour d'autres d'une pratique de médecine défensive (défense médico-légale du médecin). En conséquence, dans une situation non urgente, si la demande de la femme est contraire aux bonnes pratiques médicales, le médecin ne doit pas céder à sa demande mais l'adresser à un confrère pour un deuxième avis ... Tant que la balance bénéfique / inconvénients majeurs est en faveur de la voie basse (ce qui peut changer demain sur des données scientifiques valides), la césarienne de convenance fait partie de ces décisions contraires aux bonnes pratiques médicales.

LA CESARIENNE : LES IMPLICATIONS MEDICO-LEGALES

F.PIERRE – Poitiers

Bien que les dossiers en responsabilité médicale, actuellement clos et analysables, peuvent être considérés comme « obsolètes », du fait de l'évolution rapide de la médecine, mais aussi des transformations de la Société (information, consentement, aléa thérapeutique), l'analyse des antécédents garde un caractère didactique indiscutable. Elle ne doit cependant pas faire sous-estimer, même s'il est difficile d'anticiper leur évolution à moyen et long terme, les débats d'actualité pour un tel chapitre, que sont le refus ou, au contraire, l'exigence d'une césarienne, qui immanquablement pèseront lourd dans les décisions judiciaires à venir.

L'affirmation courante que la césarienne prévient l'implication en responsabilité médicale découle d'une analyse souvent partielle ou biaisée par la méconnaissance de l'intégralité du dossier obstétrical, de décisions judiciaires dont les attendus ne laissent pas apparaître le contexte obstétrical effectif du motif de plainte. Même si l'absence de réalisation de césarienne est le principal motif initial de plainte dans le cadre de séquelles d'accouchements par voie basse, la réalisation de celle ci ne constitue pas « l'assurance anti-procès » que certains seraient tentés de lui conférer. Parmi les dossiers colligés, les motifs de plainte sont : des séquelles neurologiques néonatales qui font souvent évoquer, plus qu'un défaut de césarienne, un retard à la réalisation de celle ci (signes d'hypoxie fœtale avant dilatation complète, et délai d'extraction) ; des décès ou séquelles maternelles en rapport avec l'intervention ou l'anesthésie ; les complications post-opératoires ; des oublis d'un champ opératoire qui représentent environ 10 % des dossiers.

Reste les situations, encore peu retrouvées dans les dossiers, mais faisant l'objet de débats d'actualité :

- **le refus d'une césarienne par une patiente**, bien que peu fréquent, a été et/ou sera à l'origine de difficultés au cours de la vie professionnelle de tout obstétricien. Il pose la question de l'attitude à adopter dans une situation souvent délicate et conflictuelle, parfois en extrême urgence avec des enjeux lourds de conséquences (risque de handicap néonatal), dans un contexte juridique évolutif si l'on s'en réfère aux débats actuels (d'une part, en responsabilité civile, autour de la prise en charge d'un handicap ultérieur de l'enfant ; d'autre part sur le plan pénal, au vu de l'arrêt de Cassation du 29 juin 2001, qui stipule « *que l'enfant mort-né n'est pas protégé pénalement au titre de l'infraction concernant les personnes* », faisant vaciller la notion de « non assistance à personne en danger » lorsque le refus concerne une pathologie fœtale).

- **la demande de césarienne par une patiente**, qui a fait l'objet de développements dans le cadre d'une RPC du CNGOF en 2000. Si dans certaines situations très particulières, après un échange d'information bien mené, aboutissant à un réel processus de décision partagée, il semble que l'acceptation (prudente et bien pesée) d'une telle demande puisse être décidée, il ne faudrait sûrement pas qu'une réponse favorable découle d'un simple souhait (ou d'une brutale exigence) exprimés par une patiente, qui bien souvent propose une solution, supposée de facilité, sans analyse de (ou des) cause(s) réelle(s) de son angoisse, sous peine

de voir fleurir des plaintes pour césarienne rétrospectivement considérées comme abusive.....par défaut d'information !

Références : Pierre F. Les motifs d'implication en responsabilité médicale dans le cadre de la césarienne, in « Racinet Cl, Favier M, La césarienne. Masson Ed. 2001, sous presse.

INFECTIONS BACTERIENNES, RISQUES MATERNEL ET NEONATAL

EXPOSES DES RECOMMANDATIONS DE L'ANAES

Chargés de Projet : V. LEJEUNE – Paris R. QUENTIN - Tours

INFECTIONS CERVICO-VAGINALES

Toute femme enceinte présentant un prurit vulvaire ou des brûlures vulvaires, des leucorrhées anormales, nauséabondes, une menace d'accouchement prématuré, une rupture prématurée des membranes ou une suspicion de chorioamniotite, doit bénéficier d'un prélèvement vaginal.

Toute femme enceinte présentant une cervicite, une dysurie, une autre MST ou dont le partenaire est porteur d'une infection génito-urinaire, doit bénéficier d'un prélèvement endocervical à la recherche de *Chlamydiae* et de gonocoques.

Les femmes enceintes ayant un antécédent d'accouchement prématuré doivent avoir, en début de grossesse, un prélèvement vaginal orienté sur la recherche de vaginose bactérienne. Si ce prélèvement est positif, il doit être renouvelé une fois par trimestre après traitement.

Le meilleur moyen de diagnostiquer la vaginose bactérienne est l'examen direct des sécrétions vaginales par la coloration de Gram. Les recherches spécifiques par culture de *Gardnerella vaginalis* et des mycoplasmes qui participent à la vaginose sont inutiles.

Le traitement de la vaginose bactérienne repose sur le métronidazole *per os* (1 g/j pendant 7 j) ; celui des infections à *Chlamydia trachomatis* sur l'azithromycine (1 g en dose unique) ou l'érythromycine (2g/j pendant 7 j), avec traitement du partenaire ; celui des gonocoques sur la ceftriaxone (250 mg IM) ou la céfixime (400 mg *per os*).

PORTAGE VAGINAL DU STREPTOCOQUE DU GROUPE B (SGB)

Le dépistage systématique du portage du SGB est recommandé en fin de grossesse, entre 34 et 38 SA. Le traitement du portage asymptomatique n'est pas justifié chez la femme enceinte, à distance de l'accouchement.

Le test de dépistage est la culture en boîte de Pétri sur gélose au sang sans enrichissement sélectif d'un prélèvement vaginal réalisé à l'écouvillon. L'ensemble de la cavité vaginale incluant absolument le balayage des parois de la moitié inférieure du vagin jusqu'au vestibule et la vulve sont prélevés.

Si elle est réalisable, la recherche d'antigènes de SGB par des tests rapides n'est conseillée que chez les gestantes non dépistées en fin de grossesse qui sont hospitalisées pour rupture prématurée des membranes. Il est inutile de réaliser un prélèvement ano-rectal dans le cadre du dépistage.

Le dépistage systématique des autres bactéries à risque infectieux materno-fœtal n'est pas justifié dans la période de terme chez les patientes sans risque.

Une antibioprophylaxie *per-partum* du SGB à base de pénicilline G en IV (5 M d'UI puis 2,5M d'UI toutes les 4 h jusqu'à l'expulsion) ou d'amoxicilline en IV (2 puis 1 g toutes les 4 h) est recommandée en cas de dépistage positif, chez les femmes ayant un antécédent d'infection néonatale à SGB, ou une bactériurie à SGB au cours de la grossesse. Elle doit être débutée le plus précocement possible au cours du travail. En cas d'allergie à la pénicilline, l'érythromycine ou une céphalosporine seront utilisées en fonction de l'antibiogramme. En l'absence de recherche de SGB, une antibioprophylaxie doit être administrée en cas de prématurité, rupture des membranes supérieure à 12 heures ou fièvre maternelle (température > 38 °C).

RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES (RPM)

Le prélèvement vaginal est indispensable au cours des RPM pour rechercher une vaginose bactérienne et les bactéries à haut risque infectieux à savoir pour les plus fréquentes *Streptococcus agalactiae* (SGB), *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, le pneumocoque et le méningocoque. La recherche de *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* est inutile en cas de RPM en raison de leur rareté en France.

L'hémoculture (1 ou 2 séries) est recommandée chez toute femme enceinte fébrile ayant une RPM.

L'hyperleucocytose maternelle et l'élévation de la CRP sont des marqueurs peu performants et tardifs d'inflammation.

L'élévation du taux sérique de l'interleukine-6 (IL-6) maternelle est plus précoce, plus sensible, et corrèle mieux avec le délai de mise en travail, le développement de chorioamniotite et le risque néonatal. Le coût encore élevé de ce dosage limite son utilisation.

Il n'y a pas d'arguments microbiologiques pour recommander systématiquement la ponction amniotique. L'examen direct du liquide de ponction est peu sensible mais détecte les fortes colonisations. L'identification par culture du liquide amniotique de *L. monocytogenes*, *S. agalactiae*, *E. coli* et autres entérobactéries,

S. aureus, *H. influenzae*, pneumocoques et méningocoques indique un haut risque de bactériémie materno-fœtale. L'augmentation du taux de l'IL-6 dans le liquide amniotique paraît être un bon marqueur précoce de l'inflammation. Son impact décisionnel n'a pas été évalué.

En cas de RPM à terme (> 37 SA), le travail doit être déclenché par ocytocine ou prostaglandines en fonction du score de Bishop. Ce déclenchement peut être différé de 48 heures sans augmenter le taux d'infections, sauf en cas de portage maternel de bactéries à haut risque infectieux où il doit être immédiat.

En cas de RPM entre 34 et 37 SA, 2 options sont possibles : déclenchement du travail d'emblée ou attitude d'expectative sous antibiotiques.

En cas de RPM avant 34 SA, il est recommandé d'associer la corticothérapie à visée de maturation pulmonaire fœtale à un traitement antibiotique débuté avant le résultat des prélèvements bactériologiques. L'amoxicilline sera utilisée en 1^{re} intention (en cas d'allergie, céphalosporine préférable à l'érythromycine), puis le traitement sera interrompu ou adapté aux résultats. Une tocolyse courte paraît justifiée, au minimum le temps de la corticothérapie.

Recommandations

PRÉAMBULE

Les recommandations pour la pratique clinique sur le thème « Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce » ont été élaborées à la demande de la Société Française de Pédiatrie (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique).

Elles sont destinées aux gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, bactériologistes, médecins généralistes, pédiatres néonatalogues et réanimateurs pédiatriques.

Les propositions sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins, séries de cas.
- En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel.

La lutte contre les infections materno-fœtales constitue un enjeu majeur de santé publique en raison des séquelles néonatales, notamment neurologiques et pulmonaires, qu'elles peuvent engendrer.

I. DANS QUELLES CIRCONSTANCES FAUT-IL RECHERCHER UNE INFECTION CERVICO-VAGINALE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ?

À l'exception des femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré, le prélèvement vaginal systématique n'est pas recommandé en début de grossesse (grade A).

Il est recommandé de réaliser un prélèvement vaginal :

- en cas de signes cliniques de vulvo-vaginite chez la femme enceinte : prurit vulvaire, sensations de brûlures cervico-vaginales, leucorrhées colorées ou nauséabondes (grade B) ;
- en cas de menace d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes ou de suspicion de chorioamniotite (grade B) ;
- systématiquement en début de grossesse pour rechercher une vaginose bactérienne en cas d'antécédent d'accouchement prématuré, car dans ce groupe à risque, le traitement des vaginoses bactériennes asymptomatiques diminue le taux de ruptures prématurées des membranes et d'accouchements prématurés (grade A).

Les infections cervico-vaginales sont asymptomatiques dans plus de la moitié des cas (grade B).

Il est recommandé de réaliser un prélèvement endocervical :

- en cas de signes cliniques de cervicite chez la femme enceinte : existence d'un écoulement cervical séropurulent (éventualité rare en France) ou d'un col inflammatoire ou saignant au contact (grade B) ;
- en cas de signes d'infection urinaire ou d'écoulement à ECBU négatif ;
- chez les patientes atteintes d'une maladie sexuellement transmissible quelle qu'elle soit ou ayant des partenaires multiples ;

- chez les patientes dont le partenaire est atteint d' infection uro-génitale.

Les infections identifiées par le prélèvement endocervical sont les cervicites à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae*. En cas de signes urinaires, un prélèvement du premier jet d' urine améliore la détection de ces agents infectieux.

Compte tenu de la prévalence en France, une recherche systématique de *Chlamydia trachomatis* par prélèvement endocervical n' est pas justifiée au début de la grossesse, lors de la survenue d'une rupture prématurée des membranes ou d'une menace d'accouchement prématuré. Aucune étude n'a évalué l'intérêt de cette recherche chez les femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré.

II. QUELS PRÉLÈVEMENTS FAUT-IL RÉALISER CHEZ UNE FEMME ENCEINTE POUR RECHERCHER UNE INFECTION BACTÉRIENNE CERVICO-VAGINALE ET COMMENT INTERPRÉTER LES RÉSULTATS (flore normale et pathologique) ?

II.1. Diagnostic de vaginose bactérienne

Le meilleur moyen pour diagnostiquer la vaginose bactérienne est l' examen direct des sécrétions vaginales par coloration de Gram. Les critères d' interprétation des résultats sont ceux de Spiegel, Nugent ou Thomasson (grade A).

Les recherches spécifiques par culture de *Gardnerella vaginalis* et des mycoplasmes qui participent avec les bactéries anaérobies au tableau de vaginose bactérienne ne sont pas justifiées au cours de la grossesse (grade A).

II.2. Isolement de *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B), *Escherichia coli* K1, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou autres bactéries d' origine intestinale ouropharyngée

La présence dans un prélèvement vaginal chez la femme enceinte de ces bactéries en culture monomicrobienne avec ou sans conservation de la flore lactobacillaire de Doderlein correspondrait plus à un portage qu' à une réelle participation à un processus infectieux local de vaginite. Néanmoins, s'il existe une symptomatologie de vulvo-vaginite, une culture pure d' une de ces bactéries avec disparition ou forte diminution de la flore normale du vagin et absence de flore de vaginose peut expliquer l' inflammation observée et orienter un traitement spécifique.

II.3. Cervicites à *Chlamydia trachomatis*

Les meilleures méthodes d' identification de *Chlamydia trachomatis* dans un prélèvement endocervical sont les techniques d' amplification génique de séquences d' acides nucléiques spécifiques de cette espèce (grade A).

II.4. Cervicites à *Neisseria gonorrhoeae*

Compte tenu de la nécessité d'une évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, la recherche de *N. gonorrhoeae* s'effectue par culture sur deux milieux gélosés au sang cuit supplémentés, l'un sélectif et l'autre non sélectif. En cas de forte suspicion de gonococcie, l'incubation en atmosphère humide enrichie de CO₂ doit être portée à 5 jours (grade B).

III. CONDUITE À TENIR EN CAS D'INFECTION BACTÉRIENNE CERVICO-VAGINALE AU COURS D'UNE GROSSESSE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

III.1. Vaginose bactérienne

Toute vaginose bactérienne doit être traitée pendant la grossesse.

Ce traitement fait appel au métronidazole *per os* (1 g/j pendant 7 jours ou 2 g en dose unique) qui est efficace pour négativer les prélèvements bactériologiques et sans effet tératogène (grade A). Les traitements par ovules n'ont pas fait la preuve de leur efficacité chez la femme enceinte.

En raison de la fréquence des récurrences après traitement, un prélèvement de contrôle tous les trimestres paraît justifié chez les femmes traitées, et le traitement renouvelé si nécessaire.

III.2. Isolement de *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B), *Escherichia coli* K1, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou autres bactéries d' origine intestinale ouropharyngée

En dehors des situations à risque d'accouchement imminent (rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré, suspicion de chorioamniotite), il n'est pas recommandé de traiter le portage asymptomatique vaginal de ces bactéries.

En cas de suspicion de chorioamniotite ou de menace d'accouchement prématuré, l'antibiothérapie, adaptée à l'antibiogramme réalisé sur ces bactéries, paraît justifiée. La conduite à tenir devant la rupture prématurée des membranes sera abordée dans la question VII.

En ce qui concerne le streptocoque du groupe B, le traitement à distance de l'accouchement des femmes enceintes porteuses asymptomatiques ne doit pas être réalisé car il ne diminue pas le taux de portage à l'accouchement (grade A).

III.3. Isolement vaginal de mycoplasmes

Aucun traitement spécifique n'est recommandé pour diminuer la colonisation vaginale à mycoplasmes.

III.4. Cervicites à *Neisseria gonorrhoeae*

Le traitement des cervicites à gonocoques au cours de la grossesse peut utiliser avec une efficacité comparable l'amoxicilline 3 g *per os* associée au probénicide 1 g *per os*, la spectinomycine 2 g en intramusculaire, la ceftriaxone 250 mg en intramusculaire ou la cefixime 400 mg *per os* (grade A). Le traitement du partenaire est une nécessité.

III.5. Cervicites à *Chlamydia trachomatis*

Le traitement des cervicites symptomatiques à *Chlamydia trachomatis* repose sur l'azithromycine en dose unique de 1 g ou l'érythromycine (500 mg 4 fois par jour pendant 7 jours) dont l'observance et la tolérance sont moindres. Le traitement du partenaire est nécessaire. L'amoxicilline (500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours) est une alternative possible.

IV. Y A-T-IL INTÉRÊT À FAIRE UNE RECHERCHE SYSTÉMATIQUE DU PORTAGE DU STREPTOCOQUE DU GROUPE B AU COURS DE LA GROSSESSE ET DU TRAVAIL ? SELON QUELLES MODALITÉS, QUAND ET COMMENT ?

Le dépistage systématique du portage de *Streptococcus agalactiae* ou streptocoque du groupe B (SGB) (prescrit comme tel) est recommandé en fin de grossesse, idéalement entre 34 et 38 SA, en raison de :

- sa prévalence en France : 10 % soit au moins 75 000 femmes enceintes par an (grade A) ;
- la prévalence de ses conséquences lors des accouchements à terme qui en fait un problème de santé publique : chorioamniotites, infections chez le nouveau-né de plus de 2 500 g, endométrites du *post-partum* (grade A) ;
- l'efficacité de l'antibioprophylaxie *per-partum* guidée par le résultat du dépistage : réduction de plus des $\frac{3}{4}$ du risque infectieux néonatal (grade A) et maternel du *post-partum* (grade B) ;
- la compensation du coût du dépistage du SGB et de l'antibioprophylaxie par les économies réalisées en raison des complications évitées et de la rationalisation des prescriptions (grade C) ;
- l'inefficacité, après 37 SA, des approches qui ne comportent pas de dépistage du SGB (grade A) ;
- la disponibilité d'un test de dépistage du SGB non traumatisant, fiable et peu coûteux : recherche isolée par culture de SGB sur gélose au sang, sans enrichissement sélectif en milieu liquide, à partir d'un prélèvement vaginal (cotation : B60 ; Code NABM : 0214). Le prélèvement est réalisé à l'écouvillon sur l'ensemble de la cavité vaginale incluant absolument le balayage des parois de la moitié inférieure du vagin jusqu'au vestibule et la vulve (grade B). La réponse exprimée de façon semi-quantitative (1+, 2+, 3+, 4+) en fonction du nombre de quadrants concernés par la croissance de SGB permet de quantifier le risque de faible (1+) à majeur (4+). La recherche d'antigènes de SGB par les « tests de diagnostic rapide » n'est pas recommandée systématiquement en début de travail : non adaptée à la logistique de garde de la majorité des maternités, trop coûteuse et pas plus efficace que la culture en fin de grossesse (grade B). Cette technique peut être réalisée si elle est disponible, chez les femmes enceintes non dépistées en fin de grossesse qui sont hospitalisées pour une rupture prématurée des membranes.

Il est inutile de réaliser un prélèvement ano-rectal dans le cadre du dépistage de SGB car il n'a pas été démontré que l'efficacité en terme d'infections materno-infantiles évitées était plus grande en ajoutant ce 2^e prélèvement qui en outre majore le coût du dépistage (grade B).

Le dépistage systématique du SGB est inutile chez les femmes ayant un antécédent d'infection materno-fœtale à SGB ou ayant présenté au cours de la grossesse une bactériurie à SGB, car chez elles, l'antibioprophylaxie *per-partum* sera systématique (cf. question V).

Les données actuelles ne permettent pas de justifier le dépistage systématique en fin de grossesse des bactéries à risque infectieux materno-fœtal autres que le SGB. Leur recherche se justifie s'il existe des facteurs de risque infectieux (ouverture prématurée du col, rupture prématurée des membranes, fièvre maternelle).

V. ANTIBIOPROPHYLAXIE *PER-PARTUM* DE L'INFECTION NÉONATALE A STREPTOCOQUE DU GROUPE B

L'antibioprophylaxie *per-partum* de l'infection à SGB est recommandée :

- en cas de diagnostic de portage de SGB au cours de la grossesse, à distance ou non de l'accouchement (grade B) ;
- en cas de bactériurie à SGB au cours de la grossesse (grade B) ;
- en cas d'antécédent d'infection néonatale à SGB (grade B) ;
- en l'absence de prélèvement vaginal de dépistage du SGB, si 1 des facteurs de risque suivants est présent : l'accouchement survient avant 37 SA, la durée de rupture des membranes est supérieure à 12 heures ou la température maternelle dépasse 38 °C au cours du travail (grade B).

L'antibioprophylaxie *per-partum* de l'infection à SGB utilise la pénicilline G aux doses de 5 millions d'UI puis 2,5 millions d'UI en intraveineuse toutes les 4 heures jusqu'à l'expulsion ou l'amoxicilline en intraveineuse (2 g puis 1 g toutes les 4 h) (grade A).

Elle doit être débutée le plus précocement possible au cours du travail, car son efficacité n'est optimale qu'à partir de la 2^e injection (grade B).

En cas d'allergie à la pénicilline, un antibiogramme est justifié en raison de la résistance de certaines souches de SGB aux macrolides : les alternatives sont l'érythromycine ou une céphalosporine malgré le risque d'allergie croisée.

VI. QUELS EXAMENS FAUT-IL RÉALISER EN CAS DE RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES (RPM) ?

Il n'y a pas d'examen biologique permettant à lui seul de prédire le délai d'accouchement après la RPM, de diagnostiquer l'infection amniotique et de décider d'interrompre la grossesse pour prévenir l'infection néonatale. Les décisions ne peuvent être prises que sur un faisceau d'éléments cliniques et biologiques.

VI.1. Le prélèvement vaginal au cours des RPM est indispensable :

- pour rechercher les bactéries à haut risque infectieux qui menacent la cavité ovulaire : les plus fréquentes étant *S. agalactiae* (SGB), *E. coli* K1 et les autres entérobactéries, *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, le pneumocoque et le méningocoque (grade A). Le meilleur rythme de pratique d'un prélèvement vaginal n'est pas défini. Il pourrait être renouvelé une ou deux fois par semaine ;
- pour rechercher une vaginose bactérienne (voir diagnostic de vaginose) car il y a une forte association entre vaginose bactérienne et RPM (grade A).

VI.2. Le prélèvement d'endocol

La recherche systématique par un prélèvement d'endocol d'une cervicite à *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* est inutile au cours des RPM en France (faible prévalence) (grade B). Cette recherche reste justifiée chez les femmes à risque de MST (question I).

Le prélèvement d'endocol qui prélève le liquide amniotique dans la cavité cervicale au cours des RPM aiderait au diagnostic de colonisation ou d'infection de la cavité amniotique mais son efficacité n'a pas été évaluée. Dans cette indication, il doit être réalisé après antiseptie de l'exocol (nettoyage avec un antiseptique pendant plus de 1 min) afin de limiter les contaminations vaginales, et être interprétable.

VI.3. La ponction amniotique

Il n'y a pas d'arguments microbiologiques pour recommander systématiquement cet examen.

L'examen direct est peu sensible mais permet de détecter les fortes colonisations dont le risque est majeur.

La culture permet d'identifier les germes colonisants ou infectants (grade A). Il n'y a pas de critères bactériologiques absolus qui permettent de différencier colonisation « physiologique », contamination « pathologique » et infection. La présence dans le liquide amniotique de *L. monocytogenes*, *S. agalactiae*, *E. coli* et autres entérobactéries, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, pneumocoque et méningocoque est très péjorative (grade B) car elle indique un haut risque de bactériémie maternelle et néonatale.

L'augmentation du taux de l'interleukine-6 (IL-6) dans le liquide amniotique, prélevé par amniocentèse ou dans l'endocol, paraît être un bon marqueur précoce de l'inflammation (grade B). L'impact décisionnel réel de ces résultats n'a pas été évalué.

VI.4. L'hémoculture

Elle est recommandée (1 ou 2 séries) chez toute femme enceinte fébrile ayant une RPM (suspicion de chorioamniotite). Sa positivité témoigne d'une complication bactériémique maternelle et constitue de ce fait un signe de gravité pour la mère et le nouveau-né (grade B).

VI.5. Les dosages sériques des marqueurs de l'inflammation

- L'hyperleucocytose maternelle et l'élévation de la CRP sont habituellement recherchées en France dans le bilan initial des RPM puis une ou deux fois par semaine. Ces marqueurs de l'inflammation sont peu performants et tardifs (grade B).
- L'élévation de la concentration sérique de l'IL-6 est plus précoce et plus performante pour différencier sujets infectés et non infectés et corrèle mieux avec le délai de mise en travail, le développement d'une chorioamniotite et le risque néonatal que les autres marqueurs disponibles (grade B). Le coût encore élevé de ce dosage limite son utilisation et par conséquent son évaluation en pratique quotidienne.

VII. CONDUITE À TENIR SUR LE PLAN INFECTIEUX DEVANT UNE RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES

VII.1. RPM après 37 SA

En cas de RPM après 37 SA, un déclenchement du travail par ocytocine précédé ou non d'une maturation cervicale par prostaglandines est recommandé en raison de la réduction significative du taux d'infections maternelles et d'une tendance à la réduction de celui des infections néonatales par rapport à une attitude expectative sans antibiotiques (grade A). Cette attitude ne fait pas augmenter le taux de césariennes (grade A).

En cas de col défavorable, l'utilisation de prostaglandines par voie vaginale diminue le taux de césariennes par rapport à un déclenchement par l'ocytocine, sans augmenter le taux d'infections maternelles ou néonatales (grade A).

En dehors des femmes porteuses connues de germes pathogènes, l'antibiothérapie systématique n'est pas recommandée en cas de rupture des membranes à terme. Un prélèvement bactériologique vaginal systématique est recommandé pour orienter l'attitude des pédiatres.

VII.2. RPM entre 34 et 37 SA

Les experts recommandent de réaliser un prélèvement vaginal à l'entrée puis soit de déclencher le travail, soit d'adopter une attitude expectative sous antibiotiques. Il n'existe actuellement aucun argument prouvant la supériorité de l'une de ces deux stratégies. Le choix sera fait en fonction du contexte et du terme de survenue de la rupture des membranes.

VII.3. RPM avant 34 SA

En cas de RPM avant 34 SA, il est recommandé de prescrire une antibiothérapie systématique qui diminue la morbidité infectieuse néonatale, prolonge la grossesse, diminue le taux d'hémorragies intraventriculaires et

celui de chorioamniotites (grade A). De plus, ce traitement tend à diminuer la mortalité périnatale et le taux d'endométries.

L'amoxicilline doit être utilisée en première intention (grade A). L'adjonction d'un inhibiteur des bêta-lactamases ne diminue pas le taux d'infections et augmente le taux de survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosante (grade A).

En cas d'allergie à la pénicilline, une céphalosporine paraît plus indiquée qu'un macrolide. La prolongation de l'antibiothérapie est inutile en cas de cultures négatives et en l'absence de signe clinique d'infection maternelle ou fœtale.

En cas de RPM avant 34 SA, il est recommandé d'associer aux antibiotiques une corticothérapie qui diminue les taux de syndrome de détresse respiratoire et de mortalité périnatale (grade A). Cette corticothérapie n'augmente pas le taux d'infections néonatales ou de chorioamniotites, mais pourrait augmenter le taux d'endométries.

Bien que son efficacité ne soit pas démontrée, une tocolyse courte paraît justifiée en cas de RPM avant 34 SA, au minimum, le temps de réaliser la corticothérapie.

En cas de cerclage du col, l'ablation du fil ou de la bandelette et leur examen bactériologique sont recommandés lorsque survient une rupture des membranes.

SUJETS D'ACTUALITE

EXISTE-T-IL D'AUTRES GERMES VAGINAUX PATHOGENES ?

S. BONACORSI - Paris

Escherichia coli est le deuxième germe responsable d'infection materno-foetale (IMF). Contrairement aux infections liées au streptocoque bêta-hémolytique du groupe B (SGB), il n'existe pas actuellement de recommandation visant à prévenir les IMF à *E. coli*. Cette différence d'attitude s'explique en partie par le fait que les pathogénèses de ces 2 infections ne sont pas strictement superposables. Ainsi plus de 80% des IMF à SGB surviennent dans les 24 premières heures de vie, alors que la majorité des IMF à *E. coli* survient au-delà de ce délai. Elle s'explique aussi par la résistance aux aminopénicillines de 30 à 50% des souches de *E. coli*, qui nécessiterait dans le cadre d'une antibioprofylaxie l'utilisation périlleuse de molécules à plus large spectre. Il apparaît donc important pour développer une prévention des IMF à *E. coli* de mieux définir les patientes à risques et surtout de mieux comprendre la pathogénicité de *E. coli*. Au cours de ces dernières années de nouvelles données ont été acquises sur les mécanismes moléculaires de la virulence de *E. coli* responsables d'infections extra-intestinales (EXPEC). Il est établi que l'espèce *E. coli* est composée de 4 groupes phylogénétiques A, B1, B2 et D. Les EXPEC appartiennent principalement aux groupes B2 et D alors que les groupes A et B1 ne comprennent que des souches peu ou pas virulentes. Il est maintenant possible de définir par PCR le groupe phylogénétique d'appartenance d'une souche et nous avons récemment montré que près de 90% des souches de *E. coli* responsables de méningites néonatales appartenaient aux groupes B2 ou D. La pathogénicité des EXPEC s'expliquent par l'acquisition au sein de leur chromosome de fragments d'ADN codants pour différents facteurs de virulence, appelés îlots de pathogénicité (PAI). Un PAI dénommé îlot de haute pathogénicité (HPI) a récemment été mis en évidence chez les EXPEC. Il est possible que l'HPI joue un rôle clé dans toutes les infections extra-intestinales, ainsi ce PAI a été mis en évidence dans 100% des souches de méningites néonatales alors qu'il n'est présent que dans 30% des souches isolées des fèces. Ces nouvelles données pour n'en citer que quelques unes devraient permettre au cours d'études prospectives de définir des « profils à risques » de *E. coli* permettant d'envisager à court terme des antibioprofylaxies ciblées et surtout à plus long terme de nouvelles stratégies de prévention dont la vaccination.

ANTIBIOTHERAPIE A LARGE SPECTRE ET RISQUE SEPTICEMIQUE NEONATAL

D. PINQUIER - Rouen

La bonne connaissance de l'écologie bactérienne périnatale, et des facteurs de risque de contamination materno-fœtale doit permettre l'élaboration de schémas d'antibiothérapie périnatale rationnels prenant en compte l'efficacité, la tolérance et l'impact sur l'écosystème bactérien de la mère et de l'enfant. Le risque d'une antibiothérapie à large spectre administrée à la mère, outre de voir émerger une nouvelle écologie bactérienne, est de retarder le diagnostic et la prise en charge d'une infection chez le nouveau-né. Les craintes en période néonatale sont la survenue de formes fulminantes et la grande vulnérabilité des enfants prématurés. Les formes septicémiques avec ou sans localisation méningée restent, malgré les progrès de l'antibiothérapie, accompagnées d'une mortalité de 10 à 30 %. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste périnatale actuelle est influencé par la prédominance de 3 germes dans les étiologies des infections materno-fœtales que sont le Streptocoque B, Eschérichia Coli et Listéria Monocytogenes. L'évolution des dernières années, a été marquée par l'augmentation récente de la résistance à l'ampicilline des Bacilles Gram – et notamment E Coli (60%). Cette évolution, reflet de la pression de sélection antibiotique, est plus rapide en Pédiatrie. En réponse, à l'émergence de ces bactéries résistantes, une céphalosporine de 3^e génération

(C3G) a été ajoutée au schéma thérapeutique habituel que représentait l'association Ampicilline-Aminoside en période néonatale. Compte tenu de l'inefficacité des C3G vis à vis de Listéria, le maintien de l'ampicilline reste nécessaire. Ce maintien d'une aminopénicilline est d'autant plus justifié que l'on observe une augmentation du nombre d'infections materno-fœtales à streptocoques autres que B, et notamment à entérocoques. Plus récemment, si la généralisation de l'antibioprophylaxie intrapartum par Ampicilline a diminuée les infections précoces graves à Streptocoque B, une augmentation des infections septicémiques à E Coli résistants chez le nouveau-né a été observée. En effet, sous ce traitement antibiotique à large spectre, la suppression de bactéries sensibles a favorisé l'émergence de germes résistants. Ces germes sélectionnés peuvent échapper aux schémas thérapeutiques probabilistes communément admis pour le traitement de l'infection materno-fœtale. Néanmoins, le pouvoir sélectionnant de nombreux antibiotiques est connu et dépend de la durée du traitement. A titre d'exemple les effets de certains antibiotiques utilisés en période peri-natale sur la flore digestive et leur diffusion méningée sont résumés dans le tableau ci dessous :

Tableau 1 :

	Diminution	Pullulation	Diffusion de l'antibiotique dans le LCR
Penicilline V	0	0	+
Ampicilline Augmentin	Streptocoques et entérobactéries Sensibles	E Coli Ampi R, Klebsiella +++ (KES) Levures	+++ Faible pour l'ac Clavulanique
Cefotaxime, Ceftriaxone	Entérobactéries	Entérocoques Pseudomonas Aeruginosa Levures	+++
Aminosides	0	0	++
Macrolides Pos	Streptocoques et entérobactéries Sensibles	0	0
Pyostacine	Streptocoques et Staphylocoques	Klebsiella et Enterobacter	0

En période périnatale, le risque de voir émerger une nouvelle écologie bactérienne est grand. Cette évolution inéluctable n'est que la rançon de l'intensification thérapeutique et ne pourra être limitée que par la bonne maîtrise des prescriptions d'antibiotiques (Spectre étroit, courte durée d'utilisation). La pharmacocinétique des antibiotiques utilisées en prophylaxie doit permettre un passage trans-placentaire rapide et une diffusion méningée satisfaisante. Une antibiothérapie peripartum majore le risque d'infection bactériémique à germes résistants chez le nouveau-né. A ce risque septicémique connu doit correspondre une attitude obstétrico-pédiatrique bien codifiée avant et après la naissance dans chaque centre. A la monothérapie, les associations d'antibiotiques avec un aminoside au faible pouvoir sélectionnant doivent être privilégiées sur des durées de traitements courtes. Le but n'étant pas de supprimer tout risque infectieux mais de prévenir certaines situations à risque bien ciblées.

Références :

- Lambert-Zechovsky N, Bingen E, Bourillon A, et al. Effects of antibiotics on microbial ecosystem Dev. Pharmacol. Ther. 1984 ; 7 : 150-7.
- Veisikari T., Janas M, Grönroos and al. . Neonatal Septicemia. Arch Dis Child, 1985; 60 : 542-6
- Stoll B.J., Gordon T., Sheldon B., and al. Early onset sepsis in very low birth weight neonates. J Pediatr. 1996; 129 : 72-80.
- Tessa A.J., Pyati S.P., Jacobs N. Neonatal early-onset Escherichia Coli Disease. The effect of intrapartum ampicilline. Arch Pediatr Adolesc Med. 1988; 152 : 35-40.
- Escobar G. J., Li D.K., Amstrong M.A., and al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2500 g at birth. Pediatrics. 2000; 106 : 256-63.

**CONDUITE A TENIR VIS-A-VIS DES NOUVEAU-NES EXPOSES
AU STREPTOCOQUE B ET A L'ANTIBIOPROPHYLAXIE**

C. LEJEUNE - Colombes

Elle donne lieu à de vives discussions, à de nombreux « avis d'experts », sans aucune étude contrôlée. Le consensus 1997 (1) propose une attitude pragmatique nuancée :

- antibiothérapie probabiliste s'il existe des signes cliniques et/ou biologiques évocateurs d'infection néonatale,

- bilan biologique et surveillance clinique ≥ 48 h si l'âge gestationnel est inférieur à 35 semaines ou si l'antibiothérapie per-partum a été inférieure à 2 doses,
- pas de bilan ni antibiothérapie et surveillance ≥ 48 h si l'âge gestationnel est ≥ 35 semaines et si l'antibiothérapie per-partum a été supérieure à 2 doses.

Pour notre part, nous avons tendance à ne pas tenir compte, pour l'indication initiale de l'antibiothérapie néonatale, de l'antibioprophylaxie maternelle, et de décider du traitement du nouveau-né selon nos critères anamnestiques, cliniques et biologiques habituels ; par contre, la décision d'arrêt des antibiotiques au 2ème-3ème jour de traitement, en l'absence de preuves d'infection néonatale, est rendue plus difficile, l'antibiothérapie per partum ayant pu négativer les prélèvements centraux du nouveau-né et en particulier l'hémoculture.

- 1- *Committee on infectious diseases and committee on fetus and newborn. American Academy of Pediatrics (HALSEY NA, CHESNEY PJ, GERBER MA, et al). Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal infection. Pediatrics 1997 ;99 :489-96.*

INFECTION INTRA-UTERINE MATERNELLE ET LESIONS CEREBRALES DU PREMATURE : LES DIFFICULTES ET LA SOLITUDE DE L'OBSTETRICIEN

N. WINER - Nantes

Introduction

L'infection intra amniotique se produit dans environ 1% des grossesses soit environ 7000 cas par an en France (Pons). Elle est source de mortalité et de morbidité maternelle et périnatale lourde et préoccupe à juste titre les équipes obstétricales et pédiatriques, mais aussi les tutelles de santé publique. Le relation existe entre le risque de leucomalacie à l'âge de trois ans et plus généralement l'exposition anténatale à l'inflammation intra amniotique (Yoon 2000). Une méta analyse récente confirme la relation entre chorioamniotite et apparition d'une leucomalacie ou d'une infirmité motrice d'origine cérébrale surtout chez les enfants à terme (Wu 2000). Cependant, l'inflammation une fois déclenchée parfois infra clinique pourrait rouler pour son propre compte entraînant avec elle un certain nombre de destruction cellulaire.

Pour l'obstétricien, la première difficulté est l'absence de consensus sur la définition (clinique, biologique, microbiologique, infraclinique, anatomopathologique...) d'une chorio-amniotite, ni sur la démarche thérapeutique chez le grand prématuré : traiter, quel antibiotique, quelle dose, quelle durée, attendre, déclencher, césarianiser ?... L'obstétricien peut être confronté à plusieurs situations très différentes:

- 1) L'infection materno-foetale est évidente
- 2) L'infection est fortement suspectée mais non certaine
- 3) L'infection est absente mais à haut risque de survenir dans un délai plus ou moins court
- 4) Les membranes sont intactes
- 5) Les membranes sont rompues
- 6) Le terme est ≥ 34 SA
- 7) Le terme est celui de la grande prématurité avec viabilité (26-32 SA)
- 8) La grossesse est à terme...

L'obstétricien devant une suspicion d'infection proposera le plus souvent une antibiothérapie. Il sera tiraillé entre plusieurs objectifs et contraintes :

- Traiter non seulement la mère, mais le couple mère-enfant
- Ne pas (trop) altérer l'écologie physiologique par une durée de traitement qui s'éternise
- Ne pas générer d'autre pathologies par le développement de germes résistants
- Ne pas provoquer de complications tératogènes connues (tétracyclines) ou moins connues
- Etre en phase avec les réanimateurs pédiatres qui prendront le relais post natal
- Etre cohérent sur le plan bactériologique si le traitement est probabiliste
- Ne pas sous estimer le risque allergique et anaphylactique de la prescription

L'infection maternelle autrefois source de grande mortalité est devenue une cause rare de décès (mais non nulle) et les préoccupations périnatales se sont logiquement déplacées vers le nouveau-né.

I- L'antibioprophylaxie dans les Menaces d'Accouchement Prématurées (MAP) sans rupture des membranes.

La prématurité d'une part et l'infection d'autre part étant reconnues comme deux étiologies de la leucomalacie périventriculaire (LPV) (Kuban 1994, O'Shea 1998). L'accouchement prématuré à membranes intactes représente plus du tiers des accouchements prématurés (Fernandez 1994). L'infection et/ou la colonisation cervico-vaginale joue un rôle prépondérant dans le déclenchement

prématuré du travail. Il était parfaitement licite de poser le problème du rôle de l'antibiothérapie dans le traitement des MAP. Un certain nombre d'essais rapportent l'utilisation d'une antibioprofylaxie dans les menaces d'accouchement prématurés dont certains montrent un bénéfice sur la prolongation de la grossesse et sur la diminution de la morbidité néonatale (Norman K 1994, Mc Gregor 1991). D'autres études ne montrent pas d'effet favorables de l'antibioprofylaxie (Romero 1993 ; Newton 1989). L'objectif est donc plutôt de réussir à mieux cibler les « populations à risques » et pouvoir repérer des critères objectifs de prématurité qui ont actuellement soit des valeurs prédictives trop faibles, soit encore en cours d'évaluation, soit des voies de recherche. Parmi les différents critères, on peut citer en exemple

Le niveau socio-économique, les antécédents obstétricaux, la béance cervico-isthmique, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, la vaginose bactérienne, l'échographie du col, La fibronectine vaginale onco-foetale, l'élévation des cytokines du liquide amniotique, l'élévation des cytokines intra vaginales....

Les deux marqueurs les plus forts et prometteurs actuels restent l'échographie du col et la fibronectine vaginale. La recherche de nouveaux marqueurs précoces infracliniques de l'infection pourrait permettre ainsi de cibler une population à risque et de proposer peut être un traitement plus adapté, mieux ciblé et plus efficace. Certains auteurs rapportent une relation significative entre élévation des cytokines dans le liquide amniotique (IL6, IL1 α) et enfants à risque de leucomalacie ou de handicap moteur (cerebral palsy) (Yoon 1996). Il s'agit cependant d'un geste invasif et d'un coût certain limitant cette procédure dans une perspective de routine.

Un essai multicentrique randomisé portant sur plus de 6000 femmes confirme, l'absence d'indication de prescription systématique des antibiotiques sur les MAP à membranes intactes sans autre signe d'appel que le travail prématuré (Kenyon 2001).

II- L'antibiothérapie dans les menaces d'accouchement prématurées (MAP) avec rupture prématurée des membranes (RPM).

Cette situation est plus facile pour le clinicien (jusqu'à un certain point) car plus consensuelle en ce qui concerne l'indication de l'antibiothérapie. En s'appuyant sur deux méta-analyses, cette prescription permet de façon un peu schématique (Kenyon 1998 ; Mercer 1995, Mercer 1998) de

- diminuer le nombre de chorioamnionite jusqu'à 55%
- de prolonger la grossesse de quelques jours (5 à 7 jours)
- de réduire le nombre d'infections néonatales d'environ 40%
- de réduire la durée de séjour en réanimation (5.05 jours)
- de réduire pour certains le risque d'hémorragie ventriculaire des nouveaux nés
- de réduire les pneumopathies infectieuses néonatales

Ces données sont probables car retrouvées dans de nombreux essais (méta-analyse) mais il existe parfois des tendances et non des différences toujours significatives. L'analyse des résultats doit cependant rester prudente (Goffinet 1999) et concerne surtout les RPM avant 34 SA. La notion de déclenchement ou de césarienne, le délai entre l'administration des antibiotiques et la naissance, et la corticothérapie anténatale pourrait modifier radicalement le pronostic. Si l'antibiothérapie prolonge la grossesse sans traiter l'infection, permettant ainsi à la chorioamnionite de s'installer à bas bruit, les effets risqueraient d'être alors plutôt défavorables. Cette hypothèse est soulevée par Kenyon qui retrouve une certaine corrélation entre la durée de la RPM et le risque de lésions neurologiques (Kenyon 1998, Spinillo 1995, Murphy 1995). Y a-t-il un terme où il serait préférable après la prescription de corticoïdes et d'antibiotiques de provoquer la naissance pour limiter la durée de l'ouverture de l'oeuf ? Cette réserve permet de penser que l'antibiothérapie si favorable soit elle n'est pas sans poser un certain nombre de questions que reprend Goffinet (1999) dans les recommandations de pratique clinique.

- Existe-t-il une action différente des antibiotiques selon leur caractère bactéricide ou bactériostatique ?
- Peut-on raisonner de la même façon avec la pénicilline, l'amoxicilline (\pm acide clavulanique), la clindamycine, les macrolides.... ? En effet, il semble, à l'issue d'un essai randomisé multicentrique portant sur 4826 femmes que l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique ne devrait pas être proposée aux patientes ayant rompu la poche des eaux en première intention car serait inducteur d'entérococolites ulcéronécrosantes néonatales contrairement aux macrolides (Kenyon 2001)
- Doit-on proposer des antibiotiques plus agressifs (et lesquels) sur les sujets à très haut risque (antécédents infectieux, rupture précoce des membranes avant 30 ou 32 SA, colonisation par du streptocoque B, voire du E Coli K1...) ?
- L'évaluation à long terme des séquelles neurologiques devra être analysée, ce qui n'est que très rarement fait jusqu'alors
- Si les antibiotiques réduisent la fréquence de certaines pathologies néonatales, la gravité en est rarement analysée et mériterait une évaluation ciblée
- Au sein des RPM avant 34 SA, faut-il généraliser la prescription d'antibiotique ou y-a-t-il plutôt des sous populations à cibler plus spécifiquement ?

- L'impact des antibiotiques est-il modifié par l'interventionnisme obstétrical ?
- L'impact des antibiotiques est-il modifié par le mode d'accouchement comme le suggère l'équipe de Clamart (Baud 1998)
- Au delà d'une prescription de 7 à 10 jours, que doit on faire à l'arrêt des antibiotiques ?
Attendre l'infection est il vraiment une sage solution, provoquer la prématurité est-elle raisonnable ?

Pour les ruptures des membranes après 34 SA, l'attitude interventionniste semble permettre une naissance avec peu de complications de la prématurité et éviter les complications infectieuses graves (Naef RW 1998)

III- Conclusion

La relation entre infection et lésions cérébrales ne semble plus faire de doute. Le risque semble d'autant plus élevé que les facteurs de risque se cumulent (prématurité, infection, troubles hémodynamiques, souffrance foetale...) Les questions sont aujourd'hui bien plus nombreuses que les réponses. Le choix des antibiotiques semble assez limité. Il faut être efficace au moins sur

- Le streptocoque B
- Les bacilles gram négatifs

La durée de traitement fait couler beaucoup d'encre, la logique et la connaissance des infectiologues, et les essais cliniques sont cependant largement en faveur des traitements courts (Mercer 1995).

En effet, les traitements longs n'apportent pas de bénéfice supplémentaire tout en semblant augmenter les risques de diarrhées pseudomembraneuses, d'infections à germes résistants, de candidose (Locksmith 1998).

Les Recommandations de Pratique Clinique française (Goffinet 1999) et anglosaxone (ACOG) convergent vers la proposition d'une prescription par une antibiothérapie à large spectre type Pénicilline A en courte courte (≤ 7 jours), ou la Pénicilline G pour le portage du strepto B afin de ne pas continuer à sélectionner des E Coli résistants aux amoxicillines \pm acide clavulanique. Les recommandations des différentes sociétés savantes (RPC, ACOG guidelines, ANAES) doivent aider le clinicien et être diffusées le plus largement possible.

L'évaluation, maître mot de la médecine des années 2000 devra prendre le pas sur les habitudes et les certitudes de chacun. Toute prescription médicale est par essence un choix entre les bénéfices escomptés et les risques encourus. Les essais multicentriques, le développement des réseaux, et la communication entre pédiatres et obstétriciens permettront certainement d'améliorer la santé publique périnatale...

Références

ACOG Practice Bulletin

Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologist, Int J Gynaecol Obstet 1998, 63 : 75-84

Baud O, Ville Y, Zupan V et coll

Are neonatal brain lesions due to intrauterine infection related to mode of delivery Br J Obstet Gynecol, 1998 ; 105(1) : 121-4

Fernandez H, Ville Y, Bourget P

Antibioprophylaxie en Obstétrique Med Mal Inf, 1994 ; 24 : 1123-36

Goffinet F

Rupture prématurée des membranes : Antibiothérapie anténatale et perpartum en cas de rupture prématurée des membranes : Recommandations de pratique clinique J Gynecol Obstet Biol Reprod 1999, 28 :650-659

Kenyon S, Boulvain M,

Antibiotics for preterm premature rupture of membranes (Cochrane review) The Cochrane library, 1998

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group.

Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet. 2001;357:973-4

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group.

Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet. 2001 ;357:979-88.

Kuban KC, Leviton A

Cerebral palsy. N Engl J Med. 1994; 330:188-95.

Locksmith GJ

Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes Clin Obstet Gynecol, 1998, 41 :864-9

McGregor JA, French JI, SeoK

Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor : results of a double-blind placebo-controlled trial Am J Obstet Gynecol, 1991, 165: 867-75

Mercer BM

Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes

Clin Obstet Gynecol, 1998, 41 :461-8

Mercer BM, Arheart KL

Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of membranes
Lancet, 1995, 346 : 1271-9

Murphy DJ, Sellers S, McKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM

Case control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies
Lancet, 1995, 346 : 1449-54

Naef R W et coll

Premature rupture of membranes at 34 to 37 SA : aggressive versus conservative management
Am J Obstet Gynecol, 1998, 178, 1 : 126-130

Newton ER, Dinsmoor MJ, Gibbs RS

A randomized, blinded, placebo- controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labour : multicentre,
Obstet Gynecol, 1989 ; 101 : 404-8

Norman K, Pattinson RC, De Souza J et coll

Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour : a multicentre, randomised controlled trial
Br J Obstet Gynecol, 1994 ; 101 : 404-8

O'Shea TM, Klinepeter KL, Meis PJ, Dillard RG

Intrauterine infection and the risk of cerebral palsy in very birthweight infants
Paediatr Perinat Epidemiol, 1998, 12 : 72-83

Pons G, Rey E

Antibiothérapie et grossesse, in :
Obstétrique, Papiernick et coll, Med Sci flam : 779-783

Romero R, Sibai B, Caritis S et coll

Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter, randomized, double blinded, placebo-controlled trial
Am J Obstet Gynecol, 1993 ; 169 : 764-74

Spinillo A, Capuzzo E, Stonati M et coll

Effects of premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome : follow up at two year age
Br J Obstet Gynecol, 1995 ; 102 : 882-7

Yoon BH, Romero R, Yang SH et coll

Interleukin 6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia

Am J Obstet Gynecol, 1996 ; 174 : 1433-40

Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, Han TR.

Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years.
Am J Obstet Gynecol 2000;182:675-681

Wu YW, Colford JM Jr.

Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis.
JAMA. 2000 ;284:2996-7

IVG : NOUVELLES PRATIQUES

RECOMMANDATIONS DE L'ANAES 2001

M. TOURNAIRE – Paris

Le texte des recommandations propose les modifications suivantes par rapport à la législation précédente :

- Jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée (49 jours) les deux techniques chirurgicale et médicale sont utilisables selon les disponibilités et le choix de la patiente. La technique médicale est utilisable à domicile, en prenant certaines précautions, ou en hospitalisation.
- A 8-9 semaines d'aménorrhée (de 50 à 63 jours) les deux techniques chirurgicale et médicale sont utilisables. La technique médicale doit être réalisée en milieu hospitalier.
- A 13-14 semaines d'aménorrhée (de 85 à 98 jours) la méthode chirurgicale est la technique de choix qui requiert cependant une formation spécifique.

PRISE EN CHARGE GLOBALE, MATERNELLE ET FŒTALE DE LA THROMBOPHILIE EN OBSTÉTRIQUE

Recommandations de la Conférence de Consensus Nord Américaine 2000

LES MARQUEURS GÉNÉTIQUES ET ACQUIS DE LA THROMBOPHILIE

P. NGUYEN - Reims

Le bilan, désormais classique, de "thrombophilie" associe la recherche de facteurs de prédisposition génétique (déficits en anti-thrombine, protéine C, en protéine S, mutation dite Leiden du facteur V, mutation 20210A de la prothrombine) et acquis (recherche d'un syndrome des antiphospholipides). D'autres facteurs de risque de thrombose veineuse, d'origine mixte ou inconnue (hyperhomocystéinémie, élévation du facteur VIII, certains états de résistance à la protéine C activée...), sont également reconnus.

Si ces marqueurs biologiques sont établis en tant que facteurs de risque de thrombose et apparaissent avec une prévalence plus élevée dans les groupes de patients consécutifs ou sélectionnés par rapport aux groupes témoins, on insiste désormais sur le caractère polygénique de la thrombophilie et sur l'importance des facteurs environnementaux.

Les indications d'un bilan de thrombophilie ne font pas l'objet d'une démarche consensuelle et les conséquences de l'identification d'un facteur de risque génétique pour le propositus (symptomatique) et pour sa famille sont mal appréciées. Les tests biologiques identifiant un phénotype particulier (anomalie fonctionnelle, déficit quantitatif d'une protéine) ou une anomalie acquise (recherche d'un anti-phospholipide, dosage de l'homocystéine) sont soumis à des conditions pré-analytiques très rigoureuses ; ils sont de réalisation et d'interprétation parfois délicates. Les tests génétiques font l'objet de mesures réglementaires progressivement mises en place (accréditation des laboratoires d'analyse, mise en place de structures multidisciplinaires prenant en charge les maladies génétiques). Il est en effet important que le bilan de thrombophilie soit mis à la disposition de l'ensemble des patients pouvant en tirer bénéfice sans pour autant être banalisé.

La grossesse est un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse. Ce risque est majoré par la présence d'une thrombophilie. Néanmoins, parmi les patientes porteuses d'un facteur prédisposant, toutes ne développeront pas une complication thrombotique, ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs non encore identifiés et/ou environnementaux. Un bilan de thrombophilie peut également être envisagé dans d'autres pathologies vasculaires de la grossesse [pertes fœtales, retards de croissance, (pré-)éclampsies, thromboses artérielles]. Chaque paramètre du bilan doit être interprété en fonction de l'âge de la grossesse ou du post-partum, des conditions pathologiques associées, des traitements préventifs voire curatifs administrés.

Dans les années à venir, notre pratique quotidienne sera vraisemblablement bouleversée par l'identification de polymorphismes ou de mutations favorisant le risque thrombotiques et les gènes candidats sont déjà nombreux. L'identification de facteurs génétiques pouvant conditionner la réponse aux anticoagulants oraux est une approche innovante.

REGLES DE PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS ANTICOAGULANTS PENDANT LA GROSSESSE

V. LEJEUNE - Paris

Les médicaments anticoagulants utilisés au cours de la grossesse sont les antivitamines K (AVK) et les héparines fractionnées (HBPM) ou non (HNF).

Du fait de leurs risques tératogène et hémorragique, et de la nécessité de contrôles biologiques réguliers, les AVK gardent pour seule indication les valves mécaniques maternelles. Ils seront alors utilisés pendant toute la grossesse, sauf entre 6 et 14 SA et entre 37 SA et l'accouchement où ils seront remplacés par une HBPM à dose curative.

L'héparine non fractionnée (HNF) n'a actuellement plus d'indication au cours de la grossesse, sauf en per-partum immédiat en cas de très haut risque thrombotique.

L'énoxaparine (seule HBPM ayant l'AMM chez la femme enceinte) est le traitement de choix en prophylaxie et en curatif pour les accidents thrombo-emboliques au cours de la grossesse. Elle n'a pas de risque tératogène démontré, ne passe pas la barrière placentaire ni dans le lait maternel. Elle est utilisée en préventif à la dose de 0,4 ml/j sans contrôle biologique d'efficacité et à la dose de 0,1 ml/10kg 2 fois par jour en curatif, avec éventuellement une mesure de l'activité anti-Xa 4 heures après une injection (0,5-1 UI/ml). La numération des plaquettes doit être contrôlée 2fs/semaine en début de traitement, puis 1 à 2fs/mois.

PATHOLOGIE THROMBOTIQUE VEINEUSE MATERNELLE ET/OU VASCULAIRE PLACENTAIRE : QUEL BILAN ET A QUI LE PRATIQUER ?

B.JUDE - Lille et J.F. SCHVED - Montpellier

La grossesse et le post-partum augmentent le risque de thromboses veineuse et l'embolie pulmonaire reste la première ou 2^{ème} cause de mortalité maternelle. L'âge, les antécédents d'accident thromboembolique et l'accouchement par césarienne sont des facteurs de risque significatifs. Lorsqu'il existe une thrombophilie biologique (déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S), le risque de thrombose veineuse est multiplié par 8. Une prévalence élevée du facteur V Leiden et de la transition G20210A a été découverte chez les femmes enceintes présentant un accident thrombotique veineux profond (TVP). Le syndrome des antiphospholipides est également un facteur de risque reconnu. Par contre les anomalies du métabolisme de l'homocystéine ne semblent pas un facteur de risque significatif. De plus certains accidents obstétricaux tels que les avortements ou fausses couches récidivantes, les prééclampsies, les retards de croissance intra-utérins et les hématomes rétroplacentaires sont plus fréquemment observés chez les patientes présentant une thrombophilie biologique.

Chez les femmes ayant présenté une pathologies thromboembolique veineuse et/ou vasculaire placentaire, il semblerait donc logique de proposer une recherche des facteurs de risque biologiques confirmés, c'est à dire le dosage de l'antithrombine, de la protéine C de la protéine S, la recherche de mutation dans les facteurs V et II et la recherche de syndrome des antiphospholipides. L'intérêt du dosage de l'antithrombine et de la détection des antiphospholipides est peu discutable car ce type d'anomalie relève indiscutablement d'une prise en charge spécifique, justifiée par le risque thrombotique important qu'elle entraîne, spécialement en cours de grossesse. Par contre, l'utilité des autres recherches est plus discutable : 1) les données cliniques suffisent dans un certain nombre de cas à prendre une décision thérapeutique (gravité des antécédents thrombotiques), 2) la découverte d'une anomalie fréquente de l'hémostase telle qu'une mutation du II ou du V ne justifie pas en soi une attitude thérapeutique agressive, sous peine de traiter de très nombreuses femmes pour rien, 3) même pour les déficits en inhibiteurs (PC, PS), il n'y a pas de consensus sur la nécessité d'un traitement antithrombotique préventif en l'absence d'antécédent personnel. Au total, et dans l'attente de protocoles thérapeutiques prospectifs et randomisés qui permettraient de préciser le rapport bénéfice/risque d'une intervention ciblée chez les femmes présentant une de ces anomalies, le dépistage des mutations du facteur V et du facteur II et des déficits en PC et PS ne peut être recommandé en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux évocateurs, et dans le but d'apporter un complément d'information sur le risque encouru, à interpréter en fonction du contexte clinique. Rappelons un point important : le dosage de la protéine S est ininterprétable en cours de grossesse.

DEBAT SUR LES THERAPEUTIQUES ANTI-THROMBOTIQUES. INDICATIONS MATERNELLES

L. SIMON – Paris

Le Dr. L. SIMON, Anesthésiste à l'Hôpital St Vincent de Paul, est décédé accidentellement il y a quelques jours. Devant la disparition de ce jeune confrère promis à un avenir professionnel brillant, le Club de Périfoetologie présente ses condoléances sincères à sa famille et ses collègues. Sa conférence ne sera pas présentée. Docteur P. EDELMAN

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)(et les héparinoïdes en cas d'allergie connue) sont souvent choisis lorsqu'une anticoagulation est justifiée chez une femme enceinte (1,2). Les HBPM, comme l'héparine non fractionnée (NF), ne traversent pas la barrière placentaire et n'exposent donc pas au risque tératogène des anticoagulants oraux. Par rapport à l'héparine NF, les HBPM induisent un risque moindre d'ostéoporose et de thrombopénie immuno-allergique. Le risque d'hémorragie sévère est comparable entre les HBPM et l'héparine NF; il est évalué à 2 %. Ce risque est plus important avec les anticoagulants oraux. Enfin, l'efficacité des HBPM sur la régression des thrombus est supérieure ou égale à celle de l'héparine NF et à celle des anticoagulants oraux, même si ce point n'a pu être évalué en obstétrique (3).

L'incidence des accidents thrombo-emboliques s'élève dès le 1^{er} trimestre de grossesse et reste stable pendant toute sa durée. Alors que les embolies pulmonaires s'observent davantage en post-partum, les phlébites du membre inférieur gauche représentent l'événement thrombo-embolique le plus fréquent pendant la grossesse (2). Le traitement par héparine (ou plus souvent par HBPM) à dose curative est indiqué jusqu'à 6 semaines après l'accouchement en respectant une fenêtre thérapeutique de quelques heures pour programmer l'accouchement. Cependant, l'héparinothérapie curative suite à un accident thrombo-embolique ne représente qu'environ 8 % des indications d'HBPM pendant la grossesse (1). La grande majorité des indications étant constitué par la prophylaxie anti-thrombotique chez des femmes à risque. Les indications d'anticoagulation en cours de grossesse sont souvent plus restreintes qu'en post-partum ou le risque est maximal. La durée et la posologie optimale de la prophylaxie par HBPM restent discutées pour nombre de

pathologies ou de situations accroissant le risque thrombotique. L'existence d'un antécédent thromboembolique isolé avant la grossesse ne constitue pas une indication de prophylaxie anti-thrombotique pendant la grossesse à condition qu'il n'existe pas de thrombophilie et que l'accident ait été expliqué par un événement temporaire (chirurgie, platre, ...) (4). Au contraire, une prophylaxie de la thrombose est souvent recommandée chez les femmes ayant une thrombophilie, qu'elles aient déjà eu un accident thromboembolique ou non. Le déficit en antithrombine, la mutation Leiden du facteur V semblent constituer une indication préférentielle de prophylaxie. Les anticoagulants oraux ne trouvent une indication au cours de la grossesse que chez les patientes porteuses de valves cardiaques mécaniques.

1. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy : A retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 2001 (in press).

2. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001 ;**119** :122S-131S.

3. Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R et al. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001;**344**:626-31.

4. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000;**343**:1439-44.

THROMBOPHILIES CONSTITUTIONNELLES EN OBSTETRIQUE : DEBAT SUR LES THERAPEUTIQUES ANTI-THROMBOTIQUES A VISEE PLACENTO-FŒTALE

E. VERSPYCK – Rouen

Les thrombophilies constitutionnelles représentent indiscutablement un nouveau facteur de risque d'insuffisance vasculaire placentaire et nous amène à rediscuter nos stratégies préventives. Il est encore trop tôt pour pouvoir proposer un ou des protocole(s) thérapeutique(s) précis puisqu'il n'existe aucune étude validée randomisée sur le sujet. Le traitement de choix serait de nature antithrombotique qui pourrait être une HBPM ou une supplémentation en acide folique (hyperhomocystéinémie) en association ou non avec de l'aspirine. Ce traitement préventif aurait pour but essentiel d'éviter la récurrence d'une insuffisance vasculaire placentaire. En effet, des études prospectives bien menées de cohorte en population non sélectionnée n'ont pas montré de risque augmenté d'insuffisance vasculaire placentaire suivant que les patientes étaient porteuses ou non de la mutation Leiden du facteur V par exemple. Ainsi, la notion de thrombophilie génétique asymptomatique ne doit pas conduire à prescrire une quelconque prophylaxie anticoagulante. Par ailleurs, les patientes thrombophiles symptomatiques dépistées après un accident thromboembolique seraient peut être plus à risque de pertes fœtales tardives. Ces patientes reçoivent pour la plupart d'entre elles une prophylaxie anticoagulante dès le 6^e mois de la grossesse, ce qui pourrait réduire la fréquence des pertes fœtales tardives. Ceci reste à démontrer et si c'était le cas nous pousserait à élargir notre durée de prescription qui débiterait dès le début du deuxième trimestre de la grossesse. La question essentielle concerne la prévention des récurrences des accidents vasculaires placentaires. Les antécédents vasculaires à prendre en considération seraient représentés par la pré-éclampsie maternelle et la perte fœtale tardive essentiellement. La thrombophilie constitutionnelle serait un facteur additionnel susceptible de favoriser l'apparition d'une pré-éclampsie chez la primipare. Il n'est pas certain que la découverte d'une thrombophilie soit synonyme de risque augmenté de récurrence lors de grossesse ultérieure. Si c'était le cas, il faudrait démontrer l'utilité d'une telle stratégie de dépistage qui pourrait être, par exemple, la réduction de la gravité ou de la fréquence des récurrences par la prescription d'une prophylaxie anticoagulante. Concernant les pertes fœtales tardives et à l'instar du syndrome des antiphospholipides, il est tentant de penser qu'une prophylaxie anticoagulante pourra être bénéfique et réduire le risque de récurrence. En conclusion, il est temps de mettre en place de larges études multicentriques pour tenter de répondre à ces différentes questions de manière à améliorer la prise en charge thérapeutique de nos patientes.

Risques thrombo-emboliques du post-partum

DEBAT SUR LA PREVENTION DES RISQUES THROMBO-EMBOLIQUES DU POST-PARTUM. QUELLES PATIENTES ?

D. BENHAMOU – Clamart

Toutes les études épidémiologiques réalisées depuis plus de 30 ans ont montré clairement que le risque de survenue d'un accident thrombo-embolique (TE) est significativement accru en post-partum. L'incidence médiane est de l'ordre de 6,5 événements TE/10.000 accouchements (extrêmes : 1 – 27) alors que l'incidence médiane en ante-partum est de 4/10.000 accouchements. Alors qu'en ante-partum, les événements TE sont plutôt représentés par la thrombose veineuse, l'inverse est observé en post-partum où les 2/3 des complications observées sont des embolies pulmonaires (1). La période du post-partum potentialise également l'effet des autres facteurs de risque. Par exemple, les femmes > 35 ans ont un risque de thrombose veineuse profonde multipliée par un facteur 3,5 par rapport aux femmes plus jeunes en ante-partum alors que ce risque est multiplié par 5 en post-partum (2). Certains facteurs de risque n'apparaissent

même qu'en post-partum : c'est le cas des varices des membres inférieurs dont le rôle est non significatif en ante-partum alors qu'en post-partum, leur présence crée un surcroît significatif de risque d'événement TE (2).

La césarienne représente le facteur de risque majeur le plus commun d'événement TE en post-partum. Pour la plupart des auteurs, la césarienne multiplie le risque par un facteur 2 à 6 par rapport à un accouchement par voie basse (3). Le risque est encore augmenté en cas de césarienne urgente (3). Le second facteur de risque majeur est constitué par les antécédents TE. En effet, alors que le taux de thrombose veineuse profonde post-césarienne chez un femme sans antécédent est seulement de l'ordre de 1 – 2 % (expliquant la recommandation anglo-saxonne de s'abstenir d'employer des anticoagulants dans ce contexte), la fréquence de survenue (c'est-à-dire de récurrence) chez les femmes ayant des antécédents varie dans la littérature de 3 à 21 %. Une telle incidence justifie l'emploi systématique d'un anticoagulant. On peut ainsi proposer une adaptation de la classification thérapeutique basée sur le niveau de risque (4) : niveau 1 : césarienne programmée et/ou sans facteur de risque additionnel : rien ou méthodes non médicamenteuses (ex : bas de contention) ou HBPM à dose préventive faible (ex : enoxaparine 20 mg/jour) pendant ≤ 7 jours ; niveau 2 : risque intermédiaire : HBPM à dose préventive forte pendant ≤ 15 jours (ex : enoxaparine 40 mg/jour) si ≥ 3 facteurs suivants associés : césarienne urgente, pathologie médicale sévère associée, infection en cours, aliment prolongé en cours de grossesse, gémellité, pré-éclampsie, multiparité, obésité (BMI > 29), varices sévères, tabagisme, âge > 35 ans ; niveau 3 : risque fort : thrombophilie ou antécédent d'accident thrombo-embolique idiopathique : HBPM à dose prophylactique forte (ex : enoxaparine 40 mg/jour) pendant 4 à 6 semaines.

1. Barbour LA et al. Controversies in thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995,86 :621-33
2. Rudigoz RC et al. Le risque thrombo-embolique pendant la grossesse et le post-partum. A propos de 28828 grossesses. *J Gyn Obst Biol Reprod* 1981,10 :155-61
3. Greer IA. Thrombosis in pregnancy : maternal and fetal issues. *The Lancet* 1999,353 :1258-65
4. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1994-6. *Why mothers die ? HMSO, London*

RISQUES THROMBO-EMBOLIQUES DU POST-PARTUM : QUELS TRAITEMENTS ?

P. DAILLAND - Paris

L'opportunité d'un traitement anticoagulant préventif est discutée dans un certain nombre de cas :

- chez les femmes ayant eu un ou plusieurs épisodes de thromboses veineuses antérieures, associés ou non à une grossesse ;
- après un accouchement par césarienne ;
- chez les femmes porteuses d'une prothèse valvulaire cardiaque ;
- chez les femmes ayant un déficit congénital en antithrombine, protéine C, protéine S ou présentant un anticoagulant circulant ou un anticardiolipine.

Quels anticoagulants ?

L'héparine standard est l'anticoagulant de choix chez la femme enceinte car elle ne traverse pas le placenta. De plus, elle possède une demi-vie courte qui facilite son maniement en cas de surdosage. Enfin, elle peut être administrée par voie IV ou sous cutanée.

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) qui sont largement disponibles présentant l'avantage d'être aussi efficace que l'héparine non fractionnée et surtout d'être administrées en une seule injection quotidienne. Les HBPM ne traversent pas la barrière placentaire et l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à l'héparinothérapie.

Du fait de leur faible poids moléculaire, les antivitamines K (AVK) passent la barrière placentaire et font courir un risque tératogène et un risque hémorragique. Le risque tératogène est maximum de 6^{ème} à la 12^{ème} semaine de grossesse et pendant le troisième trimestre. La Coumadine ® et le Sintrom ® ne passent pas dans le lait maternel et peuvent donc être utilisés pendant la période d'allaitement.

En pratique

La prévention du risque thrombo-embolique du postpartum repose essentiellement sur les HBPM dont la posologie et la durée sont adaptées au risque potentiel de la parturiente :

-Risque modéré :	Fraxiparine ® 3000 UI/jour-	Risque élevé :	Fraxiparine ® 3000 UI/jour
	Lovenox ® 20 mg/jour		Lovenox ® 40 mg/jour
	Fragmine ® 2500 UI/jour		Fragmine ® 5000 UI/jour
	Clivarine ® 1750 UI/jour		Clivarine ® 4200 UI/jour

Problème spécifique des femmes porteuses d'une prothèse valvulaire artificielle

L'attitude actuellement recommandée semble la suivante :

- remplacement des AVK pendant la période conceptionnelle et les 12 premières SA
- accepter le risque des AVK pour le fœtus de la 8^{ème} à la 36^{ème} SA
- arrêter les AVK à 36 SA et passage à l'héparine
- reprise des AVK à partir du 5^{ème} – 6^{ème} jour du postpartum.

SUJETS D'ACTUALITE EN HEMOSTASE

HELLP SYNDROME : LES LIMITES DU TRAITEMENT CONSERVATEUR

B. HADDAD - Créteil

Le HELLP syndrome (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques, thrombopénie < 100000/ μ L) apparaît à un terme moyen de 31 semaines d'aménorrhée. Il est associé à une morbidité maternelle importante incluant l' éclampsie (9-12 %), l' hématomeretroplacentaire (10-16 %), la coagulation intravasculaire disséminée (8-12 %), l' œdème aiguë du poumon (6-15 %), mais aussi à une mortalité maternelle élevée (0,5%).¹⁻³ Son traitement classique demeure l' arrêt de la grossesse, ce qui a pour effet d' induire une prématurité sévère responsable d' une mortalité et morbidité périnatales importantes. Récemment, il a été suggéré une amélioration du pronostic périnatal chez les patientes ayant eu un traitement par corticoïdes à fortes doses ou aux doses utilisées à visée de maturation pulmonaire fœtale, du fait de l' allongement de la durée de gestation et de l' amélioration de la maturation pulmonaire fœtale.⁴⁻⁶ En réalité, ces études ont montré que les traitements corticoïdes avaient un effet bénéfique transitoire sur les paramètres biologiques, avec un gain moyen de gestation de 24 à 48 heures environ. Ces données étaient récemment confirmées dans une étude prospective randomisée comparant l' efficacité de la dexaméthasone à celle de la bétaméthasone.⁷ Cependant, toutes ces études comportaient un nombre trop limité de patientes pour pouvoir analyser les complications maternelles associées au syndrome de HELLP (52 patientes pour la plus importante⁵), rendant délicate l' interprétation de l' efficacité des corticoïdes. De plus, l' amélioration des plaquettes sériques, enzymes hépatiques, lactates déshydrogénases ne garantit pas une évolution sans complications maternelles.³ Ainsi, le traitement conservateur peut être proposé aux patientes qui n' ont aucun signe de gravité associé au HELLP syndrome (hématome rétroplacentaire, CIVD, éclampsie, œdème aiguë du poumon, oligoanurie...), avec des plaquettes sériques > 50000/ μ L et un terme < 34 semaines d' aménorrhée.

1. Sibai BM, *et al.* Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.

2. Martin JN Jr, *et al.* The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1373-84.

3. Haddad B, *et al.* Risk factors for adverse maternal outcome among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:444-448.

4. Magann EF, *et al.* Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148-53.

5. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:304-9.

6. O'Brien JM, *et al.* Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:921-4.

7. Isler CM, *et al.* A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1332-9.

RISQUE MATERNEL DE L'ASPIRINE ET DES HBPM ADMINISTREES PENDANT LA GROSSESSE

M. PALOT - Reims

La recommandation nord-américaine actuelle est de prévenir la récurrence des prééclampsies sévères par l' association aspirine – héparine de bas poids moléculaire. Ceci est toutefois une recommandation de grade C, qui doit donc être considérée avec mesure. Le risque hémorragique maternel de cette association a été assez peu étudié.

Aspirine

A ce jour en France, l' aspirine à faible dose est de règle pour diminuer le risque de survenue d' une prééclampsie sévère chez les patientes ayant déjà présenté une prééclampsie. Les études réalisées sur l' aspirine avaient pour but principal d' évaluer l' efficacité du médicament sur le plan de la grossesse, l' étude du risque hémorragique apprécié par l' incidence des transfusions et des hémorragies de la délivrance est un objectif secondaire. Les conclusions semblent rassurantes pour la période de l' accouchement.

Sur les 6 études disponibles, incluant au total plus de 20 000 patientes, seule l' étude CLASP met en évidence une augmentation significative de l' incidence des transfusions, sans pour autant que l' incidence des hémorragies de la délivrance (particulièrement élevée dans cette étude) soit augmentée.

	Nombre de patientes	Transfusions	HPP
CLASP 1994	9309	4% vs 3,2 % *	25 % vs 25 %
Caritis 1998	2503		6 % vs 6 %
BLASP 1998	3641	1 % vs 1 %	9,8 vs 9,6 %
ECPPA1996	970	1,5 % vs 1,4 %	0,6 % vs 1,2 %
Sibai 1993	2985	0,5 % vs 0,7 %	3 % vs 2,5 %
Etude italienne 1993	1032	-	NS

HPP : hémorragie du post partum

Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

Le risque hémorragique lié à l'administration d' HBPM pendant la grossesse semble assez faible. Deux analyses de littérature évoquent ce risque : Sanson, analysant 21 articles relatant 486 grossesses sous HBPM, ne fait pas mention d' accident hémorragique [Sanson BJ et al. –Thromb Haemost 1999;81:668-72] ; Ensom, analysant 40 articles incluant 728 patientes, note 27 complications hémorragiques, dont aucune n' est rapportée comme sévère [Ensom MHH et al. – Pharmacotherapy 1999;19:1013-25]. Il est à noter que dans les articles rapportés par Ensom et al., l' HBPM est continuée jusqu' au terme.

Association HBPM et aspirine (faible dose)

Le risque hémorragique de l' association aspirine – HBPM n' a pas été signalé en tant que tel, les articles consacrés à cette association n' étudient pas cet item, un seul rapporte 8 hémorragies antépartum / 150 patientes. Ces hémorragies sont le fait de placenta praevia ou d' HRP, leur abondance n' est pas signalée.

Toutefois en dehors de la grossesse, et parmi des populations ayant peu de rapport avec la femme enceinte (vieillards ou chirurgie des coronaires), l' aspirine est connue pour augmenter le risque hémorragique de l' héparine non fractionnée.

Implications anesthésiques

Les anesthésies / analgésies périmédullaires sont largement utilisées pour soulager la douleur du travail ou pratiquer la césarienne chez les patientes prééclampsiques, ceci à condition que la coagulation soit normale dans les heures qui précèdent la ponction.

L' aspirine, à condition que les paramètres de coagulation soient normaux, ne représente plus à ce jour une contre-indication absolue aux techniques périmédullaires.

Il n' en est pas de même pour les HBPM. Des hématomes périmédullaires ont été rapportés après rachianesthésie ou anesthésie péridurale lorsqu' une HBPM avait été administrée pré-opératoire. Le risque est en théorie augmenté lors des anesthésies péridurales (33 / 100 000) comparées aux rachianesthésies (1 / 100 000). Les recommandations actuelles sont de ne pas pratiquer d' anesthésies périmédullaires dans les 12 heures qui suivent l' administration d' une HBPM à dose prophylactique. L' hypothèse que la durée d' action des HBPM serait augmentée par la grossesse pourrait augmenter ce délai à 24 heures chez la femme enceinte. On ne dispose pas de recommandations fermes concernant le délai à respecter lors de l' utilisation d' HBPM à dose curative.

Il n' est fait nulle part mention de l' attitude à adopter vis-à-vis des anesthésies périmédullaires en cas d' association aspirine – HBPM.

Conclusion

Si le risque hémorragique maternel de l' association aspirine – HBPM est peu mentionné dans la littérature, et semble assez faible, cette association pourrait amener la modification des techniques anesthésiques habituellement utilisées.

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES : LES ERREMENTS DE LA DEFINITION

P. EDELMAN, O. MEYER – Paris

La définition du syndrome des antiphospholipides (SAPL) a fait récemment l'objet d'une proposition d'experts. Cette définition des éléments cliniques et biologiques du SAPL présente l'inconvénient d'être à la fois très restrictive en ce qui concerne des antécédents vasculaires du syndrome et à l'inverse laxiste en ce qui concerne les formes cliniques obstétricales. Ces deux caractéristiques aboutissent en fait à la possibilité d'un manque de sensibilité pour les critères vasculaires et au contraire à un défaut de spécificité pour les patientes recrutées par les services de gynécologie-obstétrique.

En effet, les critères cliniques, systémiques et biologiques actuels ne détectent que 80 % des patientes ayant un SAPL certain principalement du fait de l'absence d'élément hautement significatif comme la thrombopénie, les anémies hémolytiques auto-immunes, le syndrome d'Evans et les équivalents vasculaires cérébraux que sont l'amaurose fugace, les crises convulsives... Par ailleurs, l'existence de critères d'inclusion comme les arrêts répétés de grossesse de terme embryonnaire (FCS répétées précoces) aboutit à une grande confusion dans la littérature qui laisse à penser que nombre des SAPL à forme obstétricale n'ont qu'une réalité clinique approximative.

En conclusion, la définition actuelle du SAPL souffre à la fois d'un manque de sensibilité et de spécificité et serait susceptible de conduire à une séparation de fait des deux bras cliniques du syndrome que rien ni dans la physiopathologie actuelle ni dans notre expérience clinique ne justifie.

UTILISATION THERAPEUTIQUE DE L'ANTITHROMBINE III DANS LA PREECLAMPSIE ET DANS LES DEFICITS EN AT III

A.S. DUCLOY-BOUTHORS - Lille

Avec B Wibaut, A Tournoys, S Susen, N Trillot, B Jude, PDufour, JP Lucot.

La thrombine est l'enzyme clef de l'hémostase, protéolysant le fibrinogène en fibrine et modulant à la fois le système amplificateur procoagulant et le système inhibiteur anticoagulant. L'antithrombine (AT) est le principal anticoagulant physiologique, inactivant la thrombine 1:1 pour former des complexes thrombine-antithrombine (TAT).

Les concentrés d'antithrombine sont des produits sanguins stables, sécurisés et bientôt nanofiltrés.

Les déficits constitutionnels en AT qualitatifs et quantitatifs sont associés à une incidence très élevée de thromboembolies pendant la grossesse et le post-partum (1) et à des accidents obstétricaux (2). L'héparinothérapie à posologie préventive forte doit être débutée dès le début de la grossesse et adaptée du fait de son inefficacité relative. La supplémentation par concentrés d'AT est prescrite en péripartum à la posologie de 50 UI/kg (2).

Dans la prééclampsie sévère, l'excès de formation de thrombine et le déficit acquis en AT sont retrouvés par tous les auteurs et sont au cœur du processus pathologique (3,4). Le bénéfice d'un apport thérapeutique d'AT a fait l'objet d'un seul travail randomisé en double aveugle versus placebo qui suggère une amélioration des paramètres cliniques et biologiques et une prolongation des grossesses (5). Dans notre étude pilote, plusieurs paramètres semblent pertinents à analyser après administration de concentrés d'AT dont la protéinurie, la cytolyse et la cinétique de la thrombopénie. En s'appuyant sur les données de l'étude pilote, une étude multicentrique doit être menée pour confirmer l'étude de Terao dans notre population.

1.Friedrich PW. Ann Intern Med 1996;15:955-60 2. Bonnar J. Semin Thromb Hemost 1998;24:49-53 3. Cadroy Y. Br J Obstet.Gynaecol. 1993;100:416-20 4. Weenink GH. Am J Obstet Gynecol 1984 ;148 :1092-7 5. Terao T. Biomedical progress 2000 ;13 :10-4.

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX CHEZ LES FEMMES FACTEUR V LEIDEN HOMOZYGOTES

C. BIRON-ANDREANI – Montpellier

Le risque thromboembolique veineux associé à la grossesse et au postpartum, même s'il est faible, reste une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelle durant cette période (1). En l'absence de thrombophilie, les manifestations thromboemboliques semblent très rares avec une incidence de 10/10000 grossesses, dont 8 thromboses veineuses profondes et pratiquement 2 embolies pulmonaires (2). La mutation du facteur V Leiden est considérée comme l'anomalie héréditaire prothrombotique la plus fréquente. Sa prévalence en France varie de 0.6 à 9.6% rendant la probabilité d'être homozygote plus fréquente que pour les autres thrombophilies. Si le risque thromboembolique lors de la grossesse ou du postpartum chez les hétérozygotes jusqu'alors asymptomatiques est de l'ordre de 1% (3), les données concernant le risque chez les homozygotes sont peu nombreuses et moins claires. La fréquence varie de 0 à 17% (4-6).

Nous avons réalisé une étude multicentrique de cohorte chez 96 femmes homozygotes (age médian 37 ans, extrêmes 17-79) afin de déterminer l'incidence des manifestations thromboemboliques. Parmi elles, 77 (80%) avait un antécédent thromboembolique familial, 57 femmes avaient eu 119 grossesses. L'incidence des thromboses associées à la grossesse chez les femmes antérieurement asymptomatiques était de 22.1% dont 14.1% durant le postpartum et 7.9% durant la grossesse. La fréquence de l'embolie pulmonaire était 2.6%, 0.9% en antenatal and 1.8% en postpartum. Pour 5 femmes, la thrombose associée à la grossesse ou au postpartum était une récurrence thrombotique.

La présence à l'état homozygote de la mutation facteur V Leiden n'apparaît pas comme un élément prédictif du risque thrombotique chez toutes les femmes. L'évaluation du risque thrombotique doit tenir compte des autres facteurs de risque habituellement pris en compte. Des études sont nécessaires pour déterminer en terme de risque/bénéfice quelle est la meilleure stratégie prophylactique dans ce contexte.

1. Coeuret-Pellicier M, Bouvier-Colle MH, Salanave B. Do obstetric causes of death explain the differences in maternal mortality between France and Europ ? J Gynecol Obstet Biol Reprod: 1999; 28: 62-8.
2. Gris JC, Quéré I, Dauzat M, Mares P. Analyse critique du risque thromboembolique associé à la grossesse. S T V 2001; 13: 44-49.
3. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000; 342: 374-80.
4. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. Thromb Haemost 1999; 81: 532-537.
5. Pabinger I, Nemes L, Rintelen C et al. Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for the factor V Leiden. Hematol Journal 2001; 1: 37-41.
6. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K et al. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. B J Haematol 2001; 113: 553-555.

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES, THROMBOPHILIES CONSTITUTIONNELLES ET RETARD DE CROISSANCE INTRA UTERIN

E. VERSPYCK - Rouen

Avec Sophie Degré, Patrick Fournet, Véronique Le Cam-Duchez,
Jeanne-Yvonne Borg, Loïc Marpeau.

Nous menons depuis 1998 une étude multicentrique régionale de type cas témoins qui vise à définir la responsabilité des thrombophilies maternelles dans l'émergence des insuffisances utéro-placentaires idiopathiques (pré éclampsie, mort fœtale in utero, hématome rétro placentaire, et hypotrophie). Nous rapportons ici les données préliminaires de 203 nouveau-nés hypotrophes appariés avec leurs témoins respectifs. Les hypotrophes étant définis par un poids de naissance inférieur au troisième percentile pour le terme et suivant le sexe du nouveau-né. Le but de cette étude étant de comparer la prévalence des thrombophilies constitutionnelles (TC) et du "syndrome des antiphospholipides" (SAPL) dans les groupes hypotrophe et témoin puis dans des "sous-groupes de gravité" du groupe hypotrophe. Les prévalences des TC et du SAPL sont comparables entre le groupe hypotrophe et témoin (35/203 vs 36/203, $p = 1$ et 13/203 vs 5/203, $p = 0,15$).

Nous avons ensuite comparé plusieurs sous-groupes issus du groupe hypotrophe suivant que le terme était ≤ 34 SA ou > 34 SA (52 vs 149), le doppler à l'artère ombilicale était nul ou non nul (34 vs 152), et le décès ou non des nouveau-nés était constaté (17 vs 186). La plupart des TC sont retrouvées dans les groupes hypotrophes ≥ 34 SA et à DO non nul. A l'inverse, le SAPL est réparti harmonieusement dans les différents sous-groupes. Enfin, nous avons comparé la prévalence des thrombophilies entre les patientes témoins du départ et les différents sous-groupes des hypotrophes. Nous constatons une prévalence augmentée significativement des TC dans les sous-groupes hypotrophes ≥ 34 SA ($p = 0,009$), à DO non nul ($p = 0,006$), et vivants ($p = 0,04$) comparativement au groupe témoin. A l'inverse, la prévalence du SAPL est augmentée dans les sous-groupes hypotrophes à doppler nul ($p = 0,05$) et avec mort néonatale ($p = 0,03$) comparativement au groupe témoin. En conclusion, le SAPL représenterait un facteur de risque de RCIU sévère du deuxième trimestre de la grossesse sachant que la plupart des RCIU précoces à doppler ombilical nul est encore totalement inexpliqué. A l'inverse, les TC seraient plutôt à risque de RCIU tardifs du troisième trimestre de la grossesse.

TEST PFA 100 : UTILITE CLINIQUE

M.H. DENNINGER - Paris

L'appareil « Platelet Function Analyzer (PFA-100 TM, Dade Behring) permet d'étudier les fonctions plaquettaires simplement et rapidement in vitro, sur un échantillon de sang total citraté, avec une sensibilité et une spécificité très supérieures à celles de la mesure du temps de saignement par la méthode d'Ivy incision. En clinique, il permet de détecter la grande majorité des anomalies de l'hémostase primaire : la maladie de Willebrand la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase, ainsi que les rares thrombopathies constitutionnelles avec une sensibilité de plus de 95% ; les thrombopathies acquises médicamenteuses avec une sensibilité à l'aspirine de plus de 94% ; les thrombopathies acquises des insuffisances rénale et hépatocellulaire. Il permet ainsi d'explorer avec une grande sensibilité les fonctions plaquettaires avant intervention chirurgicale ou geste invasif lorsque l'on soupçonne l'existence d'une de ces anomalies, ou lorsque le risque hémorragique n'est pas acceptable (ponction-biopsie hépatique...) ou lorsque l'hémostase locale est difficile (chirurgie maxillofaciale, radiologie interventionnelle...). Il s'est avéré utile dans le bilan étiologique des ménorragies, et pour contrôler l'effet correcteur de la déamino-déargino-vasopressine (DDAVP, Minirin) sur le dysfonctionnement plaquettaire en cas de maladie de Willebrand ou d'insuffisance hépatocellulaire. Les études de la relation entre résultats du test et risque hémorragique sont encore rares. Il a cependant été démontré très récemment qu'en cas de circulation extra-corporelle, il n'était pas nécessaire de transfuser des plaquettes lorsque le test PFA était normal. (valeur prédictive négative d'hémorragie 96 %).

Il faut cependant bien noter que la méthode a ses limites qui sont le nombre des plaquettes, l'hématocrite, et le temps de conservation du prélèvement, et que le test n'explore pas à proprement parler l'hémostase primaire, puisqu'il n'explore pas les facteurs vasculaires.

QUALITE ET SECURITE DES MEDICAMENTS DERIVES DU PLASMA (MDP) DU LFB

P. BERGEAT – LFB, Les Ulis

La sécurisation des Médicaments Dérivés du Plasma (MDP) du LFB nécessite la maîtrise des différentes étapes depuis la collecte du don nécessaire à la préparation du plasma pour fractionnement jusqu' à la dispensation des MDP dans les établissements de soins et sur une traçabilité performante mise en œuvre par chacun des acteurs (Etablissements de Transfusion, LFB et les Etablissements de Soins) à toutes les étapes du processus.

Ainsi la qualité des MDP et leur sécurisation reposent sur:

- la qualité de la matière première mise en œuvre,
- l' évaluation des étapes de fractionnement,
- l' évaluation des étapes de sécurisation biologique,
- la traçabilité exhaustive du donneur de sang au patient traité,
- la veille scientifique et technologique efficace du fabricant afin de faire bénéficier les procédés de production des dernières innovations.

En premier lieu, le plasma fractionné par le LFB est issu de dons volontaires, non rémunérés et collectés sur le territoire national.

Le LFB en tant que fabricant des MDP, a développé un programme d'assurance qualité afin d'optimiser la qualité et la sécurité des produits. Au delà des obligations réglementaires dans ce domaine et en partenariat avec les ETS, le LFB a mis en oeuvre différentes mesures portant sur la maîtrise du plasma pour fractionnement, matière première pharmaceutique :

- relation contractuelle avec l'Etablissement Français du Sang (EFS) faisant état du respect d'un cahier des charges qualité (respect des normes de qualification du don, des bonnes pratiques transfusionnelles...) et de la réalisation d'audits qualité réguliers des ETS par une équipe du LFB,
- contrôle qualité systématique des unités de plasma à réception au LFB avec la mise en œuvre de nouvelles techniques (PCR) pour la recherche des marqueurs viraux sur le plasma (VIH, VHC, VHB, VHA et Parvo B 19). Le LFB a été précurseur pour l'application de ces techniques de biologie moléculaire à la qualification de la matière première plasmatique,
- période de quarantaine de 90 jours minimum au LFB afin de pouvoir bénéficier des informations d'hémovigilance pouvant remettre en cause la conformité du plasma délivré par les ETS.

Au stade de la fabrication, les étapes de fractionnement ainsi que les différents procédés d'élimination et/ou d'inactivation virale doivent respecter l'intégralité moléculaire des protéines. Ces étapes font l'objet de validation par des laboratoires experts indépendants et sont décrites dans les dossiers d'enregistrement des médicaments.

Les MDP du LFB bénéficient des dernières innovations technologiques. Ainsi 3 facteurs de la coagulation (F XI, F IX et F VIII) dont les procédés de fabrication comportent une étape de nanofiltration, ont déjà reçu leur Autorisation de Mise sur le Marché. Deux nouveaux produits nanofiltrés (Immunoglobuline polyvalente IV et Facteur Willebrand) sont en cours de développement clinique.

La Nanofiltration est une nouvelle technologie dont le LFB a développé l'application à l' échelle industrielle pour la préparation des MDP. Cette technique a été retenue pour sa capacité à éliminer toute particule par rapport à une taille donnée, tels que les virus enveloppés ou non enveloppés pathogènes chez l'homme, notamment le parvovirus B 19 et le virus de l'hépatite A. Elle vient compléter les étapes d'inactivation et d'élimination existantes (technique S/D, pasteurisation, pH4 pepsine, chromatographies, fractionnement éthanolique). Celles-ci bénéficient d'un important recul en terme de pharmacovigilance et sont régulièrement réévaluées en terme d'efficacité. Les données scientifiques disponibles montrent aussi la capacité et l'efficacité des étapes de fractionnement du plasma, de purification des protéines et de nanofiltration à éliminer les agents type prions dans les modèles expérimentaux.

La qualité des MDP repose aussi sur le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) dans des sites pharmaceutiques régulièrement inspectés par les Autorités Sanitaires. Enfin d'ultimes contrôles qualité sur les lots de produits finis seront effectués avant leur libération.

L'ensemble de ces mesures associé à un soucis constant d'innovation technologique au niveau de la production pharmaceutique et du contrôle qualité permettent de garantir une sécurisation et une qualité optimale des MDP tant en terme d'efficacité thérapeutique que de sécurité d'emploi et de tolérance lors de l'administration chez les patients.

MENORRAGIES, HORMONOTHERAPIE ET HEMOSTASE

INTRODUCTION : LES MENORRAGIES

C. LEFEBVRE, P. GILLARD - Angers

Avec T. Jalle, S. Chaplot, C. Drevet, C. Bourillon, A. Fournié, Ph. Descamps

Les ménorragies sont un motif fréquent de consultation en gynécologie. Elles concernent 5 à 20 % des femmes entre 30 et 49 ans. La définition des ménorragies est un volume du flux menstruel au-delà de 80 ml par période menstruelle.

Le diagnostic de ménorragies n'est pas aisé. Les informations obtenues par l'interrogatoire des patientes ne permettent pas toujours d'apprécier de façon suffisamment précise l'importance des pertes sanguines menstruelles. Certains auteurs ont donc proposé des méthodes de mesure semi-objective des saignements fondées sur le nombre de tampons ou de serviettes hygiéniques utilisés avec une impression visuelle quantitative de l'imprégnation des tampons ou des serviettes (score de Higham).

Les étiologies des ménorragies peuvent être réparties en quatre groupes :

- Les ménorragies organiques,
- Les ménorragies iatrogènes (dispositifs intra-utérins, anticoagulants),
- Les ménorragies fonctionnelles,
- Les ménorragies de cause générale.

En présence de ménorragies, il est nécessaire dans un premier temps d'évaluer l'appareil génital afin de s'assurer du caractère organique ou fonctionnel du saignement. L'anamnèse, un examen clinique, un bilan biologique et l'appoint d'explorations paracliniques (échographie pelvienne, échocardiographie, hystérocopie diagnostique) peuvent se révéler utiles.

Dans 50 % des cas des ménorragies, aucune anomalie pelvienne n'est décelée. Dans ces cas inexplicables, il est important de rechercher un trouble de l'hémostase constitutionnel sous-jacent.

Face aux ménorragies, le recours à l'hystérectomie reste encore fréquent aujourd'hui. Certains auteurs ont noté que chez environ 80 % des patientes hystérectomisées pour ménorragies, aucune anomalie n'est décelée lors de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Dans le cadre des ménorragies fonctionnelles, divers traitements sont à notre disposition : les traitements dit hormonaux incluant les progestatifs, la pilule contraceptive orale, les analogues de la LH-RH et les traitements dit non hormonaux incluant les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anti-fibrinolytiques. Le choix du traitement médical doit toujours se faire en fonction des différentes situations cliniques : l'importance du retentissement fonctionnel, notion de cycles ovulatoires ou anovulatoires, désir de grossesse, demande de contraception, présence concomitante de dysménorrhée. Le traitement chirurgical dans le cadre des ménorragies fonctionnelles peut parfois être nécessaire. Il est principalement réservé aux patientes pré-ménopausiques présentant une hyperplasie rebelle au traitement médical ou récidivant après son arrêt. Il est surtout réalisé à l'aide de techniques chirurgicales conservatrices.

La découverte d'un trouble de l'hémostase primaire et notamment une maladie de Willebrand dans le cadre du bilan de ménorragies fonctionnelles ne répondant pas aux traitements habituels, doit permettre d'assurer une prise en charge thérapeutique spécifique et peut éviter la réalisation de gestes invasifs inutiles et dangereux pour la patiente.

En conclusion, les ménorragies se rencontrent très fréquemment dans la pathologie gynécologique. Malgré les investigations souvent invasives, 50 % d'entre elles demeurent inexplicables. Plusieurs troubles de l'hémostase ont été décrits en association avec les ménorragies. La maladie de Willebrand est la plus fréquente. On estime en effet que les ménorragies surviennent chez 50 à 75 % des femmes atteintes d'une maladie de Willebrand et qu'une maladie de Willebrand est retrouvée chez 13 % des femmes souffrant de ménorragies inexplicables. Cette affection ne doit donc pas être omise du bilan étiologique des ménorragies, elle doit être suspectée devant certains points de l'anamnèse, une histoire familiale d'hémorragie, des antécédents personnels d'hémorragie (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses ou hématomes lors de chocs mineurs, saignements post-chirurgicaux, saignements dans le post-partum), des ménorragies survenues dès la ménarche ou persistant après correction d'une irrégularité menstruelle chez les femmes jeunes. Elle doit être évoquée et recherchée devant toutes les ménorragies dont le bilan gynécologique est normal. Sa découverte permettra d'avoir une prise en charge spécifique de ces ménorragies fonctionnelles.

TRAITEMENT DES MENOMETRORRAGIES : DES DISPOSITIFS INTRA-UTERINS DIFFUSANT DES PROGESTATIFS

David SERFATY - Paris

A ma connaissance, il existe actuellement 3 DIUs diffusant de la progestérone ou des progestatifs : le Progestasert® diffusant de la progestérone, le Mirena® diffusant du lévonorgestrel (LNG) et le Fibroplant-LNG® qui diffuse également du LNG. D'autres DIUs hormonaux tels que celui diffusant de l' étonogestrel sont à l'étude (JANSSEN, 1997).

L'utilisation des DIUs hormonaux en contraception ou comme agents thérapeutiques (après un bilan étiologique approprié) en dehors de toute contraception, a fait l'objet de nombreuses publications :

*Utilisation du DIU à la progestérone (Progestasert®) chez les femmes ménoragiques :

On observe chez les utilisatrices du DIU à la progestérone une diminution significative du volume des règles de 40 %. Cette action serait due à l'inhibition de l'endomètre et du développement vasculaire local. Selon une étude (BERGKVIST), ce DIU entraîne une diminution du flux menstruel de 65 % après 12 mois d'utilisation chez les femmes ménoragiques. Ce DIU n'est plus mentionné dans le dictionnaire Vidal 2001 mais il est toujours disponible aux Etats-Unis.

*Utilisation de DIU au LNG (Mirena®) dans les ménométrorragies

Chez les patientes ayant un flux menstruel dépassant 80 ml par menstruation, ce DIU a entraîné une diminution de l'abondance des règles de 86 % après 3 mois d'utilisation et de 97 % après 12 mois (ANDRESSON, 1990). De nombreuses études ont confirmé cet effet thérapeutique du DIU-LNG en cas de ménométrorragies fonctionnelles ou dues à une fibrome, une adénomyose, une hyperplasie endométriale ou survenant sous traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Le LNG diffusé localement par le DIU-LNG n'est pas métabolisé par l'endomètre aussi rapidement que la progestérone. Ceci explique que le DIU-LNG soit plus efficace que le DIU à la progestérone en cas de ménométrorragies.

*Utilisation du DIU au LNG Fibroplant-LNG® dans les ménométrorragies :

En cours d'étude, le Fibroplant-LNG® comprend 2 parties : un réservoir vertical souple et très fin de 1,2 mm de largeur et de 4 cm de longueur diffusant approximativement 14 µg/24 heures de LNG pendant 5 ans, et un système d'ancrage dans le myomètre identique à celui du DIU au cuivre Gynefix®. Selon une étude pilote, ce DIU dont le mécanisme d'action est, en théorie, identique à celui de Mirena® semble efficace dans les ménométrorragies. En principe ce DIU très flexible et sans armature plastique, peut s'adapter à toutes les cavités utérines, même celles de dimensions réduites ou déformées.

Conclusion :

Indépendamment de leur utilisation en contraception, ces 3 DIUs hormonaux peuvent constituer à des degrés différents une alternative intéressante aux divers traitements médicaux et ou chirurgicaux des ménométrorragies dans de nombreux cas.

QUAND FAUT-IL PENSER A LA MALADIE DE WILLEBRAND ?

C. ROTHSCHILD - Paris

La maladie de Willebrand est l'affection hémorragique constitutionnelle la plus fréquente (environ 1 % de la population). Elle touche les 2 sexes. Elle est responsable d'un syndrome hémorragique le plus souvent modéré. Chez la femme, elle se manifeste volontiers par des ménorrhagie auxquelles peuvent s'ajouter d'autres signes hémorragiques : ecchymoses survenant pour des traumatismes minimes, épistaxis, gingivorragies. Il n'est pas rare que la maladie de Willebrand soit découverte lors d'une extraction dentaire ou d'une amygdalectomie du fait d'une hémorragie post-opératoire, ou inversement, dès l'enfance lors d'un examen pré-opératoire systématique. Ce n'est que dans les formes sévères, extrêmement rares, que peuvent se voir les hémorragies amygdaliennes et les hémarthroses comme dans l'hémophilie.

Le diagnostic est biologique reposant sur l'association d'un allongement du temps de saignement et d'un test in vitro, le test d'occlusion plaquettaire (PFA 100), d'un déficit en facteur Willebrand (vwF) [mesure de l'activité, dosage de l'antigène] et du facteur VIII (FVIII). En effet, la protéine Willebrand intervient dans l'hémostase primaire (adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire) et est aussi la protéine porteuse du FVIII, d'où le déficit en FVIII dans cette pathologie. Tout bilan de maladie de Willebrand doit être interprété en fonction du groupe sanguin car les personnes de groupe O ont des taux de facteur Willebrand autour de 50 % et non 100 %.

Le traitement, en cas de syndrome hémorragique important ou de chirurgie, fait le plus souvent appel à la desmopressine (Minirin® par voie intraveineuse ou Octim® par voie nasale). C'est le traitement de choix des formes modérées. Tout traitement par ce médicament doit être précédé d'un test thérapeutique pour évaluer l'efficacité du médicament se traduisant par une correction du déficit en vwF et FVIII et une normalisation du temps de saignement. Sinon, notamment dans les formes sévères, il faut avoir recours aux concentrés de facteur Willebrand.

CRITERES DE QUALITE DE L'ENDOMETRE IMPLANTATOIRE

J.-M. ANTOINE - Paris

L'implantation est un phénomène commun, mais pourtant particulièrement peu efficace dans notre espèce. Elle dépend à la fois de facteurs embryonnaires, endométriaux, myométriaux et également de la qualité du transfert embryonnaire en FIV.

Les critères connus de qualité de l'endomètre implantatoire sont notamment :

1/ ECHOGRAPHIQUES :

Cette exploration non invasive de l'endomètre peut être répétée à volonté et est possible au cours du cycle potentiellement fertile, notamment avant et après remplacement embryonnaire.

Idéalement :

- l'épaisseur de l'endomètre doit être comprise entre 7 et 14 mm le jour d'hCG, et le volume endométrial en écho SD > 2 ml (reflets de l'imprégnation oestrogénique),
- l'échogénicité de l'endomètre doit être < 50% de la hauteur le jour d'hCG et atteindre 100% 3 jours après le transfert des embryons (reflet de l'imprégnation en progestérone),
- l'index de pulsatilité Doppler doit être compris entre 1,5 et 3
- la surface endométriale vascularisée doit être élevée au moment du transfert
- mais l'index de vascularisation de l'endomètre en écho 3 D serait plutôt plus bas en cas de grossesse.

De nombreuses difficultés sont liées à la variabilité :

- . des techniques utilisées,
- . des situations cliniques étudiées (cycle spontané, artificiel, différents types de stimulations),
- . de la date de l'examen (le jour hCG, du recueil ovocytaire, du transfert embryonnaire),
- . et des valeurs seuil retenues.

Par ailleurs la réponse aux différents traitements proposés (aspirine, corticoïdes, donneurs NO) reste à évaluer plus objectivement.

2/ HISTOLOGIQUES :

Les critères classiques définis par NOYES (Fertil. Steril. 1950, 1, 3-25) permettent une datation histologique du cycle par rapport à la date d'ovulation déterminée par la courbe de température. Des données récentes suggèrent qu'ils restent les mieux corrélées à la maturation endométriale (LESSEY Fertil. Steril. 2000, 73, 779-787).

En microscopie électronique à balayage, la fenêtre d'implantation est caractérisée par :

- la perte des microvillosités dépendantes de l'estradiol qui fusionnent et disparaissent à J20,
- et l'apparition de pinopodes : projections membranaires lisses et minces qui commencent à se développer à J19, atteignent leur maximum à J20 et commencent à régresser dès J21 (NIKAS G., Hum Reprod 1999, 14, 787-789).

3/ HORMONAUX :

La fenêtre d'implantation débute en cycle spontané 5 jours après l'ovulation : de J19 à J22 (le plus souvent à J20) et dure environ 48 heures. En dehors de ce bref intervalle de temps, l'endomètre est réfractaire à toute implantation.

La progestérone permet la transformation sécrétoire et déciduale de l'endomètre et détermine l'ouverture de la fenêtre de réceptivité. Le récepteur de la progestérone augmente en phase proliférative dans les glandes et le stroma. Sa disparition des cellules glandulaires au moment de l'implantation paraît déterminante et correspond probablement à un switch de la régulation par les stéroïdes ovariens vers une régulation paracrine par le stroma sous-jacent.

4/ BIOCHIMIQUES :

. Le rôle des cytokines dépendantes des stéroïdes a été analysé à partir de lignées de souris présentant différentes mutations ou invalidations (knock-out) des gènes codant pour ces facteurs ou pour leurs récepteurs. Dans cette espèce, l'implantation embryonnaire est profondément altérée par l'absence de LIF (Leukemia Inhibitory Factor), CSF-1 (Colony stimulating Factor), IL-1 (Interleukine 1) et EGF (Epidermal Growth Factor). Chez la femme, le LIF est exprimé au niveau de l'endomètre en période post-ovulatoire, pendant la fenêtre d'implantation, avec un maximum à J20. Son expression est diminuée dans l'endomètre de certaines femmes infertiles (CULLINAN E.B., PNAS 1996, 93, 3115-3120), mais on ne connaît pas de modèle équivalent au "knock-out". L'éventuel bénéfice d'une administration de LIF recombinant en cas d'échecs répétés d'implantation n'est pas démontré.

. Les intégrines sont des hétérodimères glycoprotéiques, comprenant deux sous-unités α et β et faisant partie des molécules d'adhésion. L'endomètre apte à l'implantation est caractérisé par une co-expression de J20 à J24 de $\alpha 1\beta 1$ (récepteur du collagène), $\alpha 4\beta 1$ (récepteur de la fibronectine), $\alpha v\beta 3$ (récepteur de la vitronectine) (LESSEY Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol. 2000, 14, 775-788). L' $\alpha v\beta 3$ est considérée comme la plus caractéristique de la fenêtre d'implantation. Des liens ont été montrés entre son expression retardée

ou absente et l'insuffisance lutéale, l'infertilité inexplicée, l'endométriase, l'hydrosalpinx et pathologie tubaire. Sa réascension après différents traitements serait très prédictive d'une restauration des chances de grossesse.

De nombreuses autres molécules sont également impliquées dans le processus d'adhésion, dont :

- la cadhérine-11 produite par le stroma en cours de décidualisation,
- la trophinine présente à la surface apicale de l'endomètre,
- la mucine, glycoprotéine de haut poids moléculaire, présente au pôle apical des cellules glandulaires, maximale à la période de l'implantation, et dont le polymorphisme pourrait jouer un rôle à l'origine de certaines infertilités inexplicées (HORNE, Lancet 2001, 357, 9265),
- les protéines endométriales dépendantes de la progestérone au niveau des glandes (glycodéline ou PP 14, utéroglobine) et du stroma (IGF-PB1 ou PP 12).

5/ AUTRES :

- facteurs inflammatoires (endomérite, hydrosalpinx)
- facteurs immunologiques
- voire facteurs de la coagulation.

Au total parmi ces nombreux marqueurs de la qualité de l'endomètre, aucun pris isolément ne permet de rendre compte de l'ensemble du processus. L'endomètre n'est lui-même qu'un des acteurs de l'implantation.

INFLUENCE FAVORABLE OU DEFAVORABLE DES TRAITEMENTS DE LA STERILITE SUR LA QUALITE DE L'ENDOMETRE

E. SEDBON - Paris

La probabilité de grossesse au cours d'un cycle d'AMP est fonction du nombre d'embryons transférés et de la probabilité de chacun à s'implanter. Cette dernière reste basse, depuis plusieurs années, de l'ordre de 10 à 15% par embryons. Le succès de l'implantation dépend, d'une part, de la cavité embryonnaire, d'autre part, de la compétence de l'endomètre à recevoir celui-ci dans le court délai de temps dit de la « fenêtre d'implantation », fortement corrélée avec l'apparition de pinopodes. L'étude de la littérature a permis de confirmer la valeur de certains outils d'appréciation de la réceptivité endométriale tel que l'échographie-doppler énergie en particulier. Cette même étude de la littérature confirme l'effet délétère connu du citrate de clomifène, des analogues et des antagonistes de la LHRH ainsi que des doses massives d'estradiol sur la réceptivité endométriale. A l'inverse, la stimulation par HMG ou FSH recombinante augmente la capacité de l'endomètre à recevoir un embryon pré-implantatoire, semble compenser l'effet délétère des agonistes et des antagonistes et favorise l'effet positif de la progestérone. Enfin, certaines études semblent montrer, après analyse au microscope électronique de l'endomètre, que l'apparition des pinopodes semble se faire un à deux jours plus tôt dans le cas de cycles stimulés pour PMA, comparé aux cycles spontanés. Cette asynchronisme de la maturation ovocytaire par rapport à la maturation endométriale pourrait être un élément d'explication du faible taux d'implantation embryonnaire en AMP.

QUE FAIRE DEVANT UNE HYPER OU UNE HYPOTROPHIE DE L'ENDOMETRE PRE-IMPLANTATOIRE ?

B. WAINER - Poissy

- Peu d'auteurs se sont intéressés au rôle de **l'hypertrophie endométriale** sur l'implantation embryonnaire. Leurs études concluent à l'effet délétère d'un endomètre > 14 mm (1).
En cas d'induction simple (IS) ou d'insémination intra utérine (IIU), il faut :
 - évaluer le taux d'E₂, et à l'échographie quantifier l'endomètre et le type de réponse ovarienne.
 - Interrompre le traitement, et prévoir une hystérocopie-curetage si l'hypertrophie persiste au cycle suivant
 - Renouveler un cycle de traitement avec des doses moindres de FSH voire un protocole step up low dose.En cas de FIV :
 - Le taux d'E₂ (risque d'hyperstimulation ou d'accidents thrombo-emboliques)dictera l'attitude : - déclenchement par HCG 10 000 ui, ou 5000 ui, pas de transfert immédiat, congélation des embryons et transfert ultérieur sur un cycle spontané ou substitué.
 - pas de déclenchement, éventuellement poursuite des agonistes de LHRH
- Bien que le débat persiste , l'ensemble des auteurs s'accordent à penser que **l'hypotrophie endométriale** (endomètre < 7 mm) nuit considérablement à l'implantation (2). L'endomètre peut parfois être normalisé au cycle suivant en augmentant l'intensité de la stimulation, mais si l'hypotrophie persiste, on peut proposer :
 - L'aspirine à faible dose, qui semble obtenir des résultats inconstants sur l'épaisseur endométriale (3).

- L'augmentation des radicaux NO par l'utilisation de nitroglycérine ou de sildénafil (4)
- L'apport intra-vaginal d'estrogènes (5).

1) The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. A. Weissman et al Fertil Steril (1999) 71 ; 1 : 147-9

2) Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. R.L. Schild et al. Fertil Steril (2001) 75 ; 2 : 361-6

3) Low dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intra uterine insemination : a prospective randomized study. Y.Y. Hsieh et al J. Assisted reprod genet (2000) 17 ; 3 : 174-7

4) Vaginal sildenafil (Viagra) : a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. G. Sher et al Human Reprod (2000) 15 ; 4 : 806-9

5) endocrine and clinical effects of micronized estradiol administered vaginally or orally. D.E. Tourgeman Fertil Steril (2001) 75 ; 1 : 200-2

THROMBOPHILIE ET STIMULATION OVARIENNE

RECHERCHE DES MARQUEURS DE RISQUE DANS LA STIMULATION OVARIENNE PAUCIFOLLICULAIRE

N. TRILLOT, C. LEFEBVRE - Lille

Avec Brigitte Jude

Les thrombophilies constitutionnelles prédisposant aux accidents thrombotiques veineux, comprennent les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (déficit en Antithrombine, Protéine C et Protéine S), la résistance à la protéine C activée par mutation ARG506GLN dans le facteur V (Facteur V Leiden) et la mutation de la prothrombine (transition G20210A dans le gène du facteur II). La maladie thromboembolique veineuse est multigénique et multifactorielle. Le risque thrombotique est variable d'une femme à l'autre et dépend de l'histoire thrombotique personnelle ou familiale, de l'existence ou non d'une thrombophilie constitutionnelle ou acquise (anticoagulant lupique) et de la présence de facteurs de risques individuels et environnementaux.

La maladie thromboembolique veineuse est une complication exceptionnelle de la stimulation ovarienne hors FIV, quelque soit le schéma thérapeutique proposé : anti-oestrogènes ou Gonadotrophines. Plusieurs cas ont été décrits.

Nous rapportons une observation clinique d'une induction de l'ovulation par le citrate de Clomifène compliquée d'un accident thrombotique veineux.

L'hyperoestrogénie entraîne des modifications de la synthèse des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse dans le sens d'une hypercoagulabilité. Il n'est actuellement pas démontré que les modifications de l'hémostase au cours de la stimulation ovarienne paucifolliculaire majorent le risque thrombotique. Par contre, il est probable que l'association d'une hyperstimulation ovarienne et de facteurs personnels majorent ce risque.

L'interrogatoire à la recherche d'antécédents thrombotiques personnels et familiaux est indispensable pour dépister les patientes à risque thrombotique. Dans ces situations une exploration biologique de l'hémostase à la recherche d'une anomalie constitutionnelle (déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S, Facteur V Leiden et Mutation de la prothrombine) ou d'une anomalie acquise (anticoagulant lupique) peut être proposée en sachant qu'un résultat négatif n'exclut pas un risque thrombotique et que nous ne disposons pas actuellement d'études précisant la fréquence des accidents thrombotiques au cours de la stimulation ovarienne paucifolliculaire, ni leur relation avec les marqueurs de risque biologique.

MODIFICATION DES PARAMETRES DE L'HEMOSTASE AU COURS DE LA STIMULATION OVARIENNE

C. BIRON – Montpellier

AMP ET PREVENTION DE LA THROMBOSE

P. EDELMAN – Paris

Le dernier symposium international sur le SAPL (Tours 2000) a émis deux recommandations sur la prise en charge des patientes présentant cette pathologie.

1^{ère} recommandation :

Les femmes ayant des anticorps antiphospholipides sans antécédent de thrombose ne devraient pas être traitées par Héparine avant la ponction folliculaire. Chez ces femmes, la

thromboprophylaxie par Héparine ne nécessite pas d'être débutée avant le transfert embryonnaire.

2^{ème} recommandation :

Les femmes ayant des anticorps antiphospholipides et des antécédents de thrombose devraient passer du traitement par Warfarine au traitement par Héparine dès le début de l'induction de l'ovulation.

Ce traitement par Héparine devrait être interrompu 12 à 24 h avant la ponction folliculaire et repris 5 à 8 h après.

6

Ces recommandations seront discutées.

LE GYNECOLOGUE ET LE CANCER DU SEIN

DEPISTAGE INDIVIDUEL ET DEPISTAGE DE MASSE - PROBLEMES SPECIFIQUES

H. TRISTANT - Paris

Les femmes âgées de 50 à 74 ans devraient bientôt bénéficier d'un dépistage mammographique organisé biennal décentralisé, avec deux incidences par sein, un examen clinique et une double lecture des clichés, et ce protocole est justifié dans cette tranche d'âges. Un contrôle de qualité et une évaluation des performances du programme sont prévus dans le cahier des charges.

Les responsables de la Santé Publique considèrent qu'avant 50 ans le dépistage de masse n'est pas efficace. Les résultats récents des programmes adaptés aux seins denses prouvent le contraire. La mammographie est capable de réduire de plus de 50% la mortalité par cancer du sein, dès l'âge de 40 ans. C'est l'objectif à atteindre, que le dépistage soit organisé ou individuel, mais ce n'est possible que dans des structures dédiées, spécialisées. En effet, un radiologue qui ne fait que les 500 examens annuels réglementaires doit exercer pendant 50 ans pour dépister 100 cancers du sein.

Chez la femme jeune, le cancer du sein fait perdre de nombreuses années de vie et son dépistage par la palpation est tardif et inefficace. Entre 40 et 49 ans, le dépistage mammographique annuel est aussi sensible que biennal après 50 ans. Le seuil des 50 ans est totalement artificiel, d'autant que le sein garde la densité qu'il avait avant la ménopause chez les femmes sous THS. Il faut tenir compte de cette densité et des autres facteurs de risque pour fixer la périodicité du dépistage individuel. Une grande densité mammaire augmente fortement le risque de cancer du sein, mais aussi celui d'un diagnostic plus tardif. Chez les femmes aux seins denses l'échographie est utile en complément et pour guider certains prélèvements à l'aiguille. Les microcalcifications sont prélevées en radiologie stéréotaxique.

Les progrès techniques récents font espérer une amélioration des performances de l'imagerie médicale. Celle-ci évolue inéluctablement vers le numérique. En mammographie, il est ainsi possible de réduire la dose de rayons X, d'éviter les artefacts, de traiter directement sur console les images standard : agrandissement, modification du contraste et de la densité. Les films sont imprimés à sec, au laser, ce qui supprime toute pollution de l'environnement. Surtout, il est possible de soumettre les images au diagnostic assisté par un ordinateur. Les algorithmes actuels réduisent le nombre des faux diagnostics négatifs et celui des rappels de patientes en dépistage organisé. Dans un proche avenir, il est probable que cette technique remplacera la deuxième lecture des mammographies par un radiologue. Enfin, l'image numérique peut être stockée sur divers supports et elle peut être télé-transmise. Elle constitue donc la technique d'avenir.

L'IRM n'est pas une technique de dépistage du cancer du sein, en raison de son manque de spécificité. De plus, le repérage des anomalies non palpables décelées par cet examen pose encore des problèmes techniques difficiles. Enfin, on sait que cet équipement est très peu disponible en France.

RESEAU DE SUIVI DES FEMMES TRAITEES POUR UN CANCER DU SEIN.

COLLEGE DE GYNECOLOGIE MEDICALE

DE PARIS-ILE DE FRANCE / INSTITUT CURIE.

RESULTATS PRELIMINAIRES DE LA PHASE EXPERIMENTALE

A. FOURQUET - Paris et I. DAGOUSSET - Versailles

La création d'un réseau de suivi de patientes traitées pour un cancer du sein répond à trois objectifs principaux: répondre au souhait de nombreuses patientes d'être suivies en dehors de l'hôpital et près de leur domicile ou de leur lieu de travail; permettre aux gynécologues d'être plus impliquées dans la prise en charge de leur patiente; réduire le nombre de consultation de suivi à l'hôpital tout en recueillant régulièrement les informations sur le devenir des patientes traitées à l'Institut Curie. La mise en place expérimentale du réseau a été menée de juin 1998 à juin 2001. Elle concerne des patientes traitées à l'Institut Curie pour un petit

cancer invasif du sein (T1N0) ou un cancer canalaire in situ. A la fin du traitement, il est proposé à la patiente d' être entièrement suivie par son gynécologue, membre du réseau, après accord de celui-ci et consentement écrit de la patiente. Les modalités du suivi sont standardisées dans le cadre d' un protocole établi en commun par les membres du réseau. Le dossier médical de la patiente à l' Institut Curie est mis à jour par l' observation du gynécologue; une relance est systématiquement effectuée en l' absence de nouvelles un mois après la date prévue de consultation. Les patientes ont la possibilité de revenir à l' Institut Curie pour leur suivi si elle le souhaite. Les membres du réseau se réunissent quatre fois par an à l' Institut Curie pour faire le point sur l' étude, ainsi qu' une séance de formation.

130 patientes ont été incluses dans l' étude et sont suivies par 26 gynécologues. 57 gynécologues adhèrent au réseau et participent régulièrement aux réunions trimestrielles. 3 /130 patientes (2%) ont souhaité interrompre ce mode de suivi et sont surveillées à l' institut Curie. Trois patientes ont été reprises en charge à Curie (1 cancer controlatéral, 1 deuxième cancer, 1 complication post-thérapeutique). Les principales difficultés rencontrées sont rares et concernent le respect du rythme des consultations et le recueil des informations de suivi. Le taux de satisfaction des médecins participants est élevé. Cette étude montre qu' un réseau ville-hôpital structuré permet un suivi efficace des patientes traitées pour un cancer du sein à un stade précoce par leur médecin gynécologues. Les événements liés au cancer initial ont été dépisté et pris en charge rapidement. L' étude se poursuit actuellement avec trois objectifs: évaluer les coûts comparés du suivi "en ville" et du suivi à l' hôpital; informatiser la communication entre les gynécologues du réseau et l' Institut Curie, avec en particulier un accès complet par internet au dossier médical informatisé et des systèmes automatiques de contrôle de qualité; évaluer la satisfaction des patientes. Le nombre de patientes incluses et le nombre de médecins participant au réseau augmente régulièrement.

PRISE EN CHARGE DU LYMPHOEDEME

G. MEGRET - Paris

L'oedème secondaire du membre supérieur après traitement radio-chirurgical d' un cancer mammaire peut représenter un handicap fonctionnel et psychologique invalidant chez une patiente par ailleurs souvent considérée comme guérie sur le plan carcinologique. Après bilan écho-doppler tissulaire et vasculaire du membre et de la région axillo-sous-clavière, les possibilités thérapeutiques reposent sur trois arguments principaux:

- La physiothérapie. Pierre angulaire du traitement, elle se résume souvent au désormais classique "drainage lymphatique manuel" (DLM) très insuffisant pour obtenir la réduction volumétrique espérée par la patiente. Une physiothérapie complète associera outre le DLM, la pressothérapie - pneumatique ou mercurielle- et surtout la technique dite des bandages réducteurs ou multicouches. Enfin, une fois la réduction maximale obtenue, il conviendra de proposer une contention élastique -par manchon- le plus souvent sur mesure. Ces diverses méthodes physiques doivent être pratiquées conjointement et impliquent donc d' une part leur connaissance approfondie par les kinésithérapeutes qui les réalisent. D' autre part, surtout pour la prise en charge initiale de l'oedème, une hospitalisation brève, 5 à 7jours, dans une unité de soins spécialisés ou un traitement intensif pourra être délivré. C' est le port régulier et la tolérance physique et psychologique du manchon de contention qui posent en règle le plus de problèmes.

- Les thérapies médicamenteuses. Il n' existe actuellement sur le marché qu' un produit ayant obtenu l' AMM dans l' indication spécifique "traitement du lymphoedème secondaire du membre supérieur après traitement radio-chirurgical du cancer du sein", ce sont les oligomères procyanidoliques (Endotélon 150*). Son action défibrosante se justifie en traitement d' appoint de la physiothérapie ou emmonothérapie dans les rares cas où cette dernière ne peut être réalisée. On soulignera aussi l' intérêt d' une antibiothérapie systématique en cas de processus infectieux patent ou même de simple agression cutanée représentant une porte d' entrée possible.

- La chirurgie du lymphoedème. De développement plus récent, elle fait appel dans certains cas soit aux anastomoses lymphatico-veineuses, soit aux transferts ganglionnaires. Enfin, à la suite de la mise évidence d' une fréquente transformation de l'oedème en tissu graisseux, on propose de plus en plus souvent la réalisation d' un dépo-réduction par technique de lipo-aspiration.

La prise en charge d' un lymphoedème secondaire doit être la plus précoce possible afin de limiter l' évolution péjorative vers une fibro-sclérose qui risque de devenir irréversible. Et pour l' obtention de résultats satisfaisants -nécessitant néanmoins un suivi thérapeutique régulier- il conviendra de confier ces patientes à une équipe multi-disciplinaire, lymphologue, physiothérapeute et chirurgien du lymphatique

STRATEGIES DE SUBSTITUTION DE LA MENOPAUSE APRES CANCER DU SEIN

P. THIS – Versailles

L'élargissement des indications de la chimiothérapie adjuvante favorisant la survenue de ménopause précoce chez les femmes atteintes de cancer du sein, la médiatisation des bénéfices du traitement hormonal substitutif (THS), et le désir légitime d'une qualité de vie optimale amènent de plus en plus de patientes à réclamer un THS après un cancer du sein. Toutefois, l'estrogéno-dépendance du cancer du sein, l'efficacité des traitements adjuvants anti-estrogéniques, et l'augmentation faible, mais significative, de l'incidence des cancers du sein sous THS incitent à la prudence. Plusieurs études rétrospectives semblent montrer que la

prise d'un THS après cancer du sein ne s'accompagne pas d'une augmentation de la fréquence des récurrences, mais la plupart de ces études sont de petite taille, non contrôlées et de courte durée, et surtout, sont sujettes à des biais, notamment de sélection, comme le souligne également une étude rétrospective récente, et de méthodologie rigoureuse. La mise en place d'essais randomisés se heurte à de nombreux problèmes, tant médico-légaux que méthodologiques.

Enfin, l'arrivée sur le marché de traitements efficaces en prévention de l'ostéoporose, et la recherche par les cliniciens d'alternatives pour améliorer la qualité de vie amènent à définir de nouvelles stratégies d'approche de la ménopause, en attendant des molécules ciblées, qui permettront de traiter les conséquences de la ménopause sans risques mammaires.

UTILISATION DU TAMOXIFENE AVANT LA MENOPAUSE

L'OPINION DES GYNECOLOGUES

G. PENNEHOUAT - Chambéry

Avec H. Mohseni, I. Benabbes Taarji

L'opinion des gynécologues vis à vis de l'utilisation du Tamoxifène ne peut être que cohérente avec celle des cancérologues avec lesquels ils partagent la surveillance des patientes, surveillance dont les modalités se doivent d'être concertées et homogènes tant dans les indications que dans les informations délivrées.

Actuellement, le traitement adjuvant par tamoxifène, 20 mg/jour pendant 5 ans est un standard international de traitement hormonal adjuvant des femmes ayant un cancer du sein avec des récepteurs estrogéniques positifs.

Dans la méta-analyse du EBCTCG (1998), le bénéfice observé en terme de diminution du risque de décès et diminution du risque de récurrence chez des femmes pré-ménopausées ayant une tumeur RE + (N+ comme N- et hors stades avancés) était respectivement de 26% et 50% après une prise de 5 ans de tamoxifène.

Le bénéfice éventuel d'un traitement prolongé au delà de 5 ans, susceptible de concerner les femmes pré-ménopausées de par leur plus jeune âge les exposant plus au risque de récurrence, n'est pas validé, alors même que l'on sait que le risque de développer un adénocarcinome endométrial est proportionnel à la durée de prise du tamoxifène. Pour prolonger la prescription de tamoxifène au delà de 5 ans il faudra donc attendre les résultats à long terme des essais randomisés en cours.

L'une des questions ayant longtemps donné lieu à des débats parmi les gynécologues est celle de l'intérêt de l'association analogues de la GnRH à la prise de Tamoxifène. Le rationnel plaçant pour la prescription conjointe d'analogues de la GnRH et de tamoxifène chez des patientes préménopausées repose sur plusieurs arguments :

1. carcinologique : efficacité thérapeutique de la castration qui diminue significativement le taux de récurrences et la mortalité par cancer du sein avec, pour des lésions RE+ et toujours chez des femmes préménopausées une efficacité semblant similaire à celle de la chimiothérapie adjuvante type CMF. Des essais évaluant le bénéfice éventuel de l'effet aditif d'une castration associée à la chimiothérapie adjuvante et/ou au tamoxifène sont en cours. Dans 2 essais sur 3, la survie sans récurrence après castration et tamoxifène est supérieure à la survie sans récurrence des femmes ayant eu une chimiothérapie (avec ou sans anthracycline). En revanche, l'effet sur la survie globale n'est pas encore clairement évalué. L'argument carcinologique repose non seulement sur l'effet favorable de la castration mais aussi sur les résultats d'études randomisées comparant l'association d'un traitement combiné tamoxifène + analogues de la GnRH au traitement par analogues de la GnRH seuls, chez des femmes préménopausées ayant un cancer du sein avancé. Une méta-analyse de 4 essais a conclu au bénéfice de l'adjonction du tamoxifène en termes de survie, de survie sans récurrence et de durée de réponse chez des femmes préménopausées métastatiques. L'adjonction d'analogues de la GnRH au Tamoxifène semble également logique et bénéfique chez des patientes RE + chez lesquelles la chimiothérapie adjuvante n'a pas entraîné d'aménorrhée significative voir a laissé persister des cycles normaux. Il est à noter que les femmes ayant un cancer du sein avancé RE + surexprimant EGF-R ou HER-2 sont souvent résistantes au tamoxifène, devant faire discuter d'autres modalités thérapeutiques.
2. endocrinologique : suppression de la stimulation hypophysaire par le tamoxifène pouvant entraîner un hyperestrogénisme et/ou le développement de kystes ovariens dans le cadre d'hyperstimulations.
3. physiologique : addition de l'action des analogues de la GnRH au niveau de la source de production des estrogènes et de l'action du Tamoxifène ciblant l'activité des estrogènes au niveau cellulaire.

A défaut donc d'être parfaitement validée dans toutes les situations, les indications de l'association analogues de la GnRH - tamoxifène sont donc aujourd'hui mieux codifiées.

En revanche, les gynécologues peuvent être confrontés aujourd'hui à la demande d'information et d'aide à la décision concernant la réduction du risque de cancer homo et controlatéral par la prescription de Tamoxifène à titre préventif chez des femmes préménopausées à haut risque de récurrence, à la demande de conseil quant au choix entre une approche conservatrice renforcée par la prise de Tamoxifène et une mastectomie prophylactique chez les femmes à très haut risque de récurrence locale homo ou controlatérale.

Les données de l'étude américaine du NSABP semblent montrer une diminution de 49% du risque de récurrence invasive chez des femmes à haut risque, de 50% du risque de récurrence des lésions non invasives ; les femmes pré-ménopausées ayant un risque à 5 ans de développer un cancer du sein $\geq 1.67\%$ sembleraient avoir un réel bénéfice à la prise de Tamoxifène.

Il en serait ainsi des femmes chez lesquelles ont été détectées des lésions de carcinome lobulaire in situ, d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypiques, ou encore de femmes porteuses de mutations BRCA1 ou BRCA2.

Dans ce contexte les risques thrombo-emboliques, de lésions adénocarcinomeuses endométriales, cataractes, mais aussi de sélection de cancers du sein RE - de plus mauvais pronostic sont à mettre en balance avec la prise de tamoxifène à titre préventif. Il a été ainsi récemment montré que parmi des femmes ayant eu un cancer controlatéral, celles qui avaient eu un traitement par Tamoxifène avait un risque abaissé (RR = 0.80) de développer un cancer controlatéral RE + par rapport à des femmes n'ayant pas eu de tamoxifène, mais un risque supérieur (RR = 4.9) de développer un cancer controlatéral RE -, différence statistiquement significative (mais à relativiser compte tenu du nombre absolu de récurrences de récurrences RE+ (85%) et de récurrences RE - (15%).

Pour certains, dont la FNCLCC et la SFSPM, il apparaît nécessaire d'attendre la confirmation de l'essai du NSABP (dont l'étude a été interrompue prématurément et dont les résultats n'ont pas été confirmés par deux essais semblables de moindre puissance anglais et italiens) ; une méta-analyse des essais est prévue en 2005.

Le bénéfice de cette prévention en terme de bénéfice à l'échelle d'une population n'a pas été mis en évidence. En revanche, cette stratégie semble intéressante pour un coût financier faible chez des femmes jeunes de 35 à 49 ans, et des femmes de tout âge ayant eu une hystérectomie. Pour mémoire les résultats du NSABP suggèrent qu'il faut traiter 130 patientes pendant 5 ans pour éviter 2 cas de cancers invasifs avec pour tribut 1 événement indésirable grave (accident thromboembolique, adénocarcinome endométrial).

Les recommandations canadiennes sont plus nuancées et reconnaissent la validité de proposer un traitement préventif par tamoxifène pendant 5 ans pour un risque de récurrence supérieur à 5 %, situation où les bénéfices sembleraient supérieurs aux effets secondaires.

Cependant, il nous semble qu'une concertation entre la patiente elle-même, les différents oncologues, le gynécologue et le médecin traitant doit être menée pour des femmes à haut risque de cancer du sein ou de récurrence.

Dans des études évaluant le taux d'acceptation d'un traitement préventif par Tamoxifène proposé à des femmes à risque correctement informées des avantages potentiels, des risques d'effets secondaires connus et des incertitudes quant à l'efficacité d'une telle approche prophylactique, 5 % choisiraient le tamoxifène préventif, 35 % le refuseraient immédiatement et 60% prendraient le temps de la réflexion pour finalement le refuser. La crainte du cancer endométrial, des accidents thromboemboliques et des symptômes vasomoteurs seraient les raisons le plus souvent citées pour argumenter le refus du tamoxifène préventif.

Dans une autre étude 23% des patientes a priori non à risque, seraient intéressées par un tel traitement. Ayant connaissance de l'évaluation de leur propre risque, leurs motivations reposeraient plus sur la peur subjective du cancer du sein que sur la quantification objective de leur propre risque.

Des modalités d'évaluation du risque de cancer du sein sont proposées à l'adresse internet suivante : <http://bcra.nci.nih.gov/brc/>. A noter, l'étude en cours dénommée "STAR" (Study of Tamoxifen And Raloxifen) ou NSABP P-2 qui compare tamoxifène et raloxifène en traitement à visée préventive ... mais chez des femmes ménopausées.

Le suivi gynécologique doit prendre en considération le retentissement du traitement hormonal adjuvant sur la qualité de vie, notamment sexuelle. Celle-ci semble altérée d'une part par la chimiothérapie (et alors l'association d'un traitement hormonal -tamoxifène seul, tamoxifène associé à un analogue de la GnRh ou analogue de la GnRH seul- ne modifie guère la situation) et d'autre part, en l'absence de chimiothérapie, par les analogues, seuls ou associés à du tamoxifène. En revanche le tamoxifène seul ne modifie pas significativement la qualité de vie sexuelle.

L'effet secondaire le plus fréquent est représenté par les bouffées de chaleur. Les autres effets fréquents sont les exacerbations des sécrétions vaginales et les irrégularités menstruelles. Les symptômes sont identiques mais plus précoces et intenses avec des analogues seuls, exceptés les hypersécrétions vaginales et les irrégularités menstruelles.

En revanche il n'y aurait pas de différence selon les modalités thérapeutiques concernant le vécu psychologique, de l'anxiété et des symptômes de dépression. Mais là encore, l'indication carcinologique de l'association d'une castration à la chimiothérapie avant 40 ans ou en l'absence d'aménorrhée devrait primer sur les retentissements liés à la castration associée au tamoxifène, surtout que cette castration soit transitoire (2 ans actuellement) pour beaucoup de patientes (bien que la durée optimale des analogues ne soit pas réellement connue).

Les gynécologues ont le plus souvent en charge la surveillance utérine et notamment endométriale. Les anomalies détectées chez les femmes sous tamoxifène sont bien connues et les modalités de surveillance ont fait l'objet de nombreuses études et recommandations.

Les anomalies détectées à l'échographie pelvienne chez des patientes asymptomatiques sont très fréquentes : 50 à 75 % ; des modifications hystéroscopiques ont été observées lors d'une surveillance hystéroscopique séquentielle chez plus de 80% des femmes dans certaines séries ; les lésions utérines les plus fréquentes sont des polypes (30%), des fibromes (10%), les deux associés (10 %). Les lésions endométriales les plus fréquentes sont l'atrophie glandulokystique et les polypes essentiellement glandulokystiques. En fait, la coexistence de plages d'atrophie et de plages d'hyperplasie au niveau d'un même endomètre est très fréquente témoignant d'une réponse multiple de l'endomètre vis à vis du tamoxifène.

Le risque relatif (RR) de cancer endométrial augmente avec la durée de prise de tamoxifène (RR = 3.3 à 4.2 après 5 ans) mais aussi avec le statut préménopausique (6.7 vs 2.2). Mais cette augmentation du risque à 5 ans reste inférieure à la réduction du risque de 50 % de cancer controlatéral dont bénéficient les patientes sous tamoxifène adjuvant. Pour mémoire, les cofacteurs de risque endométrial que sont la radiothérapie pelvienne pour castration (élément qui plaide en faveur des castrations médicale ou chirurgicale) et la surcharge pondérale.

Pour notre part, nous adoptons donc des modalités de surveillance différenciées selon le statut ménopausique des femmes et d'autres paramètres (BMI, antécédent, bilan utérin initial avant institution du tamoxifène). La surveillance proposée chez les femmes pré-ménopausées consiste ainsi en une information initiale complète non alarmiste, orale et écrite, associée à un bilan préthérapeutique associant échographie, minihystérocopie et biopsie endométriale, puis en une surveillance échographique pelvienne avec hystérosonographie annuelle chez les femmes asymptomatiques, et en un bilan, associant dans la même consultation, échographie, minihystérocopie et hystérosonographie en cas de symptomatologie.

Pour mémoire également l'absence d'augmentation du risque de cancer colorectal sous tamoxifène.

L'autre situation à laquelle peut être confrontée le gynécologue est l'apparition de kystes ovariens, beaucoup plus fréquents en préménopause qu'en post-ménopause. Ces kystes peuvent apparaître tout au long du traitement par Tamoxifène (de 3 mois à 5 ans) et peuvent s'intégrer dans un contexte d'hyperstimulation avec hyperoestrogénie (dosage sanguin d'E2). Dans ce contexte, il s'agit là d'une excellente indication d'un traitement de 3 à 4 mois par analogues de la GnRH, sauf vers la fin des cinq ans de tamoxifène, la majorité des kystes disparaissent à l'arrêt du tamoxifène. L'indication d'une exploration coïochirurgicale ne doit pas différer des indications pour kystes de l'ovaire en dehors d'un contexte de cancer du sein afin d'éviter un excès de procédures coïochirurgicales non justifiées.

Enfin, les gynécologues espèrent que l'avènement et le développement des SERMs et des antiœstrogènes purs permettront d'améliorer la prise en charge des patientes préménopausées ayant un cancer du sein, tant au niveau carcinologique qu'au niveau gynécologique avec diminution de la morbidité extragynécologique. Tout comme en dehors de ce contexte, ils en espèrent l'amélioration de la prise en charge des fibromyomes, de l'endométriome et de l'adénomyose.

SUIVI DE PATIENTES NON MENOPAUSEES SOUS TAMOXIFENE APRES TRAITEMENT D'UN CANCER DU SEIN AU STADE LOCO-REGIONAL Enregistrement prospectif

A. LESUR – Nancy
Investigateur - Coordinateur

JUSTIFICATION DE L' ESSAI

Le Tamoxifène est utilisé depuis bientôt 30 ans dans le traitement du cancer du sein. Ses indications ont évolué au cours du temps. Administré initialement avec succès aux femmes en situation métastatique, il a été utilisé en situation adjuvante chez les femmes ménopausées porteuses de tumeurs hormonosensibles (récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone positifs). La durée de sa prescription a progressivement augmenté : il est actuellement le plus souvent prescrit pour 5 ans au moins.

La méta-analyse des essais thérapeutiques faite par R. PETO ¹ a démontré l'efficacité du Tamoxifène en situation adjuvante sur la survie sans récurrence et la survie globale quelque soit l'âge des patientes, si la tumeur contient des récepteurs d'œstrogènes. Ces conclusions ont donné lieu à de nouvelles indications de prescription, en particulier à des femmes non ménopausées qui jusqu'alors étaient rarement candidates à ce type de traitement, si ce n'est en situation métastatique ².

En ce qui concerne les effets secondaires attendus chez ces femmes préménopausées, il existe des données dans la littérature mais elles sont souvent incluses dans les différentes publications princeps ou sont des études ciblées de faible effectif voire des rapports de cas cliniques. On notera qu'il s'agit en majorité de femmes préménopausées, dans des situations métastatiques et que les effets secondaires sont comparés à

ceux de l'ovariolyse. Ces effets sont chiffrés dans un certain nombre d'études, notamment celles de INGLE³, PRITCHARD⁴ et BUCHANAN⁵ et ils sont estimés au moins à 2 % dans la fiche signalétique américaine du Nolvadex^R.

Ce sont indéniablement les études de prévention testant la molécule chez des femmes « jeunes », à haut risque de cancer du sein, qui apportent le plus de renseignements, mettant en évidence les effets délétères significativement différents du placebo, pouvant être responsables d'abandon du traitement^{6,7,8,9}.

L'étude NSABP B 24¹⁰, s'intéressant à l'effet du Tamoxifène sur une population de femmes traitées pour un carcinome in situ, apporte également quelques éléments. Des études sporadiques relatent les effets de la molécule essentiellement sur les ovaires et les taux hormonaux et concernent des effectifs faibles^{11,12}.

Compte-tenu de ces données dispersées, du faible recul pour cette indication nouvelle¹³, soupçonnée pour certains d'effets délétères^{14,15,16,17}, il nous a paru utile de réaliser une étude de faisabilité du suivi des patientes jeunes soumises à un traitement par Tamoxifène. Le but est d'informer les patientes non ménopausées de façon plus précise sur les effets secondaires de ce traitement.

Il s'agit d'une étude prospective d'observation des patientes non ménopausées lors du diagnostic de cancer du sein et qui sont

. soit encore réglées

. soit en aménorrhée post-chimiothérapie¹⁸

Une surveillance gynécologique hormonale assortie d'une étude de qualité de vie QLQ – C 30¹⁹ et du module « sein » (BR 23) est proposée dans le cadre de l'EORTC.