

réalités

■ Bimestriel
Janvier 2018

n° 190

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE



Microbiotes et périnatalité

Voyage et femme enceinte

Dépistage prénatal non invasif

Mini-atlas de pathologie vulvaire

Thrombopénie immunologique et grossesse



réalités

EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Dr J. Belaisch-Allart, Pr P. Bernard,
Pr Y. Dumez, Pr R. Frydman, Pr B. Hedon,
Pr J.-N. Hugues, Pr B. Jacquetin,
Pr P. Madelenat, Pr L. Mandelbrot,
Pr G. Mellier, Pr J. Milliez, Pr X. Monrozies,
Pr J.-F. Oury, Pr I. Nisand, Pr L. Piana,
Pr D. Querleu, Dr P. Von Théobald

COMITÉ DE LECTURE

Dr N. Bricout, Dr Ph. Descamps, Pr B. Deval,
Dr O. Feraud, Dr J.-N. Guglielmina, Dr J. Jacob,
Dr D. Luton, Dr O. Jourdain, Dr O. Multon,
Dr M.H. Poissonnier, Pr C. Quereux,
Dr F. Reyat, Dr J. Salvat

RÉDACTEUR EN CHEF

Pr O. Sibony

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTISTE

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail: info@performances-medicales.com

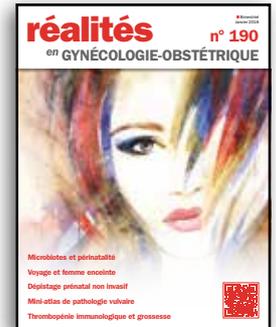
IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0322 T 81367
ISSN : 1264-8809
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2018

Sommaire

Janvier 2018

n° 190



RECHERCHE

- 3** Microbiotes et périnatalité
J.-M. Bohbot

MÉDECINE FŒTALE

- 7** Dépistage prénatal non invasif:
mode d'emploi
M. Faucher, B. Grange, P. Jaeger,
A. Labalme, J. Michel, E. Alix,
C. Dampfhofer, C. Bardel, M. Till,
N. Chatron, C. Schluth-Bolard,
D. Sanlaville

OBSTÉTRIQUE

- 11** Thrombopénie immunologique
et grossesse
T. Comont

GYNÉCOLOGIE

- 17** Mini-atlas de pathologie vulvaire
C. de Belilovsky

OBSTÉTRIQUE

- 22** Voyage et femme enceinte
F. Galley-Raulin

Un bulletin d'abonnement
est en page 21.

Image de couverture :
© Anna Ismagilova/shutterstock.com

Recherche

Microbiotes et périnatalité

RÉSUMÉ: L'accouchement et la période post-natale précoce sont des événements déterminants dans l'installation du microbiote intestinal de l'enfant et donc de ses défenses immunitaires. Des altérations précoces de ce microbiote sont incriminées dans l'obésité de l'enfant, la survenue d'un diabète de type 1, de maladies inflammatoires, de désordres neuropsychologiques et de manifestations ou maladies allergiques.

L'accouchement par césarienne altère la qualité de ce microbiote par comparaison avec celui des enfants nés par voie vaginale (diminution des *Bifidobacterium* stimulateurs du système immunitaire). Ces anomalies sont transitoires et disparaissent à partir du 3^e mois de vie, d'autant plus rapidement que l'enfant est allaité au sein.

Enfin, l'environnement familial (existence d'une fratrie, contact avec des animaux à fourrure...) peut s'avérer un élément stimulant pour l'établissement d'un système immunitaire équilibré alors que l'exposition aux antibiotiques (y compris en prénatal) a une action délétère sur ce système.



J.-M. BOHBOT
Institut Fournier, PARIS.

Nous avons vu dans le chapitre précédent ("Microbiotes et grossesse", paru dans *Réalités en Gynécologie-Obstétrique* n°189, novembre 2017) l'influence des microbiotes maternels sur le déroulement de la grossesse. Mais c'est autour de l'accouchement que se jouent les étapes cruciales pour l'établissement du microbiote intestinal de l'enfant. Au-delà, le mode d'allaitement et les conditions environnementales ont également une influence non négligeable sur l'équilibre de ce microbiote.

Rôle du microbiote intestinal

Bien que chaque enfant possède un microbiote intestinal singulier, plus de 95 % de celui-ci est composé de 4 *phyla* majeurs : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*.

Si ce microbiote varie beaucoup d'un nouveau-né à l'autre en fonction de divers facteurs, il va se modifier rapi-

dement au cours des premiers mois de vie et atteindre une composition de type adulte entre la 1^{re} et la 2^e année de vie.

Une étude par séquençage métagénomique des selles de sujets adultes* a retrouvé environ 750 000 gènes bactériens par individu, soit environ 30 fois plus que les gènes du génome humain. Un peu moins de 300 000 gènes étaient communs à plus de 50 % des individus testés.

* Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 2015;31:69-75.

Les premiers "colons" de ce microbiote infantile sont des bactéries anaérobies facultatives comme *Enterococcus* et *Enterobacter* spp, *Staphylococcus* et *Streptococcus* qui, en diminuant le taux d'oxygène, préparent le terrain (chez les enfants nés par voie basse) pour des bactéries strictement anaérobies comme *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* spp [1].

Recherche

Ce microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans la maturation du système immunitaire, la prévention des infections (tout en respectant le microbiote commensal...), sans oublier un rôle métabolique important (fermentation des sucres, des protéines, métabolisme des acides biliaires et des xénobiotiques comme les polluants alimentaires...). Des altérations précoces de ce microbiote, en particulier une diminution de la diversité microbienne, exposent l'enfant à un risque accru de pathologies inflammatoires, auto-immunes, de troubles neurologiques et/ou métaboliques (asthme, eczéma atopique, obésité, maladie cœliaque, autisme, diabète de type 1) [2]. Ces altérations sont dépendantes du mode d'accouchement, de l'alimentation du nouveau-né, de l'environnement familial, de la prise d'antibiotiques...

Le microbiote intestinal ne se résume pas aux bactéries. Le virome intestinal apparaît comme beaucoup plus riche que le bactériome et semble largement en cause dans la régulation de l'activité bactérienne. Si la grande majorité de ces virus proviennent de l'environnement, les bactériophages sont présents dès les premiers jours de vie, suggérant une transmission mère-enfant. Cette piste de recherche est importante car ces micro-organismes interagissent avec les bactéries intestinales et sont de plus en plus incriminés dans les dysfonctionnements du microbiote intestinal.

Lim ES, Zhou Y, Zhao G et al. Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nature medicine*, 2015;21:1228-1234.

Rôle du mode d'accouchement

Même s'il est probable que la colonisation intestinale débute *in utero* (cf. article précédent), l'accouchement est un événement majeur dans l'installation du microbiote intestinal.

- Au cours de la 1^{re} semaine de vie, les enfants nés par césarienne ont un microbiote intestinal moins diversifié que les

enfants nés par voie basse. Cette moindre diversité touche surtout les *phyla Actinobacteria* et *Bacteroidetes* mais peu le *phylum Firmicutes*. Bien évidemment, en raison du contact avec le microbiote vaginal maternel, le genre *Lactobacillus* est statistiquement plus fréquent chez les enfants nés par voie basse.

- Entre la 1^{re} semaine et le 1^{er} mois de vie, le genre *Bifidobacterium* est dominant chez les enfants nés par voie basse, alors que le genre *Clostridium* est plus abondant chez les enfants nés par césarienne. À 1 mois, les enfants nés par césarienne ont toujours une diversité microbienne inférieure.

- Entre 1 et 3 mois de vie, les enfants nés par voie vaginale ont toujours un microbiote dominé par le genre *Bifidobacterium*. À ce stade, les enfants nés par césarienne ont toujours une moindre diversité du *phylum Bacteroidetes*.

- Au-delà de 3 mois, le microbiote intestinal devient de moins en moins dépendant du mode d'accouchement, si bien qu'à l'âge de 6 mois on n'observe quasiment plus de différence. Ce "retour à la normale" est d'autant plus rapide que l'enfant est allaité au sein.

Ces différences sont importantes car on sait, par exemple, que l'abondance du genre *Bifidobacterium* stimule le développement du système immunitaire alors que l'abondance de *Clostridium* est l'une des causes d'infections gastro-intestinales sévères pendant l'enfance. Ainsi, même si les conséquences microbiologiques du mode d'accouchement s'estompent avec le temps, les modifications précoces de ce microbiote peuvent marquer durablement la santé des enfants.

Rôle de l'allaitement maternel

Les bénéfices de l'allaitement maternel ne sont plus à démontrer. Le microbiote

mammaire joue un rôle prépondérant à cet égard, une transmission bactérienne verticale lait-intestin de l'enfant étant prouvée par de nombreuses études [3, 4]. Les principales bactéries "bénéfiques" transmises appartiennent aux genres *Streptococcus*, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. L'origine de ce microbiote, quoiqu'encore débattue, semble être intestinale. Il résulterait d'un cycle entéro-mammaire par translocation bactérienne débutant vers le 3^e trimestre de gestation et se poursuivant pendant tout l'allaitement. À la suite d'une augmentation de la perméabilité intestinale de la fin de la grossesse, des bactéries issues de la lumière intestinale seraient "prises en charge" au niveau des plaques de Peyer par des cellules dendritiques puis véhiculées jusqu'aux glandes mammaires *via* le sang ou la circulation lymphatique [5]. La composition bactérienne du lait est influencée par de nombreux facteurs, dont la prise d'antibiotiques pendant la grossesse ou l'allaitement (diminution des lactobacilles et des bifidobactéries) [6].

Selon une étude de l'OMS [7], l'allaitement maternel présente des bénéfices pour les enfants à court et long terme dans les domaines suivants :

- meilleurs résultats aux tests d'intelligence (QI augmenté de 3 à 5 points chez les enfants nourris au sein plus de 6 mois);
- diminution du risque d'obésité pendant l'enfance et à l'âge adulte;
- réduction du risque de diabète de type 1 chez l'adolescent et le jeune adulte et de diabète de type 2 chez l'adulte.

Ces bénéfices sont largement imputables au microbiote transmis mais pas seulement puisque le lait maternel contient également des substances immunomodulatrices telles que vitamine A, IgG, facteur de croissance transformant (TGF β), ainsi que des antigènes susceptibles de stimuler la réponse immunitaire du tissu lymphoïde intestinal.

Il est maintenant démontré [8] que l'allaitement maternel permet également la transmission d'un virome, dont des phages et prophages (phages insérés dans le génome bactérien). Ces particules virales ont un rôle régulateur du microbiome intestinal qui est encore insuffisamment déchiffré, mais dont on sait qu'il peut être soit bénéfique (altération de la production de toxines bactériennes, par exemple), soit délétère (lyse de bactéries bénéfiques).

■ Rôle de l'environnement

Si la "signature maternelle" du microbiote d'enfants nés par voie basse et allaités au sein est franche, l'environnement a une influence certaine sur l'évolution du microbiote intestinal de l'enfant, et donc sur son système immunitaire.

1. L'exposition aux antibiotiques

Un des éléments environnementaux les plus impactants est l'exposition prénatale aux antibiotiques. Une étude récente [9] a montré que les enfants dont les mères avaient reçu une antibiothérapie en per-partum développaient un microbiote intestinal différent de celui de nouveau-nés témoins (proportion diminuée d'*Actinobacteria* et de *Bacteroidetes* avec augmentation relative de *Preteobacteria* et de *Firmicutes*). Comme nous l'avons vu précédemment, ces anomalies du microbiote sont incriminées dans la survenue d'un surpoids ultérieur ou l'apparition de maladies allergiques. Par ailleurs, ces enfants exposés précocement aux antibiotiques avaient une plus grande proportion de gènes codant pour les β -lactamases avec un risque accru de résistance aux antibiotiques.

2. Rôle de la fratrie

L'existence ou non d'une fratrie influence également la composition du microbiote intestinal de l'enfant. Quand on compare le microbiote d'un enfant

unique à celui d'un cadet élevé avec des frères et sœurs, on note que ce dernier possède un microbiote plus riche en Bifidobactéries, en particulier *B. fragilis*, *B. bifidum* et *B. adolescentis*, bactéries habituellement absentes chez les enfants allergiques [1].

3. Rôle des animaux domestiques

Les enfants ayant été en contact avec des animaux à fourrure (chiens et/ou chats), soit en prénatal, soit en pré- et post-natal, ont une plus grande abondance du phylum *Firmicutes* et plus particulièrement deux espèces bactériennes (*Oscillospira* et/ou *Ruminococcus*) dont la présence est associée à un risque inférieur d'atopie et d'obésité [10]. Ces résultats sont indépendants des modes d'accouchement, d'allaitement ou d'habitat. Cette étude confirme une méta-analyse précédente [11] montrant que l'exposition périnatale à des animaux à fourrure (chats, mais surtout chiens) diminue le risque de maladies allergiques chez l'enfant, surtout dans les familles sans antécédents allergiques.

Au total, les microbiotes de la femme jouent un rôle considérable dans l'établissement des défenses immunitaires de l'enfant en rapport avec son microbiote intestinal. Il ne faut cependant pas négliger les facteurs environnementaux

POINTS FORTS

- Des altérations précoces du microbiote intestinal de l'enfant sont responsables d'un risque accru de pathologies ultérieures.
- L'accouchement par césarienne retarde la colonisation intestinale optimale et majore le risque de pathologies ultérieures (allergiques, métaboliques...).
- Le lait maternel transmet, d'une part, un microbiote bénéfique pour l'intestin de l'enfant et, d'autre part, des substances immunomodulatrices.
- L'exposition anténatale aux antibiotiques constitue un risque d'altération du microbiote intestinal de l'enfant.

(habitat, fratrie, contacts avec des animaux...) et plus particulièrement l'exposition précoce aux antibiotiques dont les effets délétères peuvent perdurer des années en favorisant des désordres métaboliques ou une sensibilisation allergique.

Dans ce contexte, les probiotiques ont-ils un intérêt préventif? Une méta-analyse [12] a montré une diminution de la résistance à l'insuline chez les femmes atteintes de diabète gestationnel et supplémentées en probiotiques. Une étude *versus* placebo [13] portant sur un nombre limité de femmes enceintes a

Vaginal seeding

Dans le monde anglo-saxon se répand une pratique appelée "vaginal seeding" qui consiste à recueillir les sécrétions vaginales de la mère sur une compresse ou un écouvillon et à appliquer ces sécrétions sur le visage, autour de la bouche et des narines des nouveau-nés accouchés par césarienne. De plus en plus de femmes pratiquent elles-mêmes ce *vaginal seeding*, ce qui peut poser quelques problèmes de transmission d'agents pathogènes. Cela a suscité un certain nombre d'articles très critiques dans la presse spécialisée anglo-saxonne. Néanmoins, réalisée dans des conditions hygiéniques basiques, cette méthode ne semble pas faire courir davantage de risques infectieux qu'un classique accouchement par voie basse...

Recherche

montré que l'administration d'un cocktail de probiotiques débutée en période prénatale modifiait favorablement les propriétés immunologiques du lait maternel et augmentait le taux d'IgA mesuré dans les selles des enfants.

Pour prometteurs qu'ils soient, ces résultats nécessitent cependant des évaluations supplémentaires sur des populations plus larges en déterminant le type de produit le plus adapté (probiotiques, prébiotiques, symbiotiques), la période d'administration la plus favorable et la durée de prescription. Quoi qu'il en soit, l'absence d'effets secondaires des probiotiques à court ou moyen terme chez la femme enceinte et l'enfant semble établie.

BIBLIOGRAPHIE

- MARTIN R, MAKINO H, CETINYUREK YAVUZ A *et al.* Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. Suchodolski JS, ed. *PLoS One*, 2016;11:e0158498.
- RUTAYISIRE E, HUANG K, LIU Y *et al.* The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 2016;16:86.
- MAKINO H, KUSHIRO A, ISHIKAWA E *et al.* Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol*, 2011;77:6788-6793.
- PANNARAJ PS, LI F, CERINI C *et al.* Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*, 2017;171:647-654.
- RODRÍGUEZ JM. The Origin of Human Milk Bacteria: Is There a Bacterial Entero-Mammary Pathway during Late Pregnancy and Lactation? *Adv Nutr*, 2014;5:779-784.
- SOTO A, MARTÍN V, JIMÉNEZ E *et al.* Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk: Influence of Antibiotherapy and Other Host and Clinical Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:78-88.
- HORTA B, VICTORA C. The Long-Term Effects of Breastfeeding: A Systematic Review. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2013.
- DURANTI S, LUGLI GA, MANCABELLI L *et al.* Maternal inheritance of bifidobacterial communities and bifidophages in infants through vertical transmission. *Microbiome*, 2017;5:66.
- NOGACKA A, SALAZAR N, SUÁREZ M *et al.* Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome*, 2017;5:93.
- TUN HM, KONYA T, TAKARO TK *et al.* Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome*, 2017;5:40.
- LODGE CJ, ALLEN KJ, LOWE AJ *et al.* Perinatal Cat and Dog Exposure and the Risk of Asthma and Allergy in the Urban Environment: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Clin Dev Immunol*, 2012;2012:176484.
- TAYLOR BL, WOODFALL GE, SHEEDY KE *et al.* Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 2017;9:461.
- BALDASSARRE ME, DI MAURO A, MASTROMARINO P *et al.* Administration of a Multi-Strain Probiotic Product to Women in the Perinatal Period Differentially Affects the Breast Milk Cytokine Profile and May Have Beneficial Effects on Neonatal Gastrointestinal Functional Symptoms. A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 2016;8:677.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Médecine fœtale

Dépistage prénatal non invasif : mode d'emploi

RÉSUMÉ : Depuis quelques années, il est possible de proposer aux femmes enceintes un test de dépistage de la trisomie 21 basé sur la présence d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Ce test, souvent nommé DPNI pour dépistage prénatal non invasif, a une bien meilleure sensibilité et spécificité que le dépistage combiné proposé depuis 2009.

Des sociétés savantes puis, en mai 2017, la Haute Autorité de Santé ont publié des recommandations concernant l'utilisation des tests sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel dans le cadre du dépistage de la trisomie 21.

L'accompagnement médical des couples dans cette démarche reste important au vu des enjeux éthiques soulevés. Nous aborderons dans cet article les nouvelles recommandations, les indications et contre-indications du DPNI.



**M. FAUCHER^{1*}, B. GRANGE^{1*},
P. JAEGER^{1*}, A. LABALME¹,
J. MICHEL¹, E. ALIX¹,
C. DAMPFHOFFER^{1,2}, C. BARDEL^{3,4},
M. TILL¹, N. CHATRON^{1,5},
C. SCHLUTH-BOLARD^{1,5},
D. SANLAVILLE^{1,2,5}**

¹ Service de Génétique, Laboratoire de Cytogénétique, CHU de LYON.

² Filière de soins AnDDI-Rares.

³ Service de Biostatistique – Bioinformatique et Cellule Bioinformatique de la Plateforme - NGS du CHU de Lyon, Hospices Civils de LYON.

⁴ Université Lyon 1, CNRS, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive UMR5558, VILLEURBANNE.

⁵ Université Lyon 1, INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, GENDEV Team, VILLEURBANNE.

* : contribution égale.

La trisomie 21 est la première cause de déficience intellectuelle d'origine génétique avec une incidence de 1/700 grossesses en l'absence de diagnostic prénatal. Elle est définie par la présence de trois copies du chromosome 21. Les personnes porteuses de trisomie 21 ont une probabilité de malformations (cardiaques, digestives...) et pathologies associées (hypothyroïdie, surdité, myopie...) plus élevée justifiant un suivi médical systématique afin de prendre en charge les complications. La déficience intellectuelle est constante, généralement modérée. En France, une stratégie de dépistage prénatal a été mise en place dès les années 1970. Depuis, les tests n'ont cessé d'évoluer jusqu'au DPNI présenté ici. Ces tests sont des tests de dépistage et non de diagnostic.

Qu'est-ce que le DPNI ? Pourquoi a-t-il été mis en place ?

En France, toutes les femmes enceintes reçoivent une information sur le dépis-

tage de la trisomie 21. Les modalités de ce dépistage ont été revues pour la dernière fois en 2009 avec la mise en place du dépistage combiné du 1^{er} trimestre fondé sur la mesure échographique de la clarté nucale, l'âge maternel et le dosage des marqueurs sériques maternels (MSM) du 1^{er} trimestre. Si la femme n'a pas pu bénéficier du dosage des MSM du 1^{er} trimestre, un calcul avec les valeurs des MSM du 2^e trimestre peut être proposé. De même, en l'absence de mesure de la clarté nucale, le dépistage par les MSM du 2^e trimestre seuls reste possible. Il ressort de ces différents tests une estimation du risque exprimé en fraction. Si ce risque est élevé, un prélèvement invasif (choriocentèse ou amniocentèse) permettant d'établir le caryotype fœtal est proposé au couple. La valeur prédictive positive du test de dépistage combiné de la trisomie 21 est d'environ 4-5 % (seuil à 1/250).

En 1997, Lo *et al.* ont démontré l'existence d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel [1]. Les progrès techno-

Médecine fœtale

logiques qui ont suivi (séquençage à haut débit) ont permis de proposer un dosage chromosomique relatif des chromosomes 21 dans le sang maternel : le dépistage prénatal non invasif (DPNI), aussi dénommé test sur ADN libre circulant par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Qui est concerné par le DPNI ?

La HAS recommande depuis mai 2017 de proposer ce test si le risque estimé de trisomie 21 est supérieur ou égal à 1/1000 (contre 1/250 précédemment), quelle que soit la stratégie utilisée (dépistage combiné, séquentiel intégré ou MSM du 2^e trimestre). Par ailleurs, il est également recommandé qu'un caryotype fœtal soit proposé d'emblée à toute femme enceinte dont le niveau de risque de trisomie 21 est supérieur à 1/50. Un DPNI pourra cependant être réalisé si la patiente le souhaite (fig. 1).

L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) [2] et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommandent également le test en cas de :

- grossesse gémellaire ;
- MSM hors bornes ou évocateurs de trisomie 18 ou 13 ;
- âge \geq 38 ans pour les patientes n'ayant pu bénéficier du dépistage par les MSM ;

- parents porteurs d'une translocation robertsonienne impliquant les chromosomes 13 ou 21 ;
- patientes avec antécédents de grossesse avec aneuploïdies fœtales (13, 18 ou 21).

Quelles sont les contre-indications du DPNI ?

Le DPNI n'est pas indiqué en cas de signes d'appel échographiques ou si la clarté nucale est supérieure à 3,5 mm. En effet, le risque d'une anomalie chromosomique non identifiable par ce test est d'environ 2 % (données HAS). Dans ces cas, il est recommandé de réaliser un prélèvement invasif avec réalisation d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) permettant d'identifier un déséquilibre chromosomique autre. Ainsi, la réalisation d'un DPNI ne modifie en rien le suivi échographique standard de la grossesse.

Quelles sont les particularités techniques du DPNI ?

1. ADN fœtal circulant

L'ADN fœtal est présent dans le plasma maternel sous forme libre, non cellulaire. Il provient de cellules trophoblastiques en apoptose et est détectable dès la 6^e semaine d'aménorrhée (SA). Sa

concentration augmente progressivement au cours de la grossesse puis il disparaît quelques heures après l'accouchement. L'ADN fœtal circulant ne représente qu'une fraction de l'ADN total circulant (environ 5 à 10 % au 1^{er} trimestre de la grossesse), celui-ci étant principalement d'origine maternelle [3, 4].

2. Anomalies chromosomiques recherchées

Les recommandations émises par la HAS ne concernent que la trisomie 21. Cependant, l'analyse de l'ensemble de l'ADN fœtal circulant permet également de mettre en évidence d'autres anomalies chromosomiques comme les trisomies 13 et 18. Ces deux aneuploïdies, plus rares, sont généralement dépistées en échographie. Concernant les anomalies de nombre des gonosomes (chromosomes X et Y), leur dépistage prénatal ne paraît pas justifié. Le dépistage d'anomalies chromosomiques de structure déséquilibrée dans le sang maternel appartient encore au champ de la recherche [5].

3. Performances du test

Le séquençage génome entier à faible profondeur permet un dosage chromosomique relatif du chromosome 21 à partir de l'ADN circulant total dans le sang

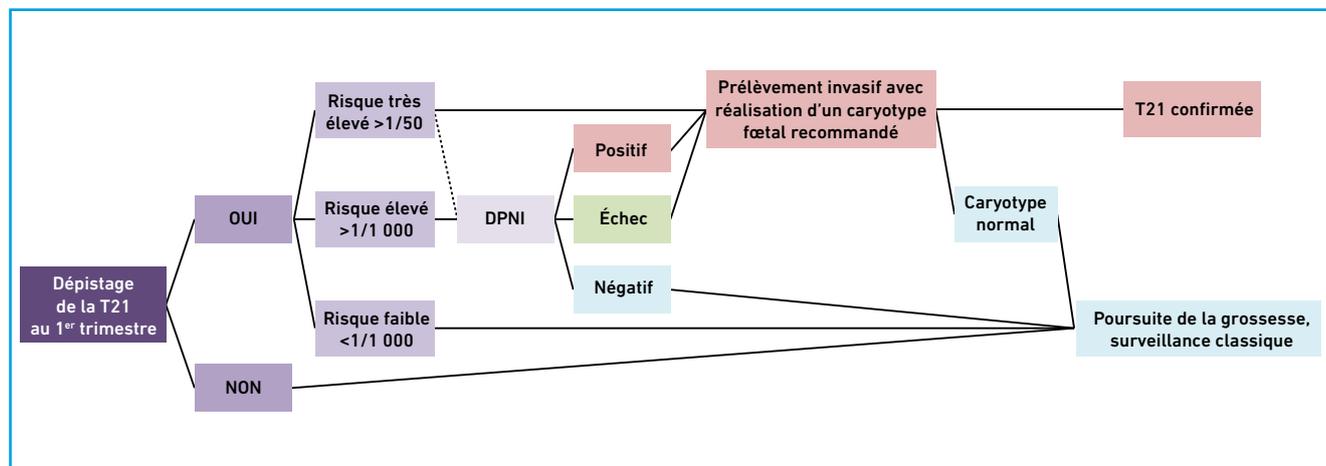


Fig. 1 : Arbre décisionnel concernant le dépistage de la trisomie 21.

maternel. La sensibilité et la spécificité du test sont respectivement de 99,64 % et 99,96 %. Certains laboratoires dépistent également les trisomies 13 et 18. Pour ces trisomies, la sensibilité et la spécificité du test sont respectivement de 98,1 % et 99,92 % pour la trisomie 13 et de 93,33 % et 99,54 % pour la trisomie 18 [6]

4. Les limites du DPNI

Outre l'erreur statistique inhérente au principe du test, les limites de ce test sont d'origine :

- maternelle : aneuploïdies maternelles en mosaïque constitutionnelle ou somatique ;
- fœtale : jumeau évanescent potentiellement aneuploïde, fraction fœtale trop faible, mosaïcisme fœtal ;
- placentaire : l'ADN étudié étant d'origine trophoblastique, le résultat du DPNI est similaire à celui obtenu lors de l'examen direct de villosités chorionales avec un risque de discordance fœto-placentaire [7,8].

Ce test reste donc un test de dépistage. S'il est positif, seul un caryotype fœtal à partir d'un prélèvement invasif permettra de conclure avec certitude à une trisomie 21 et d'établir la mécanique chromosomique nécessaire au conseil génétique. Aucune décision concernant l'arrêt de la grossesse ne doit être prise avant la réalisation d'un caryotype fœtal devant un DPNI positif. À l'inverse, il existe également un risque faible de résultat faussement négatif.

5. En pratique

Le DPNI est techniquement réalisable à partir de 10 SA. La prescription de DPNI doit s'accompagner d'une information pré-test sur les avantages et les limites de ce test. Un consentement écrit doit être recueilli avant de pouvoir bénéficier de cette analyse. Le prélèvement de sang se fait dans des tubes dédiés "BCT Streck®" à acheminer à température ambiante au laboratoire de biologie médicale dans les 5 jours.

POINTS FORTS

- Le DPNI est une technique de dépistage et non de diagnostic.
- Le DPNI utilise le plus souvent la technique de séquençage massif en parallèle à partir de l'ADN fœtal d'origine placentaire obtenu sur un prélèvement veineux périphérique maternel.
- Il doit être proposé à toutes les femmes ayant un risque accru de trisomie 21 (risque > 1/1000). Un caryotype fœtal sera proposé d'emblée devant un risque > 1/50.
- Il nécessite, s'il est positif, de proposer une confirmation par caryotype fœtal, de préférence sur liquide amniotique.
- Devant la présence de signes d'appel échographiques ou de clarté nucale $\geq 3,5$ mm, le DPNI n'est pas indiqué et un prélèvement invasif est recommandé avec réalisation d'une ACPA ou éventuellement d'un caryotype fœtal.

En France, en 2017, le coût de cette analyse est pris en charge par une enveloppe globale lorsqu'elle est réalisée au sein d'un établissement de santé public, car elle est considérée comme un acte innovant (RIHN). Dans les laboratoires privés, le DPNI est facturé aux patientes. La demande de mise à la nomenclature des actes de biologie médicale en vue d'un remboursement par la Caisse nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs salariés (CNAMTS) est en cours.

Quels sont les questionnements éthiques soulevés par le DPNI ?

Le DPNI soulève des enjeux éthiques importants qu'il convient de ne pas négliger :

- l'accueil au sein de la société des patients porteurs de trisomie 21 et le soutien apporté à leur famille ;
- le respect de l'équité d'accès au DPNI ;
- l'information et l'accompagnement des femmes enceintes (ou des couples) avant la réalisation des tests et lors du rendu des résultats.

Ainsi, il apparaît nécessaire d'évoquer l'ensemble des étapes possibles de la

stratégie de dépistage dès la première consultation pour limiter l'anxiété de la patiente et lui laisser le temps de réflexion approprié. L'autonomie des personnes doit être respectée afin que le DPNI s'intègre au sein d'une démarche proposée et non imposée, sans stigmatiser le refus d'y recourir. Par ailleurs, le risque de dérive eugénique engendré par des tests de dépistage de plus en plus performants doit aussi être évoqué. C'est pourquoi la dernière révision de la loi de bioéthique, en 2011, propose un délai de réflexion d'une semaine suite à l'annonce d'un diagnostic de trisomie 21 ainsi que la transmission des coordonnées d'associations de parents. De plus, l'utilisation de la technique de séquençage massif en parallèle expose à des découvertes fortuites pour lesquelles aucun arbitrage n'a été établi.

BIBLIOGRAPHIE

1. LO YMD, CORBETTA N, CHAMBERLAIN PF *et al.* Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 1997;350:485-487.
2. ACLF. Recommandations pour le dépistage non invasif des anomalies chromosomiques fœtales (DPNI) - v2 2015. http://www.eaclf.org/docs/recommandation-ACLF_DPNI-V2.pdf

I Médecine fœtale

3. LO YM, ZHANG J, LEUNG TN *et al.* Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet*, 1999;64: 218-224.
4. LO YMD, CHAN KCA, SUN H *et al.* Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med*, 2010;2:61ra91.
5. BAYINDIR B, DEHASPE L, BRISON N *et al.* Noninvasive prenatal testing using a novel analysis pipeline to screen for all autosomal fetal aneuploidies improves pregnancy management. *Eur J Hum Genet*, 2015;23:1286-1293.
6. LIAO GJW, GRONOWSKI AM, ZHAO Z. Non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in maternal circulation. *Clin Chim Acta*, 2014;428:44-50.
7. BRADY P, BRISON N, VAN DEN BOGAERT K *et al.* Clinical implementation of NIPT - technical and biological challenges. *Clin Genet*, 2016;89:523-530.
8. STOKOWSKI R, WANG E, WHITE K *et al.* Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn*, 2015;35:1243-1246.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Obstétrique

Thrombopénie immunologique et grossesse

RÉSUMÉ : La thrombopénie immunologique est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes. Elle représente la première cause de thrombopénie au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. Le diagnostic repose sur l'exclusion de l'ensemble des causes de thrombopénie (hématologiques, immunologiques, infectieuses, gravidiques).

La nécessité de débiter un traitement spécifique au cours de la grossesse dépend de deux paramètres majeurs : la présence de manifestations hémorragiques et le terme obstétrical. La prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur la cortisone et les immunoglobulines intraveineuses (utilisées en cas de sévérité, de corticorésistance ou de contre-indication à la corticothérapie).

La période de l'accouchement est critique du fait d'un risque hémorragique propre et d'un objectif de plaquettes ≥ 75 g/L afin de permettre la réalisation d'une anesthésie locorégionale. Une thrombopénie néonatale est possible, ce qui nécessite des précautions à l'accouchement vis-à-vis du risque hémorragique fœtal et une surveillance du taux de plaquettes du nouveau-né à la naissance et dans la première semaine de vie. La complexité de la prise en charge requiert une concertation pluridisciplinaire et un suivi dans un centre spécialisé.



T. COMONT

Service de Médecine Interne et Immunopathologie, Institut Universitaire du Cancer – Oncopole, TOULOUSE.

La thrombopénie immunologique : notions générales

La thrombopénie immunologique (TI), anciennement appelée purpura thrombopénique idiopathique ou immunologique (PTI) ou bien encore purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes. En France, l'incidence globale est de 2,9 pour 100 000 habitants avec un pic de fréquence durant l'enfance et chez les adultes de plus de 60 ans [1]. L'âge médian au diagnostic est de 56,4 ans et on note une légère prédominance féminine.

La TI complique 1-2/1 000 grossesses et représente environ 5 % des causes de thrombopénie au cours de la grossesse [2]. Il s'agit donc de la deuxième cause de thrombopénie gravidique après la thrombopénie gestationnelle mais elle représente la première cause au 1^{er} trimestre.

La TI se définit par l'association d'une thrombopénie (plaquettes < 100 g/L), en partie liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction périphérique principalement dans la rate, et d'un défaut de la production médullaire par fixation des auto-anticorps aux mégacaryocytes.

La TI peut être responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 30 g/L (voire 50 g/L chez les patients traités par antiagrégants ou anticoagulants). Peuvent alors apparaître des manifestations hémorragiques cutanées (pétéchies, ecchymoses), muqueuses (purpura ou bulles hémorragiques intra-buccales, gingivorragies, épistaxis, métrorragies, hématuries) ou, plus grave, viscérales (saignement digestif, rétinien, méningé, cérébral). La sévérité du syndrome hémorragique doit être gradée selon un

Obstétrique

score hémorragique qui guide l'attitude thérapeutique (**tableau I**) [3]. Bien que rares, les complications hémorragiques majeures sont responsables d'un risque de décès, particulièrement chez la personne âgée (de 0-4 % d'événements fatals par an pour un âge < 40 ans à 13 % par an à partir de 60 ans).

L'histoire naturelle de la TI peut se diviser en trois périodes, le profil évolutif avec passage d'une période à l'autre étant imprévisible et différent selon les sujets. On distingue donc la TI nouvellement diagnostiquée lorsque l'évolution est inférieure à 3 mois, la TI persistante lorsque le diagnostic a été porté entre 3 et 12 mois, la TI chronique lorsque l'évolution est supérieure à 12 mois. Il est possible d'observer une rémission spontanée de la maladie avant que celle-ci atteigne la phase chronique (> 12 mois), mais après 1 an d'évolution la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est inférieure à 5 %.

En France, la stratégie thérapeutique de la TI de l'adulte est basée sur les recommandations du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), rédigé sous l'égide de la Haute Autorité de Santé [4]. Brièvement, le traitement initial de la TI repose sur une corticothérapie de courte durée (1 mois) associée à des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en cas de score hémorragique élevé (score > 8, **tableau I**). Au cours de la phase persistante, le danazol (agoniste des androgènes) ou la dapsons (sulfamide antilépreux) peuvent être utilisés. Le traitement de référence de la TI chronique est la splénectomie même si actuellement elle est souvent précédée d'un traitement par rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20).

Les agonistes de la TPO (eltrombopag et romiplostim) constituent une nouvelle classe médicamenteuse permettant d'augmenter la production de plaquettes par activation du récepteur à la TPO présent sur les mégacaryocytes. Leur place dans la stratégie thérapeutique de la TI

Âge	Âge > 65 ans	2
	Âge > 75 ans	5
Saignement cutané	Purpura pétéchial localisé (membres)	1
	Purpura ecchymotique	2
	Purpura pétéchial avec localisations multiples	3
	Purpura pétéchial généralisé	3
	Purpura ecchymotique généralisé	4
Saignement muqueux	Épistaxis unilatérale	2
	Épistaxis bilatérale	3
	Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5
Saignement gastro-intestinal	Saignement digestif sans anémie	4
	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement urinaire	Hématurie macroscopique sans anémie	4
	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Saignement du système nerveux central (SNC)	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15

Tableau I : Score hémorragique utilisable chez l'adulte (d'après [3]).

est encore discutée mais ils peuvent être utilisés en phase chronique (après échec de la splénectomie et/ou du rituximab), en phase persistante et plus rarement en phase aiguë.

L'utilisation des immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, mycophénolate mofétil) est plus rare, classiquement réservée aux formes réfractaires après échec des autres traitements. Par ailleurs, l'emploi d'hydroxychloroquine (antipaludéen de synthèse) peut être bénéfique en cas de positivité des anticorps antinucléaires.

Découverte d'une thrombopénie en cours de grossesse

1. Généralités

La thrombopénie (taux de plaquettes < 150 g/L) affecte approximativement 7 % des patientes enceintes, constituant la première complication héma-

tologique au cours de la grossesse [5]. Il s'agit dans plus de 70 % des cas d'une thrombopénie gestationnelle (TG), survenant préférentiellement au 3^e trimestre de gestation et ne nécessitant pas de prise en charge particulière puisque le taux de plaquettes reste habituellement supérieur à 70 g/L et se corrige dans le *post-partum* (délai de 2 à 12 semaines).

La TG est due à l'association de plusieurs mécanismes tels qu'une hémodilution gravidique et une accélération de la clairance plaquettaire au niveau placentaire. Elle se différencie de la TI par la période de survenue, le caractère modéré de la thrombopénie, l'absence de signe hémorragique et l'absence de risque de thrombopénie néonatale. Les autres causes de thrombopénie comprennent les complications hypertensives de la grossesse (21 %), les autres pathologies auto-immunes (lupus [LES], syndrome des antiphospholipides [SAPL]) (4 %) et les causes plus rares comme les thrombopénies constitutionnelles, les infections et les hémato-

pathies malignes (1-2 %) (**tableau II**). La période de survenue de la thrombopénie durant la grossesse peut aider au diagnostic étiologique (**fig. 1**) [6].

2. Démarche diagnostique

Le diagnostic de TI (tout comme celui de TG) est un diagnostic d'exclusion devant être retenu après élimination des autres causes de thrombopénie [7]. L'interrogatoire, l'examen physique et les premiers examens biologiques sont donc primordiaux pour permettre de retenir le diagnostic de TI. Par ailleurs, la TI peut être considérée comme "primaire" mais peut également être dite "secondaire" à une autre pathologie : hématologique (leucémie lymphoïde chronique, lymphome, déficit immunitaire...), virale (VIH, VHC) ou auto-immune (LES) [8]. La démarche diagnostique initiale va donc également s'efforcer de rechercher une cause secondaire de la TI [9].

Le bilan initial recommandé devant la constatation d'une thrombopénie au cours de la grossesse comprend donc :

- hémogramme complet (analyse des autres lignées cellulaires);
- contrôle des plaquettes sur tube citraté si doute sur une fausse thrombopénie (inutile en cas de thrombopénie sévère et/ou de manifestation hémorragique);
- frottis sanguin avec recherche de schizocytes;
- hémostase : TP, TCA, fibrinogène, recherche d'anticoagulant circulant;
- bilan de prééclampsie : uricémie, créatininémie, ASAT, ALAT, LDH, haptoglobine, protéinurie sur créatininurie (sur miction);
- immunologie : ACAN, ACC, ACL, anti- β 2-GP1;
- sérologies : hépatite B, C, VIH (+ CMV, EBV et parvoB19 si contexte évocateur);
- recherche du paludisme si contexte évocateur;
- électrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig;
- récupérer une numération plaquettaire antérieure.

Thrombopénie gestationnelle
Prééclampsie et syndrome HELLP
TI primaire et secondaire (médicaments, LES, SAPL, VIH)
Coagulation intravasculaire disséminée
Microangiopathie thrombotique (purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique)
Cholestase gravidique
Carence en folates
Thrombopénie constitutionnelle
Maladie de von Willebrand de type IIb
Hypersplénisme
Infections
Hémopathie maligne (leucémie aiguë)

Tableau II : Étiologies des thrombopénies au cours de la grossesse.

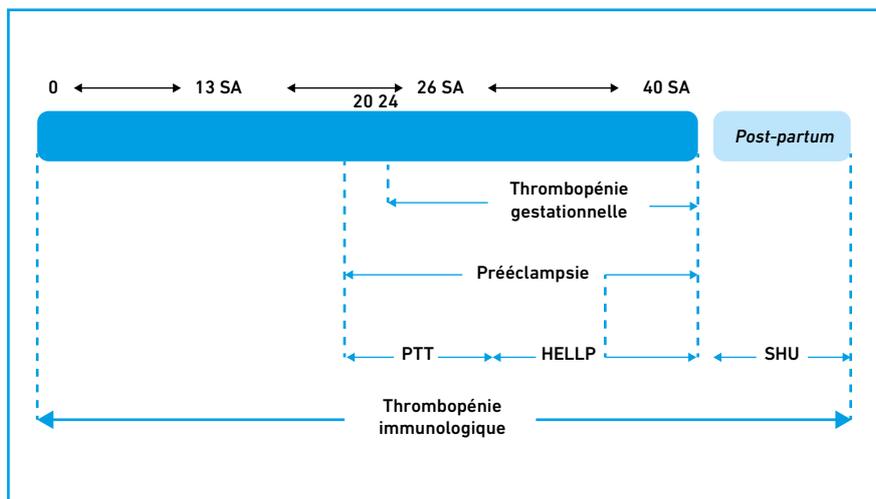


Fig. 1 : Période de survenue des principales causes de thrombopénie au cours de la grossesse (d'après [6]).

3. Conséquences d'une TI sur le déroulement d'une grossesse

>>> Biologie

Le diagnostic de TI peut être antérieur à celui de la grossesse mais il peut également être porté au cours de celle-ci, dès le 1^{er} trimestre, avec un nadir de plaquettes se situant généralement au 3^e trimestre. Lorsque la TI est connue, on assiste à une diminution significative des plaquettes au cours de la grossesse chez environ 50 % des patientes, en particulier à partir du 2^e trimestre [10]. Il est donc intéressant

de récupérer les chiffres plaquettaires de la patiente en dehors de la grossesse.

L'antécédent de splénectomie semble être un facteur d'aggravation de la TI au cours de la grossesse. La fréquence de thrombopénie sévère (< 50 g/L) se situe entre 15 et 46 %.

On soulignera tout de même que, dans 90 % des cas, le statut évolutif de la TI 6 mois après l'accouchement est similaire à celui observé avant la grossesse. Une rechute de la maladie au cours de la grossesse suivante est possible même

I Obstétrique

si celle-ci est considérée comme guérie depuis plusieurs années [11].

>>> Conséquences pour la mère

Les différentes données présentes dans la littérature ne montrent pas d'excès de risque hémorragique maternel pendant la grossesse, que ce soit en termes de fréquence ou de sévérité.

>>> Conséquences pour le fœtus

Les manifestations hémorragiques fœtales sont exceptionnelles *in utero*.

4. Conséquences d'une TI pour l'accouchement

La thrombopénie peut favoriser la survenue d'hémorragies de la délivrance (environ 10 % dans la littérature, soit 2 fois plus que dans la population générale). De ce fait, ces patientes doivent bénéficier d'une consultation d'anesthésie précoce pendant la grossesse et d'une orientation en maternité de type adapté à la sévérité de la TI.

5. Conséquences d'une TI pour le nouveau-né

Le nouveau-né peut présenter une thrombopénie néonatale par passage transplacentaire des auto-anticorps maternels, survenant entre la naissance et le 5^e jour de vie. Dans la littérature, l'incidence de la thrombopénie néonatale < 100 g/L est de 15-19 %, et elle est considérée comme sévère dans 2 à 10 % des cas, respectivement pour un taux de plaquettes < 20 g/L ou < 50 g/L, habituellement sans complications hémorragiques majeures [12].

Plusieurs études ont essayé de mettre en évidence des facteurs prédictifs de thrombopénie néonatale mais les données sont contradictoires. Les facteurs les plus fréquemment impliqués sont un antécédent de thrombopénie néonatale dans la fratrie et un antécédent de splénectomie maternelle. Il est reconnu qu'il n'y a pas de rela-

tion entre la sévérité de la thrombopénie maternelle et la survenue d'une thrombopénie chez l'enfant mais, là encore, les données sont contradictoires.

6. Autres conséquences obstétricales

Plusieurs études laissent supposer que la TI pourrait être associée à un surrisque de prématurité, de diabète gestationnel et de complications hypertensives. Fujimura *et al.* ont par exemple identifié un taux de prématurité supérieur à celui observé dans la population japonaise (13 % vs 5-10 %), principalement chez des patientes présentant un taux de plaquettes < 50 g/L [13]. De la même manière, Belkin *et al.* ont montré que la TI était un facteur de risque indépendant de prématurité avant 34 semaines d'aménorrhée (SA), de mort périnatale, d'hypertension artérielle (HTA) gravidique et de diabète gestationnel (*odds ratio* compris entre 1,8 et 3) [14]. Il est cependant difficile de distinguer l'imputabilité de la maladie et celle des traitements utilisés.

Prise en charge thérapeutique d'une TI au cours de la grossesse

1. Molécules disponibles

L'attitude thérapeutique est dictée par la sévérité du syndrome hémorragique, la proximité du terme et le respect des contre-indications de prescription en période de grossesse.

Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie, associée aux immunoglobulines IV (IgIV) dans les cas sévères. Les IgIV peuvent également être utilisées seules au cours de la grossesse en l'absence de saignement grave lorsque l'on souhaite éviter de recourir à la corticothérapie (comorbidités cardiovasculaires, diabète...).

On débutera en première intention de la prednisone à la posologie de 1 mg/kg par voie orale, pour une durée de 3

semaines suivie d'une décroissance sur 1 semaine. La nécessité d'application des mesures hygiéno-diététiques associées à la corticothérapie sera à discuter selon le terrain. Les glycémies capillaires seront à surveiller en cas de diabète gestationnel ou d'absence de dépistage de ce dernier. On notera que la prednisone ne franchit pas la barrière placentaire et qu'elle ne remplace donc pas la bétaméthasone en cas de menace d'accouchement prématuré avant 34 SA (l'injection intramusculaire étant contre-indiquée si les plaquettes sont < 50 g/L).

Les cures d'IgIV s'effectuent à la posologie de 1 g/kg, renouvelable à 48 heures en cas de mauvaise réponse (soit 2 g/kg au total). Chaque cure doit être espacée d'au moins 3 semaines pour limiter le risque de toxicité rénale. À noter que les IgIV majorent le risque thrombotique et qu'une surveillance clinique rapprochée est nécessaire. En cas d'échec, peut se discuter le recours à l'azathioprine (seul immunosuppresseur classique autorisé pendant la grossesse) ou à la splénectomie avant le 3^e trimestre.

Malgré des résultats encourageants chez des patientes non splénectomisées et de phénotype RH⁺, l'utilisation d'immunoglobulines anti-RhD n'est pas recommandée en première intention en raison du risque d'hémolyse aiguë et d'anémie. L'utilisation de la dapsonne, du danazol, des alcaloïdes de la pervenche et du cyclophosphamide n'est pas recommandée bien que des résultats satisfaisants soient rapportés. Il existe peu de données sur l'utilisation des nouveaux agents comme le rituximab et les agonistes de TPO. L'hydroxychloroquine peut être utilisée en cas de positivité des ACAN mais l'effet bénéfique n'est attendu qu'après 2-3 mois de traitement. Enfin, le recours à la splénectomie peut être nécessaire (si possible avant le 3^e trimestre).

2. Quand traiter pendant la grossesse ?

Les complications hémorragiques maternelles majeures sont rares et l'objectif

est de ne pas surtraiter les patientes. Un traitement est cependant nécessaire dans environ 1/3 des cas, essentiellement afin de limiter le risque d'hémorragie lors de la délivrance et de permettre la réalisation de l'anesthésie péridurale [15]. La décision de débiter un traitement est quelquefois complexe et nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique qui requiert une collaboration étroite entre les équipes de médecine interne, d'obstétrique et de pédiatrie.

Elle repose sur les recommandations internationales et nationales qui sont basées sur des études rétrospectives, avec des critères d'inclusion et des méthodologies variables. À ce jour, une seule étude prospective a été menée et une étude multicentrique française est en cours pour évaluer les particularités de cette prise en charge.

La décision de débiter un traitement de la TI chez la mère au cours de la grossesse est basée sur le risque hémorragique immédiat.

Les patientes asymptomatiques avec un taux de plaquettes > 30 g/L nécessitent habituellement une simple surveillance (mensuelle puis rapprochée à partir du 3^e trimestre). Ce seuil de traitement s'élève lorsqu'on se place en fin de 3^e trimestre dans le but de préparer l'accouchement. En effet, selon les recommandations françaises, un taux de plaquettes \geq 75 g/L est nécessaire pour permettre la réalisation de l'anesthésie péridurale (APD) ou de la rachianesthésie (RA). Cependant, le risque hémorragique dans cette situation n'est pas clairement établi et des travaux montrent que l'APD peut être réalisée en cas de thrombopénie sévère sans surrisque. On essaiera dans tous les cas d'obtenir un chiffre de plaquettes > 50 g/L pour permettre l'accouchement par voie basse. Une surveillance biologique rapprochée est donc nécessaire, spécialement à partir du 3^e trimestre, le rythme étant adapté à la sévérité de la thrombopénie et des manifestations hémorragiques.

En cas de thrombopénie modérée (30-100 g/L) au cours de la grossesse, il est également possible de recourir à un "test à la cortisone" (prednisone 1 mg/kg pendant 5 jours) afin de s'assurer de la corticosensibilité et de valider l'utilisation ultérieure de la corticothérapie en préparation de l'accouchement.

Si les plaquettes sont inférieures à 75 g/L, 7 à 10 jours avant l'accouchement, on débutera donc une corticothérapie (prednisone 1 mg/kg par voie orale) ou, en cas de corticorésistance connue ou constatée, une cure d'IgIV (1 g/kg à renouveler entre J3 et 72 heures avant l'accouchement en cas de réponse non satisfaisante). La transfusion plaquettaire est réputée non efficace dans les TI et reste réservée aux situations d'hémorragie sévère. Elle pourra cependant être discutée avant césarienne ou avant accouchement par voie basse en cas de thrombopénie respectivement < 50 g/L ou < 30 g/L.

Les modalités de préparation à l'accouchement seront donc si possible anticipées après concertation pluridisciplinaire (obstétricien, interniste,

POINTS FORTS

- La thrombopénie immunologique (TI) est un diagnostic d'élimination et sa découverte en cours de grossesse justifie la réalisation d'un bilan complet à la recherche d'une cause secondaire.
- La TI peut compliquer 5 % des grossesses mais le pronostic materno-fœtal est le plus souvent favorable.
- Au cours de la grossesse (période de *pre-partum* exclue), un traitement n'est nécessaire qu'en cas de thrombopénie sévère (< 30 g/L) et/ou de signes hémorragiques. La cortisone et les immunoglobulines intraveineuses constituent le traitement de première intention.
- Un taux de plaquettes minimum de 75 g/L est recommandé pour réaliser une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie.
- La césarienne ne sera réalisée que sur indication obstétricale.
- La surveillance du nouveau-né est nécessaire quel que soit le taux de plaquettes maternel (à J0 et entre J3-J5).

anesthésiste). Cela permettra également de décider du lieu d'accouchement en fonction du risque hémorragique et du type de maternité.

3. Prise en charge au moment de l'accouchement

>>> Choix de la voie d'accouchement

Historiquement, la mortalité périnatale était importante (12-21 %), principalement due aux traumatismes pendant l'accouchement et aux hémorragies intracrâniennes néonatales. La césarienne était donc recommandée pour l'ensemble des patientes afin de limiter ce risque. Cependant, de nombreuses études réalisées dans les années 1990 ont pu montrer une incidence modérée des thrombopénies néonatales sévères (< 50 g/L) et la survenue exceptionnelle d'hémorragies intracrâniennes, de 0 à 1,5 % des enfants.

À ce jour, aucune donnée ne montre l'influence du mode de délivrance sur la survenue d'hémorragies et la césarienne ne doit donc être envisagée que pour des

Obstétrique

raisons obstétricales. Le taux d'accouchement par voie basse observé dans la littérature récente est de 70 %, ce qui est similaire à celui observé dans la population française globale (données HAS).

>>> Déclenchement de l'accouchement

Il se discutera au cas par cas en *staff* pluridisciplinaire en fonction du taux de plaquettes, de la possibilité d'une analgésie péridurale et des conditions locales.

>>> Extraction instrumentale

En cas de nécessité, les manœuvres d'extraction instrumentale fœtale devront être prudentes alors que la réalisation de prélèvement sanguin au scalp ou la mise en place d'électrodes sont contre-indiquées.

4. Prise en charge du nouveau-né

La recherche d'une thrombopénie néonatale devra être systématiquement recherchée quel que soit le taux de plaquettes maternel à l'accouchement. Il se résume au dosage des plaquettes du nouveau-né à la naissance (au cordon) et entre le 3^e et le 5^e jour de vie, ce qui correspond au nadir habituellement observé. Le diagnostic anténatal n'est pas indiqué compte tenu de la iatrogénicité du prélèvement pour une thrombopénie transitoire.

Bien qu'elle ne soit que rarement symptomatique, elle peut nécessiter le recours à un traitement par IgIV et transfusion plaquettaire en cas de sévérité clinique (généralement lorsque la thrombopénie est < 20 g/L). Une échographie transfontanellaire sera réalisée si le taux de plaquettes est < 20 g/L.

La thrombopénie régresse toujours en quelques semaines ou quelques mois.

L'allaitement est autorisé si la mère est traitée par cortisone, azathioprine ou hydroxychloroquine. En cas de corticothérapie, la tétée sera à décaler de 3 à 4 heures par rapport à la prise orale de prednisone si les doses sont > 50 mg/jour.

5. Surveillance maternelle du post-partum

Une surveillance plaquettaire maternelle est nécessaire, le rythme étant adapté à la profondeur de la thrombopénie. Une consultation spécialisée sera à programmer dans les 3 mois du *post-partum*. Il est important de noter que la thrombopénie ne protège pas des complications thromboemboliques et que certains profils de TI sont particulièrement à risque de thrombose. Les mesures habituelles (bas de contention, lever précoce) sont donc à appliquer quel que soit le taux de plaquettes.

Conclusion

La survenue d'une thrombopénie significative chez une patiente enceinte porteuse d'une TI n'est pas exceptionnelle mais d'évolution habituellement favorable pour la mère et le nouveau-né sous réserve d'une prise en charge adaptée. Cependant, de nombreux paramètres (histoire de la maladie, situation hématologique en cours de grossesse, problèmes obstétricaux...) peuvent complexifier la gestion de ces patientes et une concertation pluridisciplinaire est souvent nécessaire (interniste, obstétricien, anesthésiste, pédiatre). Enfin, les jours précédant l'accouchement restent la période critique et les modalités de traitement devront être anticipées si possible afin de garantir une morbidité materno-fœtale minimale.

BIBLIOGRAPHIE

- MOULIS G, PALMARO A, MONTASTRUC JL *et al.* Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*, 2014;124:3308-3315.
- KELTON JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev*, 2002;16:43-46.
- KHELLAF M, MICHEL M, SCHAEFFER A *et al.* Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*, 2005;90:829-832.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), mai 2017:1-74.
- MCCRAE KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev*, 2003;17:7-14.
- KHELLAF M, LOUSTAU V, BIERLING P *et al.* [Thrombocytopenia and pregnancy]. *Rev Médecine Interne*, 2012;33:446-452.
- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*, 2003;120:574-596.
- LO E, DEANE S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*, 2014;13:577-583.
- GERNSHEIMER T, JAMES AH, STASI R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*, 2013;121:38-47.
- LOUSTAU V, DEBOUVERIE O, CANOUI-POITRINE F *et al.* Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol*, 2014;166:929-935.
- COMONT T, MOULIS G, PARANT O *et al.* Effect of pregnancy in women with a history of primary immune thrombocytopenia considered as cured. *Eur J Intern Med*, 2017;46:e15-e16.
- KOYAMA S, TOMIMATSU T, KANAGAWA T *et al.* Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*, 2012;87:15-21.
- FUJIMURA K, HARADA Y, FUJIMOTO T *et al.* Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol*, 2002;75:426-433.
- BELKIN A, LEVY A, SHEINER E. Perinatal outcomes and complications of pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura. *J Matern Fetal Neonatal*, 2009;22:1081-1085.
- WEBERT KE, MITTAL R, SIGOUIN C *et al.* A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2003;102:4306-4311.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Gynécologie

Mini-atlas de pathologie vulvaire



C. DE BELILOVSKY
Institut Alfred Fournier, PARIS.

Ce mini-atlas très didactique a pour but d'illustrer les principales situations rencontrées en pathologie vulvaire avec une photo pour chaque cas. Il suit un ordre de gravité croissante, progressant de la vulve normale aux problèmes aigus ou récidivants, vers les problèmes chroniques avec potentiel oncogène ou révélant une pathologie sous-jacente, et se termine sur les différents cancers vulvaires.

Vulve normale et avec troubles pigmentaires



Fig. 1.



Fig. 2.

Fig. 1 : Vulve normale jeune.

La vulve comporte le pubis, les grandes lèvres, les petites lèvres, le vestibule, la zone clitoridienne et le périnée. La taille des petites lèvres est extrêmement variable. Des grains de Fordyce (glandes sébacées) sont souvent visibles dans les espaces interlabiaux. Le vestibule peut avoir des zones érythémateuses physiologiques.

Fig. 2 : Vulve normale âgée (atrophie vulvaire post-ménopausique).

Plusieurs années après la ménopause (et en l'absence de traitement hormonal), la vulve s'éclaircit, les reliefs du capuchon clitoridien et des petites lèvres diminuent (parfois atrophie complète), des glandes sébacées apparaissent et parfois des varices. Une biopsie peut être indispensable pour éliminer un lichen scléreux.



Fig. 3.



Fig. 4.

Fig. 3 : Pigmentations régulières multiples (mélanose).

Des taches marrons ou noires régulières peuvent apparaître sur le vestibule, les petites lèvres et les espaces interlabiaux. Elles peuvent être spontanées (mélanose) ou post-inflammatoires (après un accouchement, par exemple). Il est difficile de les différencier des grains de beauté et un avis dermatologique est souhaitable. Noter la présence de papilles physiologiques sur la photo.

Fig. 4 : Dépigmentation (vitiligo).

La région génitale est une zone électorale du vitiligo. Celui-ci réalise des dépigmentations en taches ou en nappes qui épargnent des intervalles de peau normalement pigmentée. Il ne modifie ni le relief vulvaire ni la texture de la peau. Il est asymptomatique. L'examen clinique doit rechercher des signes éliminant un lichen scléreux qui est parfois très blanc.

Gynécologie

Affections aiguës et/ou récidivantes



Fig. 5.



Fig. 6.



Fig. 7.



Fig. 8.



Fig. 9.



Fig. 10.

Fig. 5: Condylomes.

Les condylomes, liés aux papillomavirus, prennent des aspects cliniques variés: à type de verrues exophytiques, de lésions plus plates (papules), blanches, roses ou pigmentées, de lésions framboisées (vestibules), de larges nappes... Un examen péréal, vaginal, cervical ainsi qu'un bilan IST sont toujours indispensables.

Fig. 6: Herpès*.

La primo-infection herpétique est majoritairement asymptomatique mais peut provoquer une éruption vésiculo-pustuleuse disséminée extrêmement douloureuse. Le diagnostic de récurrence herpétique doit être attesté par un examen en crise ou une photo. Il s'agit classiquement d'une érosion polycyclique, parfois d'une fissure ou d'un bouquet de vésiculo-pustules. Seul le prélèvement virologique local affirme le diagnostic.

Fig. 7: Ulcérations aiguës non vénériennes (de Lipschütz*).

Cette ulcération, qui correspond à un aphte géant, survient le plus souvent chez de très jeunes filles (souvent vierges) dans un tableau aigu d'extrême douleur et de lésion unique ou multiple nécrotique de siège préférentiellement vestibulaire. Une fièvre ou d'autres syndromes pseudo-grippaux peuvent la précéder. Ce n'est pas une IST mais souvent la manifestation cutanée d'une primo-infection à EBV (virus Epstein-Barr), CMV (cytomégalovirus)... En parallèle du bilan IST systématique, le traitement de la douleur doit être débuté rapidement avec en particulier l'application de corticoïdes locaux.

Fig. 8: Candidose aiguë.

Elle se manifeste classiquement par un prurit, des leucorrhées abondantes et une vulvite érythémateuse (80 % des cas). À l'examen, le vestibule est rouge et l'érythème a une prédominance postérieure vers le périnée et dans les plis. Un œdème des petites lèvres est souvent présent.

Fig. 9: Candidose récidivante*.

En cas de récurrences fréquentes ou de passage à la chronicité, la candidose perd ses caractéristiques: plus de pertes, plus d'œdème, sensations de brûlures plus que de prurit, vulvite érythémateuse sèche, à prédominance postérieure avec fissures dans les plis et collerette périphérique desquamative correspondant à des pustules asséchées remplies de *Candida*.

Fig. 10: Lichénification.

La lichénification est un épaississement de la peau, conséquence du grattage. Ainsi, elle siège toujours sur les zones externes de la vulve (grandes lèvres), se manifeste par une sécheresse et une augmentation du quadrillage normal de la peau. Elle peut être primitive ou conséquence d'une dermatose prurigineuse (psoriasis, eczéma, lichens...). C'est pourquoi une biopsie peut être utile pour confirmer son origine.

* Prélèvements infectieux locaux indispensables (mycologique, bactériologique ou virologique selon les cas au moins une fois).



Fig. 11.



Fig. 12.

Fig. 11: Psoriasis*.

Le psoriasis génital peut siéger sur les zones convexes ou dans les plis. Il provoque des crises de vulvite érythémateuse prurigineuse, sans atteinte vaginale, avec parfois une desquamation blanchâtre visible. Les bords des plaques sont bien limités et plutôt de topographie antérieure, et l'atteinte du pli interfessier est fréquente. Ces caractéristiques aident à différencier le psoriasis d'une candidose mais sans être formelles, et des prélèvements mycologiques vaginaux et vulvaires répétés sont indispensables pour éliminer une candidose.

Fig. 12: Lichen plan.

Le lichen plan non érosif est assez rare. Des plaques de couleur rose-violette très prurigineuses apparaissent brutalement, souvent à la suite d'un stress, sur les grandes lèvres ou dans les plis. Elles sont légèrement surélevées (papules) et classiquement surmontées ou entourées de stries blanches. On n'observe pas d'atrophie. Des lésions cutanées disséminées (face interne du poignet caractéristique) aident au diagnostic mais une biopsie peut être nécessaire.

Affections chroniques avec potentiel oncogène ou révélant une pathologie sous-jacente

Biopsies indispensables sauf LS non à risque typique.



Fig. 13.



Fig. 14.

Fig. 13: Lichen scléreux classique.

Le lichen scléreux (LS) est la plus fréquente des dermatoses vulvaires. Il apparaît sous la forme de nappes de couleur blanche, brillante, nacréée. La texture de la peau est moins élastique (sclérosée) et des accolements (synéchies) ou atrophies peuvent apparaître rapidement sur le capuchon clitoridien, les petites lèvres, les fourchettes antérieures et postérieures (brides). Des fissures des plis sont fréquentes ainsi que des taches de pigmentation post-inflammatoire des petites lèvres. Traitement (dermocorticoïdes) et surveillance à vie sont recommandés.

Fig. 14: Leucoplasie (lichen scléreux à risque).

Certains LS agressifs d'emblée ou laissés sans traitement développent des plaques blanches épaisses (leucoplasie) (**capuchon clitoridien à droite sur la photo**). Elles doivent impérativement être biopsiées à la recherche de cellules atypiques (VIN différenciée) qui sont des lésions précancéreuses et doivent être enlevées chirurgicalement.



Fig. 15.



Fig. 16.

Fig. 15: Leucoplasie (néoplasie intra-épithéliale vulvaire [VIN] classique [HPV-induite]).

Une plaque blanche épaisse isolée (leucoplasie) peut correspondre à une lésion induite par un HPV oncogène (VIN classique) et seule une biopsie pourra l'affirmer. Les caractéristiques cliniques sont des bords surélevés, une surface irrégulière, des zones pigmentées sur les versant cutanés vulvaires. Un bilan d'extension HPV est indispensable. Traitement (imiquimod, chirurgie, laser) et surveillance à vie sont indispensables afin de prévenir une transformation cancéreuse.

Fig. 16: Leucoplasie/érythroplasie (maladie de Paget vulvaire).

La maladie de Paget vulvaire est très rare et atteint principalement les femmes âgées. Au moment du diagnostic, les plaques leucoplasiques entrecoupées de zones rouges sont souvent très extensives. Seule la biopsie peut les différencier d'une VIN clas-

Gynécologie



Fig. 17.



Fig. 18.



Fig. 19.



Fig. 20.

sique. La problématique est le développement d'un cancer sous-jacent (adénocarcinome) ou à distance. Une prise en charge spécialisée est recommandée.

Fig. 17: Ulcération (lichen scléreux à risque avec ulcération).

La présence d'une ulcération chronique sur LS doit être biopsiée à la recherche de cellules atypiques (VIN différenciée), laquelle devra être enlevée chirurgicalement pour prévenir une évolution carcinomateuse. Ces ulcérations siègent souvent aux bords de leucoplasies. Noter ici la présence d'une hémorragie sous-épithéliale sans gravité sur le capuchon clitoridien.

Fig. 18: Ulcération (herpès chronique chez une patiente HIV positive).

L'infection HIV modifie l'évolution et l'aspect clinique de l'herpès génital qui provoque souvent des ulcérations profondes chroniques, voire des lésions bourgeonnantes pseudo-tumorales. Prélèvement virologique local et parfois biopsie aident au diagnostic.

Fig. 19: Érythroplasie (lichen plan érosif).

Le lichen plan érosif provoque davantage de brûlures et de douleurs vestibulaires spontanées aux rapports que de prurit. L'examen retrouve une zone vestibulaire rouge vif érosive, cernée par des zones blanches brillantes lichénoïdes. La biopsie, souvent utile au diagnostic, doit être pratiquée sur les zones blanches. Un examen vaginal et buccal est indispensable à la recherche d'autres localisations.

Fig. 20: Érythroplasie (néoplasie intra-épithéliale vulvaire [VIN] classique [HPV-induite]).

En dehors de la forme leucoplasique, les VIN classiques peuvent être rouges mais toujours à type de lésions surélevées infiltrées (papules) et avec un bord bien palpable et une surface irrégulière. Coexistent souvent des zones leucoplasiques et pigmentées. Toute lésion HPV-induite nécessite une surveillance annuelle à vie. La lésion correspond ici à une récurrence 7 ans après une conisation sans surveillance.

Cancers vulvaires

Biopsies indispensables.



Fig. 21.



Fig. 22.

Fig. 21: Carcinome épidermoïde sur lichen scléreux.

Les carcinomes épidermoïdes vulvaires se développent dans 2/3 des cas sur des lichens scléreux. Ils réalisent des lésions tumorales typiques. Ils sont souvent précédés de lésions à risque (VIN différenciées) repérables par des zones blanches épaissies résistantes au traitement (leucoplasies) (visibles sur les zones postérieures et controlatérales à la tumeur).

Fig. 22: Carcinome épidermoïde sur néoplasie intravulvaire (VIN) classique (HPV-induite).

Les carcinomes épidermoïdes vulvaires se développent dans 1/3 des cas sur des VIN classiques HPV-induites. Ils réalisent des lésions tumorales typiques mais parfois des ulcérations chroniques infiltrées. On note ici la VIN classique érythroplasique sur laquelle se sont développées deux zones carcinomateuses : une tumorale postérieure gauche et une ulcérée nécrotique para-urétrale droite.



Fig. 23 : Mélanome.

Les mélanomes vulvaires sont rares mais graves car souvent diagnostiqués à un stade tardif. Leur diagnostic clinique est difficile car on ne retrouve quasiment jamais d'histoire de grain de beauté préexistant, les formes tumorales sont rares et les formes peu pigmentées (acro-lentigineuses) fréquentes. Ainsi, toute lésion pigmentée récente et/ou inhomogène doit être biopsiée et surveillée. Noter ici un aspect polychrome typique avec une zone noire sur le clitoris, marron sur la petite lèvre gauche, beige en para-clitoridien gauche et rosée en sous-clitoridien gauche.

Fig. 23.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

oui, je m'abonne à *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*

Médecin : 1 an : 35 € 2 ans : 60 €

Étudiant/Interne : 1 an : 25 € 2 ans : 45 €
(joindre un justificatif)

Étranger : 1 an : 45 € 2 ans : 80 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

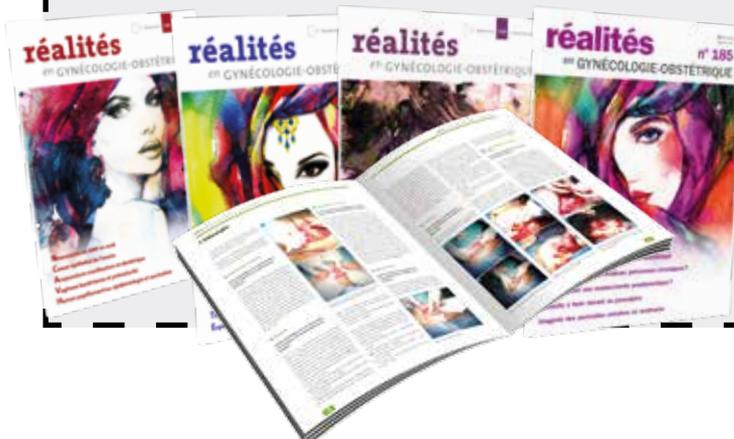
■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :



I Obstétrique

Voyage et femme enceinte

RÉSUMÉ: La grossesse nécessite conseils et mesures préventives lors d'un voyage, et des précautions spécifiques lorsque ce dernier a lieu en zone à risque. Deux visites obstétricales sont alors conseillées, une en amont et la seconde en aval.

Certaines destinations relèvent de connaissances en médecine du voyage. Dans ce cas, une consultation dans un centre spécialisé de médecine du voyage est indiquée.

Enfin, les professionnels de santé suivant les grossesses doivent être sensibilisés aux risques liés au voyage et doivent actualiser leurs connaissances dans ce domaine. Par ailleurs, des recommandations pour les voyageurs sont consultables sur le site de l'InVS.



F. GALLEY-RAULIN
Sage-femme, CH de VERDUN,
Collège National des Sages-Femmes
(CNSF).

■ Avant le départ

1. Une consultation obstétricale

La consultation obstétricale a pour but de vérifier que le voyage ne présente aucune contre-indication liée à la grossesse. Différents éléments sont donc examinés :

- l'absence d'antécédents médicaux et/ou obstétricaux contre-indiquant le voyage ;
- la gestité, la parité, le terme de la grossesse, une bonne vitalité fœtale, le statut vaccinal pour l'hépatite A et B, la rougeole, la rubéole, la varicelle, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite ;
- l'absence d'éléments pathologiques concernant la grossesse actuelle ;
- une échographie obstétricale pour l'estimation du poids fœtal et la localisation placentaire.

Concernant le voyage, le professionnel fait préciser la destination, la durée, les moyens de transport qui seront utilisés ainsi que les objectifs du voyage : vacances, travail, retour en famille... Il est également important de savoir si la patiente est accompagnée.

En fin de consultation, le professionnel valide sur le versant médico-obstétrical le départ et donne les conseils d'usage

lorsque le séjour est à moindre risque et lorsque l'avis émis est dans son domaine de compétence. Il rappelle à la patiente les signes anormaux tels que contractions utérines, spasmes abdominaux, saignements, œdèmes, maux de tête, nausées et vomissements nécessitant une consultation en urgence.

Si la destination est définie à risque, il oriente la patiente vers un centre spécialisé de médecine du voyage, en insistant sur l'importance et le bénéfice de cette consultation.

Enfin, le médecin ou la sage-femme remet une copie de l'intégralité du dossier médical (synthèse de la grossesse, compte rendu échographique, carte de groupe sanguin) ainsi qu'un livret colligeant l'ensemble des conseils donnés, prescrit une pharmacie d'appoint et programme une consultation de retour.

2. Les conseils d'usage en fonction du mode de transport

• L'avion

Les recommandations de l'Institut de veille sanitaire (InVS) préconisent un avis obstétrical, le *Royal College of*

Obstetricians & Gynaecologists déconseille le voyage en avion après 37 semaines et/ou après 32 semaines si la grossesse est gémellaire. En fait, les compagnies disposent de leur propre procédure compte tenu du risque d'accouchement ou de complications obstétricales inopinées.

En avion, les accidents thromboemboliques sont 5 à 10 fois plus fréquents que dans la population générale. La grossesse est classée à un niveau 2/3 pour les accidents thromboemboliques par le Conseil de santé international de la grossesse [1]. L'état de grossesse favorise la dilatation veineuse, la gêne au retour veineux par compression du système cave et l'hypercoagulabilité, ce qui potentialise le risque thromboembolique. Sont donc conseillés des déplacements fréquents grâce au choix d'une place côté couloir, le port de bas de contention ainsi qu'une bonne hydratation. Le risque traumatique existe en cas de turbulences, la ceinture de maintien sera posée bas sur la ceinture pelvienne.

• **La voiture**

Ce mode de transport est à utiliser avec modération, car il favorise la menace d'accouchement prématuré après le 1^{er} trimestre. Il faudra éviter les trajets longs et fréquents ainsi que les chemins difficilement carrossables. Sont conseillés des arrêts fréquents toutes les 2 heures et une bonne hydratation. Enfin, la ceinture de sécurité se positionne bas sur la ceinture pelvienne. Tout choc en voiture, même minime, doit faire l'objet d'une consultation médicale [2].

• **Le bateau de croisière**

Du fait de la difficulté d'un accès aux soins, en général, les compagnies exigent un certificat médical et refusent les femmes enceintes au-delà de la 24^e semaine pour les croisières [3].

• **Le train**

C'est le mode de transport le plus confortable pour la femme enceinte : déambulation aisée et fréquente, bonne hydratation.

■ **Les activités physiques**

Les activités physiques sont à adapter à l'état de grossesse et à son terme. Il conviendra cependant d'éviter la haute montagne au-dessus de 3 000 mètres, voire au-dessus de 2 500 mètres en fin de grossesse [4], ou la plongée sous-marine ainsi que les sports à risque de chute (ski, ski nautique, cheval...).

Il conviendra également de choisir son équipement en fonction des activités : préconiser le port de chaussures montantes si des randonnées, même de courte durée, sont prévues. En effet, l'hyperlaxité des ligaments (du fait de l'imprégnation progestative et estrogénique) et la modification de l'équilibre favorisent le risque de chute et d'entorse.

L'exposition solaire est conseillée aux heures non dangereuses, en début de matinée et fin d'après-midi. Afin d'éviter le chloasma, la femme enceinte se protégera le visage et le cou avec une protection solaire à haut coefficient et portera des vêtements protecteurs, lunettes, chapeau. En cas de fortes chaleurs, les vêtements seront amples et en fibre naturelle

■ **La sexualité**

Comme pour la population générale, le port du préservatif sera recommandé en cas de rapports sexuels inopinés afin de se protéger des infections sexuellement transmissibles (IST) et de leurs conséquences materno-fœtales.

■ **La protection vectorielle**

La protection contre les piqûres de moustiques est essentielle car elle permet de prévenir l'ensemble des maladies : paludisme, dengue, zika, chikungunya... Diverses mesures sont préconisées [5].

- Le port de vêtements longs le soir, ces derniers pouvant être imprégnés d'insecticide pulvérisé sur les parties externes

des vêtements ou par trempage (perméthrine).

- L'application de produits répulsifs sur les parties découvertes du corps. La durée de protection varie de 2 à 5 heures en fonction de la concentration du produit, de la température extérieure, de la sudation et des activités (bains, douche), il est donc nécessaire de renouveler les applications en fonction de ces éléments.

- L'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide est de mise. Elle sera évidemment sans déchirure et utilisée de façon à ce qu'aucune possibilité d'introduction soit possible pour un moustique. Ce type de moustiquaire est vendu en pharmacie avec une longévité d'action de 6 à 8 mois. Il existe aussi des kits insectifuges prêts à l'emploi.

- L'air conditionné est une sécurité supplémentaire mais insuffisante à elle seule pour garantir l'absence de danger, de même que la diffusion d'insecticide dans les pièces de vie et de sommeil.

- Les produits répulsifs recommandés : IR3535 à concentration 20 %, DEET à concentration 20, 25 et 30 % (uniquement en cas de maladies vectorielles), KBR 3 023 à 20 %.

■ **Conseils en hygiène générale et alimentaire**

L'usage de l'eau en bouteille est hautement recommandé. Elle doit être servie encapsulée. Il faudra éviter d'ingérer des aliments à risque comme les crudités, les coquillages, les glaçons, les glaces. De même, il conviendra de peler les fruits et de ne consommer que du lait pasteurisé ou bouilli. Le risque majeur de ces consommations est de contracter la diarrhée, encore appelée turista, dangereuse chez la femme enceinte et dont la première conséquence est la déshydratation sévère.

Une hygiène corporelle rigoureuse, afin de se prémunir du risque oro-fécal

I Obstétrique

mais aussi des parasitoses et bactéries qui peuvent se trouver en eau douce ou dans les sols boueux et humides, est préconisée. Il conviendra de se laver fréquemment les mains avant toute manipulation d'aliments ou passage aux toilettes et d'éviter les contacts directs avec le sol dans les zones à risque. L'usage d'un gel hydroalcoolique, constamment à disposition, est hautement préconisé (une partie infime du gel hydroalcoolique est résorbée par la peau mais lors d'un voyage en zone à risque, le rapport bénéfice/risque est en faveur de cette utilisation).

L'assistance médicale pour le voyage

Avant un voyage, la femme enceinte doit toujours s'assurer d'avoir souscrit une assurance permettant une couverture optimale de la prise en charge en cas de complications. Elle devra faire préciser à l'organisme sous quelles conditions elle est assurée. Attention, car en fonction du terme à la date du voyage, de la destination et du mode de transport envisagé, certaines assurances n'assurent plus !

L'assistance médicale accompagne la patiente dans les soins en activant un réseau de soins évalué dans le lieu de séjour. Elle facilite et organise le rapatriement.

Si la patiente voyage en Europe, elle demande au service de Sécurité sociale une carte Vitale européenne.

La consultation spécialisée en médecine du voyage

La consultation en médecine du voyage poursuit un seul but : conseiller de façon adaptée la voyageuse afin qu'elle prenne le moins de risques possible. Cette consultation s'adapte aux différents types de voyages et de voyageurs. En effet, il faudra distinguer touriste,

migrante ou professionnelle. Au cours de cette consultation sont abordés, entre autres :

- les risques encourus selon les destinations : diarrhée du voyageur, exposition solaire, baignade, mal aigu des montagnes, pathologies liées à certaines activités, IST ;
- la prophylaxie contre le paludisme : les vaccinations, la constitution de l'indispensable trousse à pharmacie et l'identification des centres de soins locaux.

Les destinations à éviter chez la femme enceinte [4] sont les pays à haut risque infectieux :

- les pays classés dans le groupe 3 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France vis-à-vis du paludisme ;
- les pays où une endémie sévit ;
- les pays dont le séjour justifie une vaccination par un vaccin vivant atténué ;
- les pays dans lesquels le système de soins est quasi inexistant ou à risque.

POINTS FORTS

- La grossesse est une situation physiologique nécessitant des précautions spécifiques lorsque la décision de voyager est prise.
- La femme enceinte est naturellement plus exposée aux risques infectieux, thromboembolique et, par conséquent, aux complications materno-fœtales liées à ces risques. Aussi, quel que soit le terme, une consultation de préparation et de validation du voyage est recommandée auprès du professionnel qui suit la grossesse.
- Lorsque la destination est identifiée à risque, la patiente doit être orientée vers un centre spécialisé en médecine du voyage.
- Les risques liés aux transports et au séjour ainsi que les conseils et précautions doivent faire l'objet d'un entretien rigoureux et méthodique, et ce quelle que soit la destination.
- Enfin, une consultation obstétricale d'aval en fonction de la destination, du mode de déplacement et de la durée du séjour est souhaitable. Elle peut se programmer au moment de la consultation de préparation du voyage.
- Conseiller une femme enceinte voyageuse nécessite une formation et une réactualisation des connaissances.

Les vaccinations

Des règles identiques à celles de la population générale sont prévues pour la femme enceinte. Et la période de la grossesse en elle-même est l'occasion pour les professionnels de revoir le statut vaccinal des patientes. Cette prévention devient essentielle, surtout si le séjour a lieu dans une zone reconnue comme à risque. Les risques du voyageur varient effectivement en fonction de la destination et de sa situation sanitaire, des conditions et de la durée du séjour. Il est donc incontournable de se préoccuper du statut vaccinal au moins 2 mois avant la date de départ.

À retenir :

- la prescription et l'administration des vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez la femme enceinte sauf celui de la fièvre jaune si le séjour est incontournable ;
- rougeole/oreillons/rubéole sont formellement contre-indiqués ;

– les vaccins inactivés ne sont pas contre-indiqués.

Enfin, si l'administration d'un vaccin doit avoir lieu du fait d'un séjour dans un pays à risque, une analyse bénéfique/risque rigoureuse doit être réalisée sur les versants maternel et fœtal, risque infectieux (sévérité de la maladie, fausse couche, transmission materno-fœtale...) et réactions vaccinales (fièvre, douleurs, transmissions materno-fœtales).

Le **tableau I** recense les différents vaccins et leurs indications chez la femme enceinte, le schéma vaccinal ainsi que les zones à risque.

La prévention du paludisme repose sur la chimioprophylaxie et la protection antivectorielle

La chimioprophylaxie débute le jour du départ, parfois 10 jours avant, et se pour-

suit en général 1 ou 3 à 4 semaines après le retour. En fonction de la destination, elle sera différente du fait de la multirésistance vis-à-vis des antipaludiques (**tableau II**).

■ Prévention des envenimations

En fonction de la destination, des consignes seront données plus précisément afin d'éviter les morsures de serpents, d'araignées ou de scorpions.

Vaccin	Composition vaccinale	Schéma vaccinal	Indication chez la femme enceinte
Fièvre jaune (seule vaccination obligatoire selon le règlement sanitaire/vaccin administré en centre agréé)	Virus vivant atténué	1 injection au moins 10 jours avant le départ Valable 10 ans	Déconseillé mais indiqué si obligation de séjour de la femme enceinte
Méningite à méningocoque A + C + Y + W (vaccin administré en centre agréé) (zone sahélienne en saison sèche ou zone épidémique)	Polyosides conjugués à une protéine	1 injection à faire au moins 10 jours avant le départ Valable 3 ans	Pas de contre-indication
Grippe (épidémie France)	Virus vivant inactivé	1 injection à faire	Indiqué chez la femme enceinte en période d'endémie en France
Encéphalite à tiques (Europe du Nord et de l'Est)	Virus inactivé	2 injections à 1 mois d'intervalle Rappel entre le 5 ^e et le 12 ^e mois, puis tous les 3 ans	Non étudié chez la femme enceinte/pas de recommandation spécifique
Encéphalite japonaise (zones rurales des pays de l'Asie du Sud et de l'Est et du sous-continent indien)	Virus inactivé	2 injections à J0 et J28, rappel à 12-24 mois	Non étudié chez la femme enceinte
Fièvre typhoïde	Polyoside capsulaire Vi	1 injection à faire au moins 15 jours avant le départ Valable 3 ans	Non étudié/exceptionnellement pratiqué
Hépatite A	Virus inactivé	1 injection 10 jours avant le départ Rappel après 6-12 mois	Possible/recommandé en zone sanitaire précaire
Hépatite B	Antigène de surface recombinant	2 injections à 1 mois d'intervalle, puis rappel 6-12 mois, possibilité de schéma vaccinal accéléré (J0J7J21) et rappel à 1 an Validité durable/vérification des antécédents	Possible/ recommandé lors des séjours fréquents dans des pays de forte prévalence
Rougeole/rubéole/oreillons			Formellement contre-indiqué
BCG			Contre-indiqué Aucun intérêt chez l'adulte
Rage	Virus inactivé	En préventif 3 injections J0, J7, J28 Validité durable	Indiqué uniquement en cas de morsure En prévention dans des conditions particulières

Tableau I : Les vaccinations (d'après [4-6]).

Obstétrique

Pays du groupe 1 : Amérique centrale, Haïti, République dominicaine, Chine, Amérique du Sud hors Amazonie	Pays du groupe 2 : Inde	Pays du groupe 3 : hautement déconseillé chez la femme enceinte	Tolérance femme enceinte
Chloroquine • À débiter le jour du départ et à poursuivre 4 semaines après • 100 mg par jour ou 300 mg 2 /semaine			Bonne tolérance
	Chloroquine + proguanil 100 mg par jour		Bonne tolérance
		Méfloquine : 250 mg/semaine à débiter 10 jours avant le départ et à poursuivre 3 semaines après le retour	• À tester avant le départ car effets secondaires tels que troubles psychiques (anxiété, confusion...) • Aucun effet malformatif relevé en prophylaxie
		Combinaison atovaquone + proguanil 250 mg/100 mg 1 comprimé par jour à débiter le jour du départ et à poursuivre 1 semaine après le retour	Selon le BEH, risque malformatif non exclu à ce jour
– Le monohydrate ou l'hyclate de doxycycline : cet antipaludéen est déconseillé lors du 1 ^{er} trimestre et contre-indiqué à partir du 2 ^e trimestre de la grossesse.			

Tableau II : Chimio prophylaxie chez la femme enceinte en fonction des pays (d'après [4-6]).

Il faudra également éviter le contact avec les animaux terrestres ou marins.

Quelques règles s'appliquent :

- porter des sandales pour aller dans l'eau ;
- porter des chaussures montantes dans les endroits à risque en promenade et taper le sol avec un bâton pour faire du bruit ;
- secouer ses vêtements et ses chaussures avant de les enfiler ;
- vérifier sa literie avant de s'y introduire ;
- éviter de toucher les animaux terrestres ou marins ; en cas de morsure ou autre, appeler le service médical d'urgence.

La trousse à pharmacie de la voyageuse

Il n'existe pas de trousse type. Celle-ci devra être adaptée à la destination [6] :

- un antalgique et antipyrétique tel que du paracétamol ;
- un anti diarrhéique, en complément des mesures alimentaires ;
- les corticoïdes et antihistaminiques peuvent être utilisés en cas d'allergie pendant la grossesse ;
- un antispasmodique (phloroglucinol), utilisé contre les douleurs abdominales ;
- un antipaludéen ;
- un antiseptique oculaire.

S'ajoute un équipement nécessaire pour les premiers soins : compresses, désinfectant cutané, matériel d'injection à usage unique, pansements, sérum physiologique, répulsifs, moustiquaire, thermomètre, pince à épiler, crème pour les brûlures, protection solaire, gel ou solution hydroalcoolique.

Au retour : la consultation obstétricale d'aval

Une consultation obstétricale du retour en fonction de la destination a pour but de s'assurer du bon déroulement du voyage, de vérifier la vitalité fœtale ainsi que l'absence de symptômes, mais aussi d'informer la patiente d'une consultation en urgence dès l'apparition d'une fièvre, d'un érythème, de maux de tête, de diarrhée, de vision trouble, d'asthénie durable... Le diagnostic de certaines maladies infectieuses doit faire l'objet d'une déclaration à l'Agence Régionale de Santé (ARS) via un imprimé téléchargeable sur internet.

Conclusion

Une étude réalisée en juin 2016 [7] met en évidence que la consultation spécialisée avant un voyage en zone à risque est primordiale ; elle permet effectivement de limiter les risques et de renforcer la sécurité du voyageur.

Une autre étude mesurant l'évaluation [8] de l'impact des conseils aux voyageurs sur les connaissances des principaux risques infectieux liés à un voyage en zone tropicale montre que la consultation spécialisée facilite l'acquisition de connaissances globales dans les différents domaines de prévention, acquisitions non exhaustives toutefois.

Un voyage chez la femme enceinte n'est jamais anodin car, d'une part le voyage comporte des risques et, d'autre part, la femme enceinte est physiologiquement fragile. Il nous faudra, en tant

que professionnels de la périnatalité, garder à l'esprit qu'un voyage dans les DOM-TOM, dans un hôtel luxueux par exemple, n'annule en aucune façon la totalité des dangers.

Une campagne de prévention en santé publique devrait systématiquement rappeler aux femmes enceintes et aux professionnels qu'elles consultent que tout voyage pendant la grossesse nécessite une information sur les risques encourus, des conseils, parfois des soins. Ces soins de prévention relèvent d'une formation avec réactualisation régulière des connaissances, ce dont obstétriciens, sages-femmes et médecins traitants n'ont pas toujours conscience. La coordination et la communication entre les professionnels de santé qui suivent la grossesse et les centres de médecine du voyage doivent être effectivement renforcées et le recours à ces centres spécialisés systématisé.

BIBLIOGRAPHIE

1. LAPOSTOLLE F, ORER P, GUYNEMER S *et al.* Accidents thromboemboliques et voyages aériens : évaluation du risque et stratégie prophylactique (Podcast). *Elsevier Masson*, extrait de la *Revue Le Praticien en anesthésie réanimation*, 2014;18:45-51.
2. BARRÉ M, WINNER N, CAROIT Y *et al.* Traumatisme au cours de la grossesse : pertinence des éléments de surveillance dans l'évaluation des suites obstétricales. *Journal de Gynécologie-Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2006;35:673-677.
3. <https://www.croisieres-exception.fr/actualites/1219-peut-on-faire-une-croisiere-enceinte>
4. CHARLIER C, CONSIGNY PH. La femme enceinte voyageuse. *La Presse Médicale*, 2015;446P1):667-674.
5. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, *BEH hors-série*, 2017.
6. BROUSSE G. Conseils aux voyageurs. *EMC-AKOS* (Traité de médecine), 2010:1-8.
7. Attitudes et pratiques des voyageurs face aux risques infectieux : enquête

auprès de 31 médecins généralistes, *Médecine et maladies infectieuses*, 2016;46:103.

8. LESTELLE G, AYMERIC S, POULIQUEN A *et al.* Évaluation de l'impact des conseils aux voyageurs sur la connaissance des principaux risques infectieux liés au voyage en zone tropicale. *Médecine et maladies infectieuses*, 2014;44:6.

POUR EN SAVOIR PLUS

- www.invs.sante.fr/BEH
- www.medecinedesvoyages.net

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Bouffées de chaleur  Transpiration excessive ⁽¹⁾

NOUVEAU
MÉDICAMENT

Fémélis® 

Extrait sec de pollens de pin, de maïs, de seigle, de dactyle et de pistil de maïs

Revenir en zone tempérée



dès les 1^{ers} signes climatiques de la ménopause.

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les symptômes liés à la ménopause. Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage. Ce médicament est indiqué chez la femme adulte.⁽¹⁾

(1) RCP / Notice / Etiquetage

Pour une information complète, se reporter aux mentions légales du produit sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Information médicale et pharmacovigilance : contact@serp.mc / +377 97 77 87 05

www.serelyspharma.com

 **Sérélys Pharma**
L'architecte de votre santé, naturellement.

(1712)_17/10/64419954/PM/002_Expire 10/2019