

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXXIII
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Le point sur les thérapies fœtales. Transfusion *in utero* : indications et résultats

B. CARBONNE ^{1, 2}, V. CASTAIGNE ², E. CYNOBER ², A. NGUYEN ²,
R. LEVY ², G. CANLORBE ², A. CORTEY ¹, A. MAILLOUX ¹,
M. LARSEN ¹, Y. BROSSARD ¹
(Paris)

Résumé

L'anémie fœtale est une pathologie rare mais dont les conséquences peuvent être particulièrement graves, à type d'anasarque fœtale, de lésions neurologiques fœtales hypoxiques et au pire de mort fœtale ou néonatale.

Les étiologies les plus fréquentes restent les allo-immunisations, en particulier anti-RhD, suivies des incompatibilités Kell et petit c. Viennent ensuite les infections virales materno-fœtales par le parvovirus B19 et le cytomégalo virus. Enfin, beaucoup plus rares, les hémorragies fœto-maternelles chroniques, certaines hémoglobinopathies fœtales telles que l'alpha-thalassémie homozygote.

La découverte d'une anémie fœtale sévère peut conduire à une transfusion fœtale intra-vasculaire en cas de terme précoce et/ou d'anasarque, à une extraction fœtale

1 - Hôpital Saint-Antoine - APHP - Centre national de référence en hématologie périnatale -
184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris

2 - Hôpital Saint-Antoine - APHP - Service de gynécologie-obstétrique - Université Pierre
et Marie Curie Paris 6 - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris

Correspondance : bruno.carbonne@sat.aphp.fr

lorsque l'âge gestationnel est avancé, compatible avec une prématurité modérée, et à une éventuelle transfusion fœtale intra-péritonéale à des âges gestationnels très précoces.

Les transfusions fœtales intra-vasculaires ont transformé le pronostic de l'anémie fœtale et sont considérées aujourd'hui comme un geste relativement sûr. Le risque de complication létale liée au geste est estimé à près de 3 %, ce qui reste important dans les cas d'anémie fœtale de survenue très précoce, nécessitant de répéter le geste transfusionnel jusqu'à 5 ou 6 fois au cours d'une même grossesse.

Le pronostic dépend également en grande partie de la précocité du diagnostic d'anémie et de son traitement. Le risque de décès et de complications neurologiques fœtales est plus élevé lorsque le diagnostic est fait au stade d'anasarque qu'en cas d'anémie isolée.

Mots clés : anémie fœtale, transfusion in utero, allo-immunisation, Doppler, parvovirus B19, hémorragie fœto-maternelle

INTRODUCTION

L'anémie fœtale est une pathologie rare mais dont les conséquences peuvent être particulièrement graves, à type d'anasarque fœtale, de lésions neurologiques fœtales hypoxiques et au pire de mort fœtale ou néonatale.

Les étiologies de l'anémie fœtale sont multiples mais les plus fréquentes restent les allo-immunisations, au premier rang desquelles l'immunisation anti-RhD, suivie des autres incompatibilités à risque fœtal (Kell et petit c notamment). Viennent ensuite les infections virales materno-fœtales telles que l'infection par le parvovirus B19 et le cytomégalovirus. Enfin, beaucoup plus rares, les hémorragies fœto-maternelles chroniques, certaines hémoglobinopathies fœtales telles que l'alpha-thalassémie homozygote. Enfin, les anémies fœtales observées dans le syndrome transfuseur-transfusé des grossesses gémeillaires monochoriales qui feront l'objet d'un autre chapitre de cet ouvrage.

La découverte d'une anémie fœtale peut conduire à plusieurs attitudes thérapeutiques en fonction de l'étiologie, de l'évolution et de l'âge gestationnel : transfusion fœtale intra-vasculaire en cas de terme précoce et/ou d'anasarque, extraction fœtale lorsque l'âge gestationnel

est avancé, compatible avec une prématurité modérée, et éventuelle transfusion fœtale intra-péritonéale à des âges gestationnels très précoces.

La transfusion fœtale intra-vasculaire a complètement transformé le pronostic de cette pathologie, permettant d'éviter de nombreux décès *in utero* ainsi que les conséquences de la grande prématurité. Le risque de complications fœtales létales liées à la réalisation du geste transfusionnel invasif reste cependant non négligeable, en particulier dans les anémies fœtales de survenue très précoce, nécessitant de répéter le geste transfusionnel jusqu'à 5 ou 6 fois au cours d'une même grossesse.

Dans les rares situations qui le permettent, telles que l'allo-immunisation anti-RhD, la prévention doit être privilégiée.

1. LES CAUSES D'ANÉMIE FŒTALE

1.1 Les allo-immunisations érythrocytaires

L'allo-immunisation anti-RhD est devenue une pathologie rare depuis la généralisation de la prévention par immunoglobulines anti-D au cours des années 70. Elle reste pourtant de très loin la première cause d'anémie fœtale, concernant environ une femme enceinte RhD négatif sur 100. On estime qu'une forme sévère de maladie hémolytique chez le fœtus ou le nouveau-né risque de se produire chez 10 % de ces patientes, soit probablement moins d'une centaine de cas par an en France [1, 2].

Les autres immunisations pouvant être fréquemment à l'origine d'une anémie fœtale sont, par ordre de fréquence décroissante, l'immunisation anti-K1 (Kell) et l'immunisation anti-c. Des allo-immunisations anti-C et anti-E sont très fréquemment associées à l'immunisation anti-D mais dans ce cas, c'est toujours la sévérité de cette dernière qui fait le pronostic de l'affection. Enfin, de très nombreuses autres immunisations peuvent provoquer des anémies fœtales mais de manière beaucoup plus rare (M, Duffy, Kidd...).

Dans tous les cas, le mécanisme est similaire : à l'occasion du passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle au cours de la grossesse ou du post-partum, le système immunitaire maternel est exposé à l'antigène érythrocytaire fœtal « étranger ». La réaction immunologique conduit à la production d'anticorps dirigés contre cet

antigène, généralement en quantité insuffisante pour provoquer un risque foetal pendant la grossesse en cours. Lors d'un nouveau contact avec l'antigène, généralement au cours des grossesses suivantes, la réactivation de l'immunisation peut aboutir à une production massive d'anticorps. Le passage des anticorps à travers la barrière placentaire peut alors être suffisamment important pour provoquer la lyse massive des hématies fœtales dès la vie intra-utérine.

La prise en charge des grossesses avec allo-immunisation érythrocytaire connue a pour but de détecter précocement l'apparition d'une anémie foetale, afin d'intervenir avant la constitution d'une anasarque. Du fait de la rareté de la maladie, les modalités de surveillance des femmes immunisées sont souvent mal connues des professionnels aujourd'hui, conduisant parfois à des retards de prise en charge. Alors que cette pathologie est accessible à un diagnostic précoce et à un traitement *in utero* efficace, la découverte de l'anémie foetale au stade d'anasarque, ou même de mort foetale, ou encore d'anémie et d'ictère grave à la naissance reste beaucoup trop fréquente.

A contrario, la surveillance doit permettre d'éviter des gestes invasifs inutiles, dans les situations qui ne présentent pas de risque immédiat pour le fœtus. Il est donc primordial de privilégier le recours à des méthodes de surveillance non invasives telles que le Doppler cérébral avec mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM) [3].

1.2 Les anémies fœtales d'origine infectieuse

1.2.1 L'infection par le parvovirus B19

L'infection materno-foetale par le parvovirus B19 survient de manière saisonnière. Après un contage, le plus souvent inaperçu auprès d'un enfant atteint, le virus peut être transmis au fœtus par voie transplacentaire. L'infection foetale provoque une atteinte centrale de l'érythropoïèse foetale et donc une anémie qui peut être profonde, responsable d'une anasarque. L'évolution spontanée se fait vers la guérison et la reprise de l'érythropoïèse lorsque la sévérité de l'anémie n'a pas été responsable d'une mort foetale *in utero*.

En l'absence de dépistage sérologique, la plupart des anémies fœtales liées à cette infection sont découvertes de manière fortuite à l'occasion d'une échographie systématique devant la constatation d'une anasarque foeto-placentaire. De manière beaucoup plus exceptionnelle, l'infection parvovirale est évoquée devant un syndrome fébrile

maternel éventuellement accompagné d'une éruption maculaire généralisée et/ou d'arthralgies, ou devant une notion de contagé.

Le pronostic fœtal est généralement considéré comme favorable après disparition de l'anasarque, qu'elle soit spontanée ou après transfusion *in utero* [4]. Néanmoins, des cas d'anomalie de développement neurologique des enfants atteints d'infection parvovirale au cours de la grossesse [5] incitent actuellement à réaliser une IRM cérébrale fœtale vers 32 SA.

1.2.2 L'infection par le CMV

La démarche est très proche de celle décrite ci-dessus, lors de la découverte d'une anasarque fœtale pouvant être d'origine virale. Cependant, le pronostic fœtal lors de la découverte d'une anasarque liée à une infection par le CMV est beaucoup moins favorable qu'avec le parvovirus B19. En effet, l'existence d'une anémie est très souvent associée à une fœtopathie à CMV dont le pronostic est beaucoup plus lié à l'atteinte cérébrale fœtale par le CMV qu'à l'existence ou la sévérité de l'anémie.

1.3 Les anémies par hémorragie fœto-maternelle chronique

Cette situation est beaucoup plus exceptionnelle que celles précédemment décrites puisque 8 cas seulement ont été publiés d'anémie fœtale par HFM traitées par des transfusions fœtales *in utero* itératives.

L'HFM peut être favorisée par un traumatisme, un geste invasif fœtal ou encore une pathologie placentaire telle qu'un choriocarcinome. Cependant, l'HFM survient le plus souvent sans facteur de risque identifiable au moment du diagnostic.

Le diagnostic peut être évoqué devant une diminution des mouvements fœtaux perçus par la patiente ou encore devant une anasarque fœtale de découverte fortuite à l'occasion d'une échographie systématique.

Le diagnostic repose sur la positivité du test de Kleihauer qui permet d'identifier la présence d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. Le résultat est exprimé en nombre d'hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles. Le volume de sang fœtal en ml peut être estimé très approximativement comme le nombre d'hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles divisé par 2. Par exemple, un test de Kleihauer à 120 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles correspond à une hémorragie de 60 ml de sang fœtal et donc à une hémorragie massive.

1.4 Les autres causes rares

Les autres causes, plus rarement rencontrées, sont les anémies fœtales par hémoglobinopathie à type d'alpha-thalassémie homozygote et les exceptionnelles pathologies de la membrane érythrocytaire qui donnent beaucoup plus habituellement des ictères néonataux sévères. À part les anémies fœtales dans le syndrome transfuseur-transfusé, en particulier après mort fœtale d'un des jumeaux qui font l'objet d'un autre chapitre spécifique.

2. DIAGNOSTIC DE L'ANÉMIE FŒTALE

Le diagnostic de l'anémie fœtale, quelle qu'en soit la cause, a été révolutionné par la mesure du PSV-ACM [3]. Néanmoins, le recours à cette mesure Doppler n'est pas systématique au cours de toute grossesse et nous présenterons donc ici les circonstances qui doivent conduire à sa réalisation. La plus courante est celle de la surveillance prospective d'une allo-immunisation érythrocytaire connue comme à risque d'anémie fœtale. Beaucoup moins courante, la découverte fortuite d'une anasarque fœtale doit conduire d'emblée à une mesure de PSV-ACM. Enfin, une diminution des mouvements fœtaux, un traumatisme abdominal ou encore une notion de contagé viral, peuvent conduire, de manière plus exceptionnelle, à la découverte d'une anémie fœtale.

2.1 Mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM)

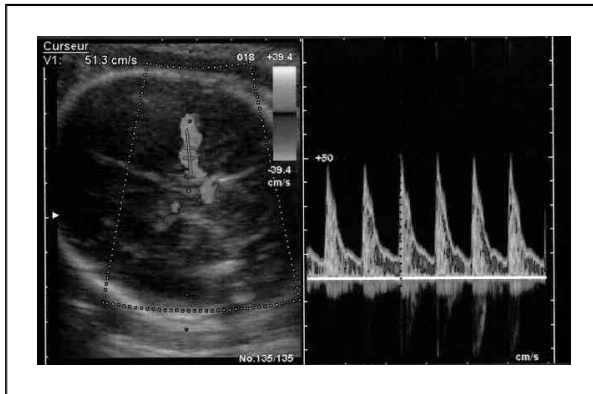
Le diagnostic de l'anémie fœtale repose aujourd'hui en premier lieu sur la mesure du PSV-ACM et toute situation à risque d'anémie fœtale devrait conduire à la réalisation de cet examen.

Après avoir testé différents sites de mesure Doppler, Mari *et al.* ont montré dès 1990 des variations de pulsatilité dans différentes artères fœtales, dont l'artère cérébrale moyenne, après transfusion intravasculaire [6, 7]. En 2000, une grande étude multicentrique a rapporté une sensibilité du PSV-ACM de 100 % pour la détection des anémies modérées et sévères, faisant de ce test non invasif l'examen de référence dans une population sélectionnée [3]. L'augmentation de

vitesse, liée principalement à la diminution de la viscosité sanguine, est très bien corrélée au taux d'hémoglobine fœtale.

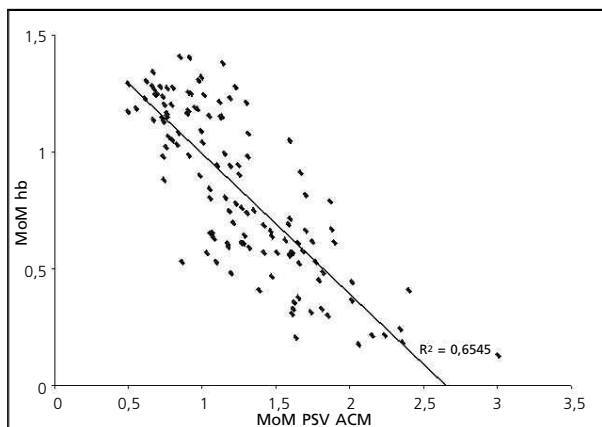
Sous réserve de conditions techniques optimales (axe du faisceau Doppler bien dans l'axe du vaisseau, absence de correction d'angle, absence de pression sur la tête fœtale, mesure au tiers proximal/tiers moyen de l'artère, mesure en dehors de mouvements fœtaux (Figure 1), cette technique permet de limiter le recours aux gestes invasifs (ponction de sang fœtal en particulier) et de retarder le moment de la première transfusion *in utero* lorsqu'elle est nécessaire.

Figure 1 - Mode de mesure du pic systolique de vitesse dans l'artère cérébrale moyenne. Axe de tir Doppler bien dans l'axe du vaisseau, mesure dans le tiers proximal/tiers moyen de l'artère, absence d'utilisation de la molette de correction d'angle, pas de pression sur la tête fœtale



À partir de près de 500 mesures réalisées au CNRHP (Centre national de référence en hémobiologie périnatale) dans le cadre du suivi de 46 femmes enceintes ayant une allo-immunisation érythrocytaire, nous avons retrouvé une corrélation hautement significative entre le taux d'hémoglobine fœtale et la valeur de PSV-ACM (R^2 0,6545 ; $p < 0,0001$) (Figure 2), ainsi qu'une valeur prédictive négative de 97,8 % [8]. La courbe ROC montre que la performance de la mesure de PSV-ACM est très bonne avec une aire sous la courbe 0,851 (IC 95 %, 0,742-0,927 ; $p < 0,0001$) pour la prédiction d'une anémie inférieure à 0,5 MoM.

Figure 2 - Corrélation entre le PSV-ACM et le taux d'hémoglobine fœtale, tous deux exprimés en MoM (R^2 0,6545 ; $p < 0,001$) [8]



2.2 Autres paramètres de surveillance dans un contexte d'allo-immunisation connue

Les autres méthodes de surveillance utilisées ont toutes des limites. Soit elles sont mal corrélées au risque réel d'anémie fœtale (titrage et dosage pondéral des anticorps), soit elles sont très peu sensibles et ne donnent l'alerte qu'à des stades tardifs, alors qu'il existe déjà une anémie sévère (signes d'anasarque à l'échographie, rythme cardiaque fœtal sinusoïdal...), soit elles nécessitent un geste invasif (amniocentèse pour indice optique du liquide amniotique à 450 nm, ponction de sang fœtal). Outre le risque de perte fœtale, les prélèvements invasifs peuvent également provoquer un passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, et ainsi favoriser une réactivation de l'allo-immunisation.

Il est donc primordial de privilégier le recours à des méthodes de surveillance non invasives, ce que permet la mesure du PSV-ACM. De plus, la surveillance pourra de nos jours être limitée aux cas pour lesquels le Rhésus fœtal D aura été confirmé par le génotypage non invasif sur sang maternel [9, 10].

La surveillance d'un fœtus à risque est basée sur la synthèse de paramètres biologiques, échographiques et vélocimétriques. Au-delà de la valeur intrinsèque de chacun de ces paramètres, l'analyse dynamique de leur évolution au cours de la grossesse est indispensable.

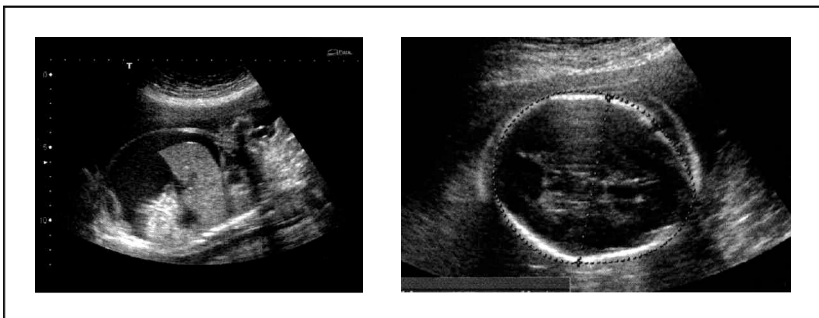
2.2.1 La concentration d'anticorps

Elle peut être évaluée par le titrage grâce au test de Coombs ou par le dosage pondéral. Le dosage pondéral des anticorps est plus précis que le seul titrage dans l'évaluation du risque d'anémie, mais il n'est possible que pour les anticorps dirigés contre les antigènes du groupe Rhésus (D, C, c, E). Il n'existe pas de dosage fiable des anticorps anti-Kell. Ni le dosage, ni le titrage ne sont corrélés de manière stricte avec l'existence d'une anémie. Néanmoins, en deçà d'un taux de 250 unités CHP/ml (1mcg/ml) d'anti-D, le risque d'anémie fœtale est pratiquement nul. Il faut être particulièrement attentif à l'évolution de ce taux au cours de la grossesse, car une réactivation brutale peut survenir à l'occasion d'un passage occulte d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. Du fait de la rapidité d'installation d'une anémie fœtale en cas de réactivation massive, une surveillance du dosage et/ou titrage maternel d'anti-D toutes les deux semaines est recommandé, même en cas d'allo-immunisation minime.

2.2.2 Les signes échographiques

Ils sont basés sur les manifestations débutantes d'anasarque fœtale : épanchement péricardique, péritonéal ou pleural, œdème sous-cutané, excès de liquide amniotique, épaissement du placenta (Figure 3). L'existence d'une anasarque franche est le signe d'une anémie déjà profonde et évoluant depuis un certain temps. C'est clairement un signe de gravité de l'anémie, exposant à un risque de mortalité périnatale plus élevé. A contrario, des anémies sévères peuvent être rencontrées en l'absence complète d'anasarque. Les techniques actuelles permettent d'identifier de manière fiable l'anémie, bien avant la constitution d'une anasarque.

Figure 3 - Anasarque fœtale généralisée. L'ascite est au premier plan. Il existe également un important œdème sous-cutané



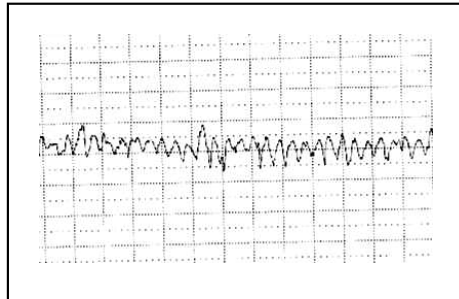
2.2.3 L'amniocentèse pour mesure de l'indice optique à 450 nm

Cette mesure, rapportée au diagramme de Liley [11], n'est plus utilisée aujourd'hui. La bilirubinémie ne donne qu'un reflet indirect du degré d'hémolyse et non de l'anémie du fœtus. Elle est encore moins fiable dans les immunisations anti-Kell dans lesquelles il existe également une atteinte centrale, non hémolytique. Enfin, la réalisation de ce geste invasif peut également être une source de réactivation franche de l'allo-immunisation.

2.2.4 L'enregistrement du RCF

Dans les situations à haut risque, les anomalies caractéristiques du RCF, comme le tracé sinusoïdal (Figure 4), sont tardives. Le RCF ne fait pas partie des examens de dépistage de l'anémie car des tracés parfaitement normaux peuvent se rencontrer en cas d'anémie profonde. De même, la diminution franche ou la disparition des mouvements fœtaux ne surviennent qu'à des stades très sévères de l'anémie fœtale.

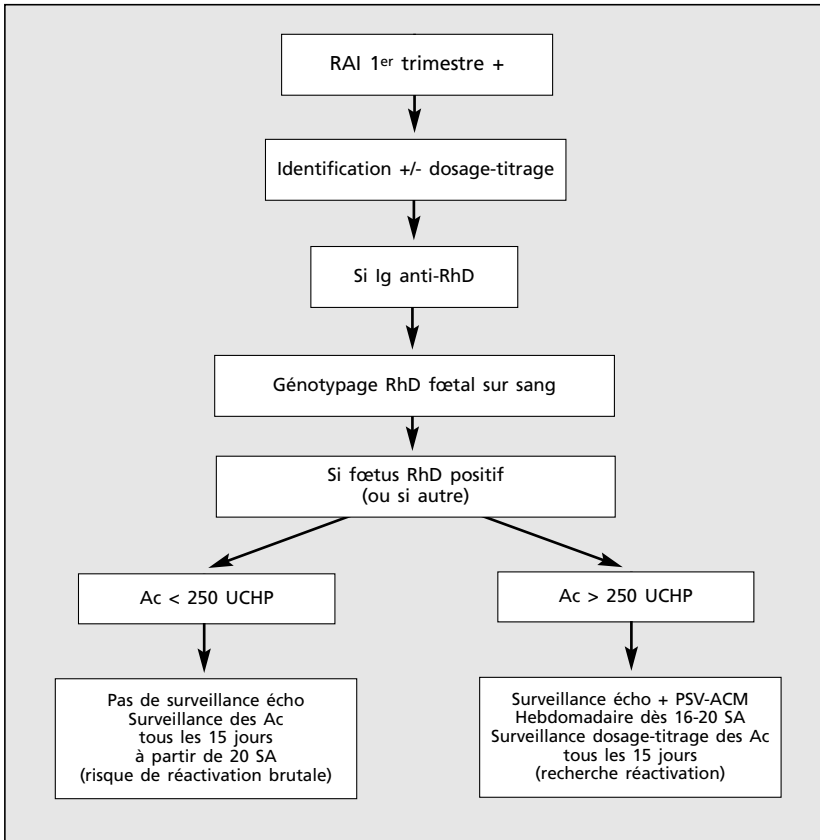
Figure 4 - Rythme cardiaque fœtal sinusoïdal avant une transfusion fœtale in utero. Le taux d'hémoglobine fœtale était de 4,5 g/dl



2.2.5 Synthèse de la surveillance des allo-immunisations

La surveillance fœtale en cas d'allo-immunisation maternelle peut être résumée selon le schéma représenté en figure 5. Néanmoins, de nombreux cas particuliers peuvent se rencontrer et cette proposition de prise en charge reste très générale. Pour toute situation spécifique et/ou à haut risque d'anémie fœtale, le CPDPN (Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal) de la région doit être contacté, soit pour prendre en charge la patiente directement, soit pour orienter vers la structure régionale ayant l'expérience de cette pathologie rare. Dans tous les cas, le CNRHP, dont l'une des missions est le conseil en matière de prise

Figure 5 - Schéma de prise en charge d'une patiente ayant une allo-immunisation anti-D



en charge des allo-immunisations, peut être contacté pour un avis concernant la conduite à tenir et pour connaître les structures régionales référentes (circulaire DHOS/DGS/N° 156 du 29 mars 2004 relative au Centre national de référence en hématologie périnatale).

2.3 Découverte fortuite d'une anasarque fœtale

La découverte à l'échographie d'une anasarque fœtale fait évoquer une multitude de diagnostics : allo-immunisation, infection materno-fœtale

virale, hémorragie fœto-maternelle, anomalie chromosomique, cardiopathie fœtale, malformation fœtale, maladie métabolique fœtale...

On note que pour une part importante des étiologies mentionnées ci-dessus, l'anasarque est liée à l'existence d'une anémie fœtale. Un des intérêts du PSV-ACM est que sa valeur diagnostique est indépendante de la cause de l'anémie car son élévation est essentiellement liée à la diminution de viscosité sanguine.

Un des premiers réflexes, devant la constatation d'une anasarque isolée échographiquement, est de réaliser une mesure de PSV-ACM. En cas d'élévation, la recherche diagnostique s'orientera de manière privilégiée vers les causes habituelles d'anémie fœtale : recherche d'agglutinines irrégulières et typage en cas de positivité, sérologies virales (parvovirus B19 et CMV), test de Kleihauer...

Surtout, la prise en charge ne devra pas attendre les résultats de l'ensemble du bilan étiologique sanguin maternel, en particulier viral, ce qui impliquerait une attente de plusieurs jours. De même, la réalisation d'une amniocentèse à but diagnostique nécessite un délai rarement inférieur à 48 h pour l'obtention des résultats et peut être considérée comme source d'un retard de prise en charge. En effet, l'existence d'une anasarque témoigne le plus souvent de la sévérité de l'anémie et donc d'un risque de mort fœtale, voire de lésions cérébrales fœtales anoxiques. Les premiers examens, notamment RAI et test de Kleihauer, peuvent être rapidement obtenus, permettant d'affirmer ou d'exclure en quelques heures une allo-immunisation ou une hémorragie fœto-maternelle. En cas de négativité, l'étiologie la plus vraisemblable est une infection virale par le parvovirus B19 ou éventuellement par le CMV. Dans ces dernières hypothèses, la quasi-certitude d'une anémie sévère en cas d'élévation du PSV-ACM au-delà de 1,5 MoM permet de réaliser dans un même temps les prélèvements ovulaires à visée diagnostique, une ponction de sang fœtal et une transfusion *in utero* après confirmation de l'anémie fœtale.

À l'inverse, en cas d'anasarque isolée sans élévation du PSV-ACM, le bilan étiologique peut être réalisé sans urgence immédiate. La mise en évidence d'une sérologie positive en IgG et IgM pour le parvovirus B19 et/ou la positivité de la PCR sur le liquide amniotique doit faire suspecter une anémie fœtale en cours de guérison spontanée, l'anasarque pouvant persister plusieurs jours à quelques semaines après normalisation du taux d'hémoglobine fœtale.

2.4 Notion de contage viral maternel (parvovirus B19 et CMV)

Cette situation rare peut être rencontrée chez une femme enceinte déjà mère d'un enfant ayant présenté une infection parvovirale cliniquement symptomatique et authentifiée par le médecin traitant ou encore la médecine scolaire. Dans ce cas, la réalisation d'une sérologie maternelle de parvovirus B19 peut permettre de rassurer en cas de positivité ancienne. En cas de contage, une surveillance régulière par échographie Doppler pour mesure du PSV-ACM doit être instaurée de manière hebdomadaire pendant plusieurs semaines.

2.5 Diminution des mouvements fœtaux

La sensation de diminution des mouvements fœtaux est un motif de consultation fréquent qui doit conduire à différentes investigations : enregistrement du rythme cardiaque fœtal, échographie pour biométrie fœtale, Doppler ombilical, évaluation de la quantité de liquide amniotique et appréciation des mouvements fœtaux. La réalisation d'un test de Kleihauer à la recherche d'une hémorragie fœto-maternelle est recommandée et la réalisation d'une mesure de PSV-ACM dans ce contexte peut également être un moyen efficace de mettre en évidence une anémie fœtale d'une autre origine.

2.6 Traumatisme abdominal

Un traumatisme abdominal doit également faire rechercher une hémorragie fœto-maternelle et donc faire réaliser un test de Kleihauer. La mesure du PSV-CM peut être un moyen rapide d'identifier l'anémie fœtale avant même obtention des résultats du test de Kleihauer en cas de symptomatologie évocatrice (diminution des mouvements fœtaux, rythme cardiaque fœtal pathologique, plat ou sinusoïdal...).

3. TRAITEMENT DE L'ANÉMIE FŒTALE : LES TRANSFUSIONS *IN UTERO*

Les premières transfusions fœtales ont été réalisées par voie intra-péritonéale avant l'avènement de l'échographie, sous repérage

radiologique du fœtus avec injection de produit de contraste, dont on imagine bien le caractère aléatoire. Les premières transfusions fœtales intra-vasculaires ont suivi les progrès de l'abord sanguin fœtal : réalisées sous fœtoscopie à la fin des années 1970 [12], elles le seront sous guidage échographique dans les années 1980 [13]. Cette simplification de l'abord sanguin fœtal et de la transfusion vasculaire *in utero* (TIU) a permis de révolutionner le pronostic des fœtus anémiques.

3.1 Transfusion fœtale intra-vasculaire

La transfusion fœtale par abord funiculaire sous guidage échographique est donc la technique de référence actuelle. Elle est techniquement faisable de manière habituelle à partir de 20 SA. À des termes plus précoces, elle devient techniquement délicate et fait parfois envisager une transfusion par voie intra-péritonéale fœtale. À l'inverse, à des termes plus avancés, la décision de provoquer la naissance peut être une alternative à la transfusion intra-vasculaire

3.1.1 Modalités de la TIU

La TIU est réalisée dans des conditions strictes d'asepsie chirurgicale. Lorsque l'âge gestationnel permet d'envisager une extraction fœtale, la réalisation du geste au bloc opératoire permet le recours immédiat à une césarienne dans les très rares cas de complication peropératoire du geste transfusionnel.

Les étapes préalables au geste technique sont fondamentales et font appel à la collaboration avec les équipes d'hémodiagnostic et de distribution des produits sanguins. Le sang devra être soigneusement sélectionné afin d'assurer la compatibilité avec le sang maternel et le sang fœtal. Il sera donc nécessairement O RhD négatif et compatible avec le phénotype sanguin maternel (Kell, Jka...). Cette stricte compatibilité est particulièrement indispensable dans les cas où des transfusions fœtales itératives sont envisagées afin d'éviter l'apparition de nouvelles immunisations maternelles qui rendraient extrêmement compliquée la sélection d'un sang compatible pour les transfusions ultérieures.

Le sang est naturellement testé pour le VIH, les hépatites virales, le CMV. Il est de plus déleucocyté, déplasmatisé et irradié. Enfin, le culot est concentré pour obtenir un hémato-crite d'environ 70 % afin de limiter au minimum le volume à transfuser.

Le premier temps consiste en une ponction de sang fœtal et l'obtention du taux d'hémoglobine fœtale par un analyseur extemporané

type Hemocue®. L'anémie ayant été confirmée, le geste de transfusion peut démarrer immédiatement.

Les quantités de sang à transfuser sont estimées à l'aide d'abaques ou de formules faisant intervenir l'âge gestationnel, le poids fœtal estimé, le taux d'hémoglobine initial, le taux d'hémoglobine recherché et l'hématocrite du sang contenu dans la poche du culot globulaire.

En pratique, le taux d'hémoglobine fœtale est contrôlé de manière répétée au cours de la TIU à l'aide d'un Hemocue® afin d'éviter une surcharge sanguine fœtale.

3.1.2 Transfusion ou exsanguino-transfusion *in utero* ?

Le recours à l'exsanguino-transfusion *in utero* (ETIU) peut paraître logique par analogie avec les gestes postnatals d'exsanguino-transfusion dans les incompatibilités sévères avec anémie profonde et/ou ictere sévère. Les avantages théoriques de l'ETIU par rapport à la TIU sont :

- 1) d'éviter une surcharge volémique liée à des volumes importants de transfusion en cas d'anémie profonde ;
- 2) d'épurer le sang fœtal des globules rouges RhD-positif persistants dont l'hémolyse va se poursuivre après une transfusion simple et qui pourrait aboutir à une récurrence plus précoce de l'anémie fœtale.

Nous avons évalué ces deux techniques en comparant deux périodes : l'une avant 2003 où des TIU simples étaient réalisées et l'autre après 2003 où nous avons réalisé systématiquement des ETIU (Figure 6). D'autres modifications dans le suivi des patientes sont intervenues à la même période, dont le recours systématique au PSV-ACM dans les indications d'intervention, ce qui explique que les deux populations ne sont pas identiques. Néanmoins, l'un des bénéfices

Figure 6 - Comparaison de l'évolution des taux d'hémoglobine fœtale entre la première et la deuxième transfusion fœtale selon la technique utilisée : transfusion simple (TIU) ou exsanguino-transfusion *in utero* (ETIU)

	TIU N = 27	ETIU N = 20	P
Hb initiale (g/dl)	6,8 +/- 1,9	5,4 +/- 2,3	< 0,05
Hb après TIU (g/dl)	14,3 +/- 1,2	13,2 +/- 1,8	NS
Délai entre les TIU	2,1 sem.	1,6 sem.	< 0,05
Delta Hb entre les TIU (g/dl)	6,5 +/- 2,5	4,8 +/- 2,0	< 0,05
Chute d'Hb par semaine	3,2 +/- 1,3 g/dl	3,1 +/- 1,2 g/dl	NS
TIU : transfusion <i>in utero</i> ; ETIU : exsanguino-transfusion <i>in utero</i> ; Hb : hémoglobine			

escomptés de l'ETIU par rapport à la TIU simple, l'allongement des délais entre deux TIU par une baisse moins rapide de l'hémoglobine fœtale, n'est absolument pas retrouvé. En effet, la chute d'hémoglobine fœtale entre la première et la deuxième transfusion est d'environ 3 g/dl par semaine, quelle que soit la technique utilisée (Figure 6).

En revanche, le recours à l'ETIU s'accompagne d'un allongement très sensible de la durée d'intervention dont on sait qu'il est associé à un risque accru de complications fœtales liées au geste. Dans une étude ancienne évaluant les risques liés aux transfusions *in utero*, Radunovic *et al.* [14] avaient montré qu'une élévation trop importante de l'hématocrite post-transfusionnelle, d'un facteur supérieur à 4 par rapport au taux initial, était associée à un risque élevé de mort fœtale *in utero*. Ainsi, c'est surtout l'augmentation trop importante de la viscosité sanguine, plus que l'augmentation de la volémie fœtale qui serait en cause dans le risque de survenue de complications.

Au total, du fait de sa simplicité et de sa rapidité, surtout en cas de conditions d'abord vasculaire fœtal difficiles, la TIU simple est la technique de référence, d'autant que les bénéfices attendus de l'ETIU ne semblent pas se confirmer.

3.1.3 Logistique de la transfusion in utero

Certains points d'organisation sont importants à considérer lors du suivi d'une femme sévèrement allo-immunisée : l'éventualité d'une anémie fœtale et du recours à une transfusion *in utero* doit toujours être prévue à l'avance. Une consultation initiale dans un centre spécialisé (habituellement CPDPN), avant tout signe d'anémie fœtale, doit être organisée afin que la patiente soit déjà connue de l'équipe (et vice-versa) en cas d'anémie. La visite permet de s'assurer que l'ensemble des examens éventuellement nécessaires en cas de transfusion est bien réuni (carte de groupe, phénotype sanguin maternel étendu, RAI, sérologies virales maternelles, consultation d'anesthésie...). Après cette prise de contact, le suivi peut parfaitement être réalisé à distance par un échographiste habitué à ce type d'examen échographique.

La surveillance du PSV-ACM doit se faire idéalement en première partie de semaine, ce qui laisse tout le temps d'organiser une TIU en période ouvrable si nécessaire. En effet, le week-end est la période la plus difficile pour se fournir en produits sanguins. La préparation du culot globulaire demande également du temps (sélection, concentration, irradiation de la poche sanguine...). Enfin, la réalisation d'une transfusion *in utero* nécessite idéalement la disponibilité d'une équipe complète et entraînée à ce type d'intervention (médecin préleveur pour la ponction de sang fœtal, médecin hémobiologiste réalisant la

transfusion, anesthésiste sur place, infirmière formée au geste...). Toutes ces compétences sont difficiles à réunir dans un contexte d'urgence et leur absence risque d'exposer à une prise en charge dégradée.

3.1.4 Risques liés à la TIU

Malgré les progrès liés aux techniques d'abord du cordon et à la qualité de l'imagerie échographique, la transfusion *in utero* reste un geste invasif non dénué de risques. Une des difficultés est de distinguer les complications liées à l'acte transfusionnel de celles liées à la gravité de la pathologie sous-jacente. Ainsi, pour un même taux d'hémoglobine fœtale, l'existence d'une anasarque est associée à un bien moins bon pronostic qu'une anémie isolée, dépistée précocement sur la seule élévation du PSV-ACM dans le cadre du suivi longitudinal d'une allo-immunisation par exemple.

Dans les séries importantes de transfusions *in utero*, le taux de pertes fœtales peut être estimé à environ 3 % par procédure [15]. Dans notre expérience, le taux de pertes fœtales liées au geste de TIU était très similaire, de 2,8 % par procédure [8]. Ce risque doit être rapporté au nombre de TIU nécessaires tout au long de la grossesse. Lorsque la survenue de l'anémie est très précoce, 4 à 5 transfusions peuvent être nécessaires au cours d'une seule grossesse, amenant le risque de complication fatale à près de 15 %.

Les complications sévères, voire la mort fœtale, peuvent être provoquées par une thrombose, une dissection ou un hématome des vaisseaux du cordon, une hémorragie au point de ponction, une hémorragie fœto-maternelle ou encore un hématome rétro-placentaire. Plus rarement, le geste peut être responsable d'un accouchement prématuré ou d'une rupture prématurée des membranes.

Le risque de complication grave doit être systématiquement envisagé, notamment lorsque la TIU est réalisée à un âge gestationnel de viabilité fœtale. Dans l'éventualité de complications survenant au cours ou au décours de l'intervention, les mesures préventives des complications de la prématurité doivent être mises en œuvre : cure de corticoïdes, réalisation de la TIU dans un centre périnatal de type 3 avant 32 SA, et réalisation du geste au bloc opératoire afin de permettre une césarienne en urgence le cas échéant.

3.2 Âge gestationnel « avancé » : TIU ou extraction fœtale ?

L'anémie fœtale est une des rares pathologies curables *in utero*. Contrairement à d'autres situations comme le retard de croissance intra-

utérin par exemple, l'extraction fœtale n'est pas la seule attitude possible, y compris à des âges gestationnels « avancés », au-delà de 32 SA. Néanmoins, passé le stade de grande prématurité, l'évaluation bénéfiques/risques doit être soigneusement pesée. Klumper *et al.* [16] ont comparé le pronostic des fœtus transfusés *in utero* uniquement avant 32 SA et ceux transfusés au-delà de 32 SA uniquement. Ils constatent que le pronostic est moins favorable pour les fœtus n'ayant pas été transfusés au-delà de 32 SA que pour ceux n'ayant été transfusés qu'après ce terme (48 % de survie contre 91 %). Le meilleur pronostic est observé pour les fœtus ayant été transfusés avant 32 SA et à nouveau au-delà de ce terme pour lesquels la survie était de 100 %. Il existe manifestement un biais lié au fait que les fœtus n'ayant été transfusés qu'avant 32 SA avaient des formes beaucoup plus sévères que les autres. Néanmoins, cette étude montre qu'en cas d'anémie fœtale traitée avec succès avant 32 SA, la meilleure prise en charge n'est certainement pas d'envisager une extraction prématurée systématique.

Dans l'expérience du CNRHP, nous réalisons des TIU de manière habituelle au-delà de 32 SA et jusqu'à 34 SA, sous réserve de conditions d'abord funiculaire favorables, ce qui nous permet d'obtenir des termes de naissance moyens de 36 + 1 j SA avec des extrêmes de 32 + 1 j à 38 + 0 j [8].

La découverte d'un fœtus en anasarque du fait d'une anémie découverte au-delà de 32 SA ne doit pas conduire à une extraction fœtale, même lorsqu'un RCF plat ou sinusoidal est constaté. La naissance d'un prématuré en anasarque, présentant un épanchement pleural et péricardique et une infiltration hydropique des tissus, représente une certitude de difficultés extrêmes de réanimation néonatale et une très haute probabilité de décès néonatal. Dans cette situation, la réalisation d'une transfusion *in utero* peut permettre de voir régresser l'anasarque avant la naissance (ce qui peut prendre 2 à 3 semaines), d'éviter une naissance prématurée et d'évaluer l'absence de conséquences cérébrales fœtales de l'anémie profonde par réalisation d'une IRM cérébrale fœtale avant la naissance.

3.3 Âge gestationnel très précoce : transfusion intra-péritonéale

À des termes inférieurs à 20 SA, la réalisation d'une transfusion fœtale intra-vasculaire est délicate et comporte des risques accrus de complications fœtales. Certains cas isolés font état de succès de TIU à des termes très précoces. Une équipe allemande a rapporté deux cas de transfusion intra-funiculaire dès 13 SA [17]. Le taux d'hémoglobine

fœtale pré-transfusionnelle permettant d'authentifier l'anémie fœtale n'avait cependant pu être obtenu que dans un des deux cas. Dans aucun des deux cas l'hémoglobine fœtale post-transfusionnelle n'avait pu être obtenue pour authentifier le succès de la TIU.

Nous avons réalisé au CNRHP 17 transfusions *in utero* intra-vasculaires entre 17 SA et 19 SA + 6 jours chez 13 patientes ayant des signes écho-Doppler d'anémie fœtale très précoce. Nous avons eu à déplorer une mort fœtale consécutive à un geste de TIU [18]. Le taux de pertes fœtales apparent d'environ 5 % par procédure sur cette très courte série paraît peu différent des 3 % observés à des termes plus avancés mais les difficultés techniques fréquemment rencontrées et la tolérance fœtale généralement médiocre au cours de la transfusion laisse présager de taux de pertes plus élevés sur de plus grands effectifs.

Une des alternatives à l'abord vasculaire dans les termes très précoces pourrait être la transfusion par voie intra-péritonéale fœtale. Plusieurs équipes ont eu recours à cette voie et ont fait état de succès à des termes de 14 à 18 SA [19-21]. Malheureusement, l'abord intra-péritonéal ne permet pas de mesurer le taux d'hémoglobine fœtale, ni avant ni après la transfusion, et le succès ne peut donc être apprécié que sur des signes indirects et parfois subjectifs. Toutes les transfusions intra-péritonéales décrites ont été suivies de transfusions intra-vasculaires dès que l'âge gestationnel le permettait et il n'est pas possible d'affirmer que c'est la transfusion péritonéale et non l'évolution naturelle du cas qui a permis la survie fœtale jusqu'à la transfusion intra-vasculaire.

4. PRONOSTIC À LONG TERME DE L'ANÉMIE FŒTALE

Le pronostic d'une allo-immunisation avec anémie fœtale profonde est généralement considéré comme bon lorsque la tolérance fœtale a été bonne lors du geste de TIU, et que l'on observe la régression des symptômes d'anasarque. Les séries prospectives de suivi des enfants nés après TIU rapportent un développement cérébral normal dans 90 à 98 % des cas, ce qui signifie qu'un développement anormal peut être retrouvé chez un enfant sur 10 dans les publications les plus défavorables. Quelques rares cas de lésions cérébrales fœtales, probablement anoxiques, ont été rapportés [22]. Dans les cas que nous avons observés, il existait à chaque fois une situation d'anémie profonde avec anasarque, associé à un retard de prise en charge.

Malgré une prise en charge par transfusion *in utero* efficace, avec régression complète des signes d'anasarque, nous avons vu apparaître une dilatation ventriculaire sévère, avec signes de porencéphalie secondaire. Pour cette raison, nous proposons actuellement un suivi neuro-échographique régulier en cas d'anémie fœtale profonde, traitée par transfusion *in utero*. Cette surveillance est actuellement complétée par la réalisation systématique d'une IRM cérébrale fœtale vers 32 SA (ou plus selon l'âge gestationnel au moment de la découverte de l'anémie).

CONCLUSION

La transfusion fœtale *in utero* est l'une des rares situations de médecine fœtale régulièrement efficace, permettant la survie sans séquelles d'enfants dont le pronostic spontané aurait été catastrophique.

La gravité de la pathologie sous-jacente et le risque de complications iatrogènes restent néanmoins loin d'être négligeables et incitent à une identification et à une prise en charge les plus précoces possible de ces situations.

Bibliographie

- [1] Branger B, Winer N. Epidémiologie de l'allo-immunisation antiD pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35(1):1S87-1S92.
- [2] CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœtomaternelle. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:1S131-5.
- [3] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
- [4] Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, Hansmann M, Eis-Hübinger AM, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops. *BJOG* 2002;109:1232-4.
- [5] Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007;109:42-7.
- [6] Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400-5.
- [7] Mari G, Moise KJ Jr, Deter RL, Carpenter RJ Jr. Flow velocity waveforms of the umbilical and cerebral arteries before and after intravascular transfusion. *Obstet Gynecol* 1990;75:584-9.
- [8] Carbonne B, Castaigne-Meary V, Cynober E, Tesnière V, Soulié JC, Larsen M, Méraud B, Ansquer Y, Cortey A, Brossard Y. Intérêt pratique du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des allo-immunisations sévères. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37:163-9.
- [9] Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C, Cartron JP, Colin Y, Brossard Y. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004;8:23-31.
- [10] Carbonne B, Cortey A, Rouillac-Le Sciellour C, Brossard Y. Génotypage RhD fœtal non-invasif sur sang maternel : vers une utilisation chez toutes les femmes enceintes RhD négatif ? *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:200-3.
- [11] Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-70.
- [12] Rodeck CH, Campbell S. Sampling pure fetal blood by fetoscopy in second trimester of pregnancy. *Br Med J* 1978;2:728-30.
- [13] Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:985-7.
- [14] Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U, Berkowitz RL. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol* 1992;79:390-3.
- [15] Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, Kanhai HH. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:171-7.
- [16] Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Eilers PH, Kanhai HH. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:91-6.
- [17] Kempe A, Rösing B, Berg C, Kamil D, Heep A, Gembruch U, Geipel A. First-trimester treatment of fetal anemia secondary to parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:226-8.
- [18] Canlorbe G. Transfusions fœtales in utero avant 20 SA. A propos de 12 cas. Mémoire pour le Diplôme Inter-Universitaire de Médecine Fœtale. Sous la direction d'Evelyne Cynober et Bruno Carbonne. Paris V, 2009.
- [19] Gallot D, Boiret N, Vanlieferinghen P, Laurichesse H, Micorek JC, Berger M, Lemery D. The peritoneal route as a safe pathway for early in utero therapies: illustration by a 12-year follow-up after conservative management of severe Rhesus allo-immunization. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:170-3.

[20] Howe DT, Michailidis GD Intra-peritoneal transfusion in severe, early-onset Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2007 Oct; 110(4):880-4.

[21] Fox C, Martin W, Somerset DA, Thompson PJ, Kilby MD. Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of severe red cell

alloimmunization prior to fetal intravascular transfusion. *Fetal Diagn Ther* 2008;23:159-63.

[22] Carbonne B, Nguyen A, Cynober E, Castaigne V, Cortey A, Brossard Y. Prenatal diagnosis of anoxic cerebral lesions caused by profound fetal anemia secondary to maternal red blood cell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2008;112:442-4.