

*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. Hernie de coupole diaphragmatique : moyen diagnostique, thérapeutique *in utero* et après l'accouchement

A. BENACHI ¹, P. DE LAGAUSIE ², L. STORME ³ *
(Paris, Marseille, Lille)

Résumé

L'évaluation prénatale du pronostic postnatal des enfants porteurs de hernie de coupole diaphragmatique (HCD) s'est améliorée au cours des 5 dernières années. Bien que les facteurs pronostiques utilisés ne fassent pas l'unanimité, il semble important que toutes les équipes utilisent les mêmes mesures afin de pouvoir comparer et améliorer nos pratiques. L'évaluation du pronostic se fera à l'aide du Lung over Head Ratio (LHR) entre 22 et 28 SA ou le LHR observé/attendu (LHRo/a) quels que soient le terme, (dont la mesure répond à des critères stricts), la position du foie et la mesure du volume

* Centre de référence maladies rares : Hernie de coupole diaphragmatique

1 - Site de Paris - Département universitaire Bécclère-Bicêtre - Hôpital Antoine Bécclère - AP-HP - Université Paris 11 - 157 rue de la Porte de Trivaux - 92141 Clamart

2 - Site de Marseille - CHU de Marseille - 47 boulevard Baille - 13005 Marseille

3 - Site de Lille - CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - 2 Avenue Oscar Lambret - 59000 Lille

Correspondance : Alexandra Benachi - Hôpital Antoine Bécclère - Service de gynécologie-obstétrique - 157 rue de la Porte de Trivaux - 92141 Clamart

E-mail : alexandra.benachi@abc.aphp.fr

pulmonaire à l'IRM. Ces facteurs permettent de définir un groupe de fœtus porteurs de HCD de mauvais pronostic. Lorsque le LHR est < 1 ou le LHRo/a < 25 % et le foie dans le thorax, les chances de survie en période néonatale sont de moins de 25 %. Un traitement in utero peut être proposé. Un ballonnet est placé, entre 26 et 28 SA, par voie endoscopique dans la trachée fœtale sous les cordes vocales. Ce ballonnet est retiré vers 34 SA. Les premiers résultats montrent que le taux de survie de ces enfants passe de moins de 25 % à environ 49 % de survie. Cette technique est encore en cours d'évaluation et un essai randomisé est en cours.

Mots clés : hernie de coupole diaphragmatique, LHR, pronostic, chirurgie in utero

La hernie de coupole diaphragmatique (HCD) touche environ un enfant né vivant sur 3 000 [1]. Un défaut très précoce de fermeture du diaphragme est responsable d'une altération du développement et de la physiologie pulmonaire. Au cours de la vie fœtale, le poumon en développement est rempli de liquide. Ce liquide, produit par l'épithélium pulmonaire, joue un rôle crucial dans le développement de l'organe. La rétention de liquide dans les futurs espaces aériens est nécessaire au maintien du poumon dans un état d'expansion indispensable à sa croissance et sa maturation. Toute modification de cet équilibre altère le développement pulmonaire et rend précaire, à la naissance, l'adaptation à la vie extra-utérine. Les enfants porteurs de HCD ont des poumons hypoplasiques qui présentent un développement vasculaire anormal associé à une hypertension artérielle pulmonaire secondaire. Il existe une grande disparité clinique de cette pathologie : 40 % des HCD sont associées à d'autres malformations et/ou à des anomalies chromosomiques, et parmi les HCD isolées, certaines sont très graves et aboutissent à un décès de l'enfant dans les premières heures de vie alors que d'autres sont compatibles avec une vie normale après un traitement chirurgical [2]. Le taux de mortalité associé à la présence d'une HCD est encore élevé aujourd'hui (40 %) en dépit des progrès de la médecine pré et postnatale. Il est la raison d'être de la chirurgie *in utero*. Le but de cette chirurgie est de tenter de modifier l'histoire naturelle de cette pathologie pour en prévenir les conséquences désastreuses sur le développement pulmonaire. Dans les cinq dernières années, la prise en charge des fœtus porteurs de HCD a bénéficié des progrès de l'échographie et des techniques d'endoscopie.

MOYENS DIAGNOSTIQUES ET ÉVALUATION DU PRONOSTIC

La prise en charge d'un fœtus atteint d'une malformation *in utero* dépend essentiellement du pronostic de l'anomalie. Les médecins responsables doivent pouvoir expliquer aux parents les risques et les conséquences d'une pathologie afin de les aider à prendre une décision pour le devenir de leur enfant. Lors de la mise en évidence d'une HCD chez un fœtus, il faut vérifier le caractère isolé ou non de cette malformation. Une échographie doit être réalisée à la recherche d'autres anomalies associées. Un caryotype est réalisé de préférence sur liquide amniotique (la trétrasomie 12p ne s'exprimant pas dans les lymphocytes). S'il existe une malformation associée ou une anomalie du caryotype, le pronostic est le plus souvent sombre et une interruption de grossesse peut être discutée avec le couple.

Lorsque la HCD est isolée, une évaluation, la plus précise possible, du pronostic est nécessaire. À ce jour, aucun facteur pronostique ayant une valeur prédictive positive de 100 % n'a été identifié. Jusqu'à il y a quelques années le pronostic de ces enfants était difficile à définir et une association de facteurs permettait de classer les fœtus en 3 groupes, ceux de bon pronostic, pour lesquels la survie était probable, ceux pour lesquels le pronostic n'était pas bon, et qui décédaient pour la plupart d'entre eux. Entre les deux le pronostic était d'environ 50-60 % de survie. Mais la valeur prédictive positive des facteurs pronostiques utilisés (volume et le contenu de la HCD, le retentissement sur les poumons et le retentissement sur le cœur et le médiastin) n'était pas satisfaisante.

Récemment l'utilisation d'une association de facteurs dont le Lung over Head Ratio (LHR) a permis d'améliorer l'évaluation prénatale du pronostic néonatal.

Il est maintenant possible de déterminer précisément le volume du poumon, que ce soit par échographie ou par IRM. Il est cependant toujours impossible de définir, en routine, quels fœtus développeront une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en période néonatale. Certains fœtus dont les poumons auront été estimés petits présenteront une petite HTAP alors que d'autres pour lesquels le volume pulmonaire était censé être correct décéderont rapidement d'HTAP sévère. Dans le discours aux couples, même si l'évaluation du pronostic est maintenant plus précise, il faut rester prudent.

Certains néonatalogistes et chirurgiens pédiatres restent sceptiques quant à l'intérêt et la qualité de l'évaluation prénatale. Cependant, il est nécessaire d'arriver à donner un pronostic le plus précis possible. Cela permet en prénatal de diminuer le nombre d'interruptions médicales de grossesse (IMG) en définissant les cas de pronostic bon et intermédiaire. L'IMG peut être discutée pour les cas dont les chances de survie sont évaluées comme étant inférieures à 15-20 % mais cette indication est débattue. Évaluer un mauvais pronostic permet également aux couples qui ne souhaitent pas interrompre une grossesse d'envisager et de se préparer à un accompagnement postnatal. De plus l'utilisation par les différentes équipes des mêmes facteurs pronostiques devrait permettre de comparer les prises en charges postnatales.

Les différents éléments intervenant dans l'élaboration du pronostic des HCD isolées sont actuellement : le LHR, la position du foie, la mesure du volume pulmonaire à l'IRM.

La méthode la plus utilisée à ce jour en échographie 2D est une évaluation indirecte du volume pulmonaire. Il s'agit de la mesure du LHR ou « Lung-over-Head Ratio », qui est le rapport de la surface pulmonaire sur le périmètre crânien. Cette méthode a d'abord été décrite par Metkus *et al.* en 1996 et consistait en la mesure de la surface pulmonaire controlatérale à la HCD sur une coupe 4-cavités du cœur et à diviser cette surface par le périmètre crânien (Figure 1) [3]. Cette mesure permet de corriger l'effet de l'âge gestationnel sur la taille des poumons. Une série d'études a examiné l'apport du LHR dans la

Figure 1 - Mesure du Lung-over-Head Ratio (LHR). Sur une coupe 4 cavités, mesure de la plus grande longueur (L1) multipliée par la plus grande largeur (L2) et rapportée au périmètre céphalique (PC) ($L1 \times L2/PC$)



prédiction de la survie postnatale et a rapporté des résultats contradictoires probablement dus aux petits nombres de cas examinés dans chaque étude ainsi qu'à des erreurs méthodologiques dans l'utilisation du LHR [4-10].

Récemment, une série d'études a permis la validation du LHR comme marqueur pronostique dans la prédiction prénatale de la survie ainsi que de la morbidité postnatale à court terme de fœtus atteint de HCD. Dans une première étude multicentrique qui concernait 10 centres de niveaux III entre 1995 et 2004, 184 fœtus avec HCD gauches isolées ont été examinés entre 22-28 semaines de grossesse, et la prise en charge était uniquement postnatale. La mesure du LHR a été pratiquée comme décrite par Metkus *et al.* Une analyse multivariée a été menée pour déterminer l'effet sur la survie postnatale du LHR, de la position du foie en intrathoracique, de l'année de prise en charge, de l'âge gestationnel à l'accouchement ainsi que du centre où la prise en charge a eu lieu. Il a été montré que le LHR et la position intrathoracique du foie étaient les seuls marqueurs prédictifs de la survie postnatale [11]. La mesure du LHR n'a pas été validée pour les HCD droites. Pour un LHR donné et le foie dans le thorax les taux de survie sont respectivement : $LHR < 1 < 15\%$, LHR entre 1 et 1,3, environ 65 %, LHR entre 1,4 et 1,6, environ 80 %. En revanche, lorsque le foie n'est pas ascensionné, le taux de survie globale est de 75 % mais on ne peut pas stratifier le pronostic en fonction du LHR.

Dans un deuxième temps, il a été montré que le LHR était dépendant de l'âge gestationnel auquel il a été mesuré et par conséquent le LHR observé/attendu (o/a) a été introduit, ce qui a permis d'obtenir une méthode d'évaluation de la surface pulmonaire qui était indépendante de l'âge gestationnel à la mesure. Dans une série de 650 fœtus normaux et 354 fœtus avec HCD isolées, le LHR a été mesuré et le LHR o/a a été calculé. Il a été montré que le LHR augmentait avec l'âge gestationnel chez les fœtus normaux et chez les fœtus avec HCD, alors que le LHR o/a était indépendant de l'âge gestationnel dans les 2 groupes. Une analyse multivariée a démontré que le LHR o/a, le côté de la HCD ainsi que l'âge gestationnel à la naissance étaient prédictifs de la survie en postnatal [12]. Pour un LHR o/a $< 15\%$, le taux de survie est quasi nul, LHR o/a entre 15 et 25 %, $< 20\%$, LHR o/a entre 26 et 45 %, environ 65 % et $> 45\%$, environ 90 %.

La position du foie est également utilisée comme facteur pronostique mais reste plus difficile à évaluer avec précision que la mesure du LHR. En effet, le foie peut être ascensionné à différents degrés allant de la simple ascension d'une partie du lobe gauche à une luxation de

la majeure partie du foie dans le thorax. À l'échographie, nous définissons actuellement le foie comme ascensionné si celui-ci est clairement vu dans le thorax. Nous sommes tout à fait conscient du manque de précision de cette mesure. Cannie *et al.* ont très récemment publié une mesure permettant d'évaluer l'ascension du foie en IRM qui semble être prometteuse et devrait se généraliser [13].

Le terme de découverte de la HCD est considéré par certains comme un facteur pronostique. Cependant, les performances croissantes des échographes et des échographistes permettent de mettre en évidence une HCD de plus en plus tôt au cours de la gestation. Ce marqueur doit être réévalué. Cependant il est logique de penser que plus les viscères sont présents tôt dans le thorax et plus la compression pulmonaire sera précoce et sévère. Par ailleurs, il est fréquent qu'une HCD soit découverte au 3^e trimestre de la grossesse alors que l'échographie a été réalisée au 2^e trimestre par le même échographiste que celle du 3^e trimestre. Dans la plupart de ces cas, les anses grêles sont seules ascensionnées dans le thorax et l'estomac est intra-abdominal. Ces HCD sont de bon pronostic, mais il est impossible de savoir si la HCD n'a pas été diagnostiquée plus tôt parce que les viscères n'étaient pas ascensionnés ou parce qu'elle n'a pas été vue. Quand seul l'intestin est dans le thorax, il est difficile à voir à ce terme et le cœur est parfois très peu dévié.

La morbidité des enfants porteurs de HCD est encore importante. La plupart des enfants subiront un séjour en réanimation puis en pédiatrie, qui peut parfois durer plusieurs mois. Les reflux gastro-œsophagiens et les troubles de l'oralité sont fréquents. L'évaluation de la mortalité néonatale est primordiale, mais il est également nécessaire de trouver des facteurs prédictifs de morbidité. Le LHR o/a ainsi que la position intrathoracique du foie ont été évalués comme facteurs prédictifs de la morbidité à court terme. Lors d'une étude multicentrique [14], 100 fœtus atteints d'une HCD isolée et vivants au moment de la sortie de l'hôpital ont été étudiés. Le LHR o/a et la position du foie en intrathoracique évalués en prénatal ont été corrélés à des indicateurs de morbidité durant la période postnatale. Il a été démontré que l'utilisation d'un matériel prothétique lors de la réparation du diaphragme était corrélée à la mesure prénatale du LHR o/a ainsi qu'à la position intrathoracique du foie. Ainsi, quand le LHR o/a est $\leq 25\%$, une réparation primaire du diaphragme en postnatale n'a lieu que dans 25 % des cas alors qu'elle a lieu dans presque 92 % des cas quand le LHR o/a est $> 45\%$. Le LHR o/a était également un marqueur prédictif de la durée de la ventilation assistée en postnatal, du besoin en O₂ à 28 jours de vie ainsi que l'âge de l'alimentation

entérale totale. Les futurs parents n'attendent pas seulement un diagnostic mais un pronostic en termes de mortalité mais aussi de morbidité.

Il est maintenant possible d'évaluer le poumon en trois dimensions (3D). Plusieurs normogrammes de volumes pulmonaires fœtaux ont été publiés utilisant les acquisitions multiplanaires ou rotationnelles [15, 16]. Pour certains, les techniques d'échographie 2D et 3D sont, dans cette indication, interchangeable [17]. En revanche, il a été montré que le volume pulmonaire déterminé par l'échographie 3D est corrélé au pronostic néonatal de fœtus porteurs de HCD [18, 19]. Cependant, la valeur prédictive de la mesure du poumon controlatéral à l'échographie 3D ne semble pas supérieure à celle de la mesure du LHR o/a [20]. En pratique, la mesure du volume pulmonaire à l'échographie nécessite une expertise dans le maniement de l'échographie 3D que ne demande pas la mesure du LHR qui est une mesure en 2D. Nous recommandons l'utilisation du LHR en pratique courante plutôt que la mesure en 3D.

Le poumon fœtal, la trachée et l'arbre trachéal sont principalement remplis d'eau et montrent un signal élevé en IRM avec une séquence pondérée T2 par comparaison avec les structures avoisinantes, ce qui permet une évaluation morphologique mais aussi volumétrique. L'IRM fœtale ne présente pas les mêmes contraintes techniques que l'échographie. Les mesures du volume pulmonaire peuvent être réalisées chez les patientes présentant un surpoids et en cas d'oligoamnios. De plus, la mesure des deux poumons, controlatéral et ipsilatéral à la HCD, peut être obtenue et être mesurée de façon précise, ce qui n'est pas le cas pour la mesure du poumon ipsilatéral en échographie 3D ou 2D.

La mesure du volume pulmonaire à l'IRM est maintenant passée en pratique courante [21, 22]. Comme pour la mesure du LHR o/a, on note une diminution importante de la survie dans le groupe d'enfants dont le volume o/a à l'IRM est $< 25\%$.

Jani *et al.* ont comparé échographie 3D et IRM et ont montré qu'il existe une bonne corrélation entre les 2 techniques de mesure du volume pulmonaire en ce qui concerne le poumon controlatéral à la hernie, mais pas pour le poumon ipsilatéral. Pour le poumon ipsilatéral, dans environ 40 % des cas, le poumon n'était pas visualisé à l'échographie alors que dans 100 % il l'était à l'IRM. Les variabilités inter et intra-observateur étaient meilleures pour la mesure de volume pulmonaire par IRM que par échographie 3D [23]. Une étude multicentrique et rétrospective récente a comparé la valeur prédictive de la mesure du volume pulmonaire à l'IRM par rapport au LHR o/a

chez 76 fœtus porteurs d'une HCD isolée. Les auteurs ont mis en évidence une tendance à une meilleure prédiction basée sur l'IRM par rapport au LHR o/a [24]. Des études prospectives et plus larges sont actuellement en cours pour valider ces données. Idéalement la mesure pourrait être faite à partir de 22 SA mais sous réserve d'une sédation fœtale. En pratique on choisira vers 24-26 SA avant une éventuelle pose de ballonnet et vers 30-32 SA. Il est possible que l'évolution des mesures du volume pulmonaire entre les deux termes soit également un facteur pronostique.

La recherche de nouveaux facteurs pronostiques continue. On l'a vu, il n'existe pas à ce jour de facteurs prédictifs d'HTAP. Une amélioration de la prédiction prénatale de la survie postnatale des fœtus avec HCD pourrait être apportée par l'évaluation Doppler de la vascularisation pulmonaire. Une étude menée chez 21 fœtus avec HCD (23-33 SA), utilisant le Doppler 3D afin de mesurer des index de vascularisation pulmonaire, a rapporté que ces index étaient significativement plus bas chez les enfants décédés en postnatal par rapport à ceux qui ont survécu avec une sensibilité de 100 % et un taux de faux positifs de 0 %. Cependant ces mesures ne sont pas réalisables en routine et restent, pour l'instant, du domaine de la recherche [25]. Dans une autre étude, la résistance artérielle pulmonaire avant et 10 minutes après hyperoxygénation maternelle a été évaluée chez 10 fœtus avec HCD à 30-36 SA. L'hyperoxygénation maternelle a entraîné une chute de plus que 20 % de la résistance artérielle chez les 6 enfants ayant survécu alors qu'une chute de résistance de moins de 20 % a été observée dans 4 cas, dont 2 sont décédés et 2 ont survécu [26]. Ces tests sont prometteurs, mais les résultats doivent être validés par d'autres études.

Jusqu'à ce jour, les courbes normatives de volume pulmonaire fœtal étaient basées sur le calcul de l'âge gestationnel et excluaient les grossesses multiples et les fœtus en dessous du 5^e ou au-dessus du 95^e percentile [27, 28]. Plusieurs marqueurs biométriques ont été proposés comme alternative à l'âge gestationnel pour pouvoir calculer le volume pulmonaire relatif. Cannie *et al.* (en IRM) [29, 30] et Ruano *et al.* (en échographie) [31] ont récemment introduit le volume du corps fœtal ou le poids fœtal comme marqueur biométrique dans un algorithme pour permettre le calcul du volume pulmonaire relatif. L'idée est de prendre en compte la biométrie fœtale dans le calcul du volume pulmonaire, ce qui permettrait d'améliorer la prédiction de la survie chez les fœtus avec HCD.

L'évaluation non invasive de la microstructure pulmonaire en IRM reste encore peu étudiée. Cannie *et al.* ont mené des études sur

l'intensité ainsi que sur le coefficient de diffusion du tissu pulmonaire dans le but de prédire la maturation pulmonaire, mais également des paramètres plus fonctionnels en postnatal. Les résultats sont prometteurs, cependant ces études sont encore limitées en nombre et contiennent des limites méthodologiques qui doivent être résolues avant une implantation large de leur utilisation.

Au total, nous proposons que l'évaluation prénatale des fœtus porteurs de HCD soit systématisée. Une fois le diagnostic de HCD isolée porté (pas d'anomalie du caryotype, pas d'anomalie associée), les informations suivantes doivent être recherchées :

- *mesure du LHR entre 22 et 28 SA pour les HCD gauches, et/ou mesure du LHR o/a à partir de 22 SA et jusqu'à terme, pour les HCD gauches et droites. Il doit être mesuré de façon stricte en mesurant sur le plan de la coupe des quatre cavités cardiaques les deux plus grands axes perpendiculaires (L1 et L2) du poumon. Le LHR est obtenu par la formule $L1 \times L2 / \text{périmètre céphalique}$,*
- *position du foie,*
- *mesure du volume pulmonaire en IRM à 24-26 et 30-32 SA.*

LA CHIRURGIE IN UTERO

En 1980 dans un travail pionnier, Harrison crée une hypoplasie pulmonaire chez un fœtus de mouton en gonflant un ballon dans le thorax. En dégonflant le ballon progressivement, il démontre que l'hypoplasie est réversible. Une HCD est alors créée selon le modèle de Lorimier et réparée par un « patch » de silastic. Cette intervention est la première description de chirurgie *in utero* pour le traitement de la HCD. Après une longue évaluation de leur technique chez l'animal, l'équipe de Harrison a réalisé en 1990 la première intervention de chirurgie *in utero* chez l'homme [32]. Celle-ci est réalisée à utérus ouvert c'est-à-dire qu'elle comporte une large incision sur l'utérus à distance du placenta. Le fœtus est monitoré et extrait en partie afin d'être opéré. Il est ensuite réintégré et l'utérus suturé après restitution du liquide amniotique. La morbidité maternelle est bien sûr non négligeable ; elle est essentiellement liée à la menace d'accouchement prématuré, qui touche toutes les patientes, et à son traitement. Rapidement, cette technique ne va concerner que les fœtus dont le foie n'est pas ascensionné. En effet lors de la réduction du foie, le ductus venosus, fonctionnel *in utero*, se trouve plicaturé, ce qui inhibe le flux sanguin

dans la veine ombilicale et entraîne le décès du fœtus. Nous savons actuellement que ces fœtus sont ceux qui présentent le meilleur pronostic. En 1997, Harrison et son équipe publient les résultats d'une étude prospective randomisée sur l'intérêt de cette méthode dans les cas de HCD sans ascension du foie. Il n'y a pas de différence en termes de survie, de durée d'hospitalisation et de besoin d'AREC entre les enfants traités avant ou après la naissance. Cette technique est abandonnée en 1997 [33].

Au cours de la vie fœtale, le poumon en développement est rempli de liquide. Ce liquide, produit par l'épithélium pulmonaire, joue un rôle crucial dans le développement de l'organe. La rétention de liquide dans les futurs espaces aériens est nécessaire au maintien du poumon dans un état d'expansion indispensable à sa croissance et sa maturation. L'importance du liquide intrapulmonaire dans le développement a conduit certaines équipes, en 1994 [34, 35] à ligaturer la trachée de fœtus de mouton porteurs de HCD afin de forcer l'expansion pulmonaire et de corriger les anomalies induites par la HCD. Les résultats de leurs études ont montré une nette croissance des poumons de HCD après occlusion trachéale. Ces changements ne sont pas dus seulement à la différence de volume de liquide contenu, c'est-à-dire à la simple distension du tissu, mais à une croissance pulmonaire avec normalisation de la structure du poumon et du nombre de cellules. Plusieurs techniques d'obstruction trachéale ont été tentées. L'obstruction par abord chirurgical de la trachée est très traumatique et comporte les risques de la chirurgie à utérus ouvert. Pour que l'approche occlusive soit facilement applicable à l'homme, il était nécessaire de trouver un moyen d'occlure la trachée qui soit à la fois fiable, réversible et non traumatique pour la paroi trachéale. Une possibilité pour obstruer la trachée est d'y placer, par endoscopie, un ballonnet semblable à ceux utilisés pour certaines pathologies vasculaires. Ceci a été réalisé en 1996, chez l'animal, sur des poumons sains [36] et sur des poumons de HCD [37]. Les poumons de fœtus de mouton porteurs d'une HCD créée chirurgicalement sont immatures à terme, avec peu d'alvéoles et des septa épais, présentant une architecture proche de celle de la fin de la phase canaliculaire normale (le développement pulmonaire est subdivisé en 5 stades (embryonnaire, pseudo-glandulaire, canaliculaire, sacculaire et alvéolaire) qui correspondent à des étapes et des aspects morphologiques du tissu bien distincts et caractérisés). La ligature de trachée est alors apparue comme ayant un effet bénéfique sur la croissance pulmonaire, sur la vascularisation et sur le développement de la surface d'échange gazeux. Cependant entre 1996 et 1999, plusieurs études ont montré qu'une

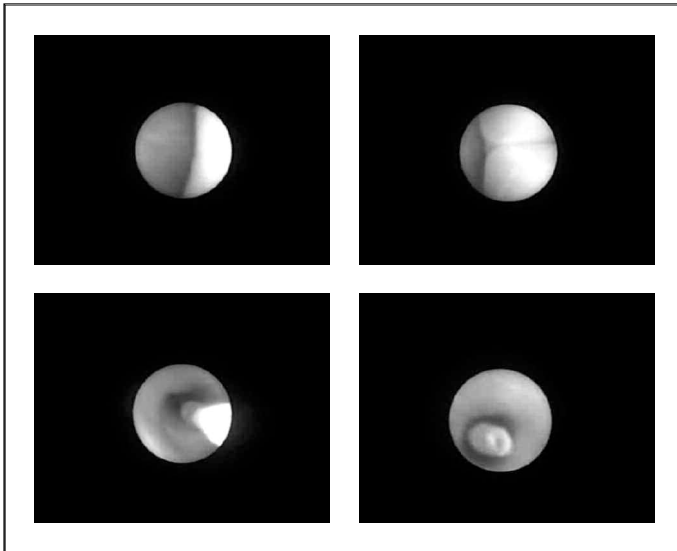
durée d'occlusion supérieure à 7 jours entraînait certes une croissance pulmonaire mais également un déficit en surfactant dû à l'amplification de la transdifférenciation des pneumocytes (PN) II en PN I [38-40]. Il est maintenant démontré que ces modifications des PNII sont réversibles à la levée de l'occlusion trachéale et que les résultats sur le développement pulmonaire sont différents en fonction de la période d'occlusion. Une occlusion précoce entraîne une croissance plus importante qu'une occlusion tardive, mais l'altération des PNII est moins importante [41].

Après l'abandon du traitement chirurgical à utérus ouvert de la HCD *in utero*, le but de tous ces travaux était de pouvoir appliquer la technique d'occlusion trachéale au fœtus humain. À partir de 1998, quelques équipes n'ont pas attendu les résultats des évaluations de cette technique chez l'animal pour entreprendre des occlusions trachéales chez le fœtus humain [42, 43]. La technique utilisée a évolué avec le temps et l'expérience des chirurgiens. En 2003 un essai randomisé a comparé un groupe de fœtus avec HCD de LHR < 1,4 et pose de ballon intratrachéale à un groupe sans traitement prénatal. La conclusion de cette étude était qu'il n'y avait pas de bénéfice en termes de survie et de complications néonatales à réaliser une chirurgie *in utero*. En analysant les résultats de plus près, ce papier mettait fin à la technique utilisée par Harrison (invasive et lourde) mais pas au principe d'occlusion trachéale [44]. Parallèlement en 2001, Deprest et Nicolaidès ont réalisé, chez le fœtus humain, le premier cas d'occlusion trachéale utilisant une technique d'endoscopie moins invasive permettant de placer un ballon détachable en dessous des cordes vocales. L'optimisation de la durée et de la période du développement au cours de laquelle l'occlusion est réalisée a permis d'envisager l'utilisation de cette technique comme un traitement de la HCD [45]. Trois équipes en Europe (Louvain, Londres et Barcelone) ont réalisé environ 200 cas au cours des 7 dernières années. Cette technique s'adresse aux fœtus porteurs d'une HCD isolée de mauvais pronostic, c'est-à-dire avec un LHR < 1,0 ou LHR o/a de ≤ 25 % et foie intrathoracique. Ce groupe de fœtus présente une survie d'environ 15 à 25 %.

L'occlusion de la trachée du fœtus est réalisée à la fin de la période canaliculaire du développement pulmonaire, c'est-à-dire entre 26 et 28 semaines d'aménorrhée. Il s'agit d'une occlusion temporaire puisque le ballonnet est idéalement retiré au cours du troisième trimestre de grossesse (34 SA) [46]. L'intervention est réalisée sous anesthésie locale ou locorégionale et tocolyse prophylactique et le fœtus est anesthésié et immobilisé par injection intramusculaire écho-guidée (afin de minimiser la présence de sang dans le liquide amniotique qui rend

difficile la procédure endoscopique). L'intervention est réalisée sous contrôle échographique et endoscopique (visuel). Un endoscope de 1,3 mm de diamètre est introduit dans une gaine de 3 mm de diamètre qui est courbe (K. Storz). Cette gaine possède trois entrées qui permettent d'introduire l'endoscope, le ballonnet dégonflé et son guide (GVB16, Acta Vascular Systems, Santa Clara, CA, USA) ainsi qu'un système d'irrigation par du sérum physiologique. Après l'analgésie fœtale, la gaine est introduite, par voie percutanée transabdominale maternelle, sous contrôle échographique dans la bouche du fœtus, la caméra placée à l'extrémité de l'endoscope est alors activée et permet de visualiser la cavité buccale. L'opérateur s'oriente alors dans la bouche en suivant la ligne médiane du palais jusqu'à la trachée (Figure 2).

Figure 2 - Mise en place du ballonnet. Visualisation du palais (image en haut à gauche), puis des cordes vocales (en haut à droite). Descente du ballon dans la trachée (en bas à gauche). Ballonnet largué obstruant la lumière de la trachée (en bas à droite)



Les résultats des 210 premières occlusions trachéales réalisées chez l'homme ont été rapportés en août 2009 [47]. Il s'agit d'une étude multicentrique non randomisée portant sur 175 HCD gauches et 34 droites. Les critères d'inclusion étaient $LHR < 1$ ou LHR o/a équivalent

et foie ascensionné. 188 fœtus étaient porteurs d'une HCD isolée et 22 avaient une anomalie associée. La médiane de l'âge gestationnel à la réalisation de la fœtotomie était 27,1 SA (23-33,3). Les 8 premiers cas ont été réalisés sous anesthésie générale puis les auteurs ont privilégié une anesthésie locorégionale ou locale. La durée moyenne du geste était de 10 mn (3-93 mn) et le ballon a pu être placé à la première tentative dans 96 % des cas. Le ballon a disparu dans 8 % des cas. Une rupture prématurée des membranes est survenue dans 47 % des cas, 30 jours en moyenne après le geste et dans 16,7 % au cours des 3 semaines qui ont suivi le geste. Le retrait du ballon a été réalisé dans trois situations différentes : I. en période prénatale par fœtoscopie ou par ponction échoguidée du ballon, II. en per partum par la technique EXIT, III. en période néonatale immédiate (par bronchoscopie ou ponction échoguidée transtrachéale du ballon). Dans 56 % des cas, le ballon a été retiré dans une situation d'urgence en raison d'une RPM et/ou d'un accouchement. La naissance des enfants a eu lieu entre 25,7 et 41 SA (médiane 35,3) et avant 34 SA dans 31 % des cas. 97 % des enfants sont nés vivants et 48 % sont sortis vivants de l'hôpital. Dans cette étude, il a été pris comme groupe témoin des fœtus dont les données proviennent du « antenatal CDH registry » (registre antenatal des HCD de Louvain qui comprend les données de plusieurs centres européens) et qui avaient des critères de sélection équivalents. Dans le groupe témoin de HCD gauche le taux de survie était de 24,1 % et dans le groupe avec PLUG, de 49,1 %. Pour les hernies droites, le pourcentage de survie était de 0 % et 35,3 % dans le groupe témoin et dans le groupe traité. Six cas de complications maternelles ont été rapportés : une transfusion et 5 chorioamniotites après RPM. Il existe une corrélation entre le risque de RPM dans les 3 semaines qui suivent le geste et la durée du geste mais pas avec l'expérience de l'opérateur. Cette étude a permis également de confirmer que la survie postnatale était corrélée à la valeur du LHR o/a mais également à l'âge gestationnel à l'accouchement.

La morbidité induite est en cours d'évaluation, en particulier les effets de la présence du ballon sur la trachée. L'information aux couples doit être claire en ce sens.

La réponse à l'occlusion trachéale semble variable d'un fœtus à l'autre. Une des explications possible est la présence, dans les cas les plus sévères, d'une hypoplasie pulmonaire majeure et donc d'une division bronchique et bronchiolaire fortement altérée ; la pose d'un ballonnet ne s'accompagne donc pas d'une croissance pulmonaire. Il est fort probable que même une occlusion précoce et prolongée ne permettrait pas une croissance pulmonaire satisfaisante, ou alors au prix d'une morbidité sévère. En l'absence de croissance pulmonaire

dans les premières semaines après la pose du ballon, le pronostic est probablement plus sévère [48].

Actuellement 5 équipes en Europe réalisent cette technique, Louvain (J. Deprest), Bruxelles (J. Jani), Londres (K. Nicolaidis), Barcelone (E. Gratacos) et Paris (A. Benachi et Y. Ville).

Il faut cependant insister sur le fait que les équipes médicales qui souhaitent adresser leurs patientes vers un de ces centres doivent s'organiser pour pouvoir retirer le ballon en urgence à tout moment (à partir de la date de viabilité du fœtus et jusqu'à ce qu'il soit retiré), sinon les patientes peuvent revenir dans le centre qui a posé le ballon.

Un essai randomisé, qui doit débiter fin 2009, va permettre de comparer le traitement par occlusion trachéale à 26-28 SA chez les fœtus avec HCD sévère, à un traitement postnatal standard, en termes de mortalité et de morbidité postnatale. Il est également question de mener une étude randomisée sur un groupe de fœtus avec HCD « modérée » défini par un LHR o/a à 25-34,9 % et foie intrathoracique. Cet essai aurait comme objectif primaire de comparer le traitement par OT à 30-32 SA par rapport à un traitement postnatal standard en termes de survenue de broncho-dysplasie pulmonaire. Préalablement à la mise en route de tels essais randomisés, la prise en charge postnatale des nouveau-nés avec HCD a été harmonisée. Ce travail a été mené par les équipes européennes de néonatalogistes dont celle de L. Storme dans le cadre du centre de référence.

L'évaluation de cette technique est en cours, cependant les résultats sont très encourageants en termes de mortalité. L'information donnée aux couples qui se lancent dans cette aventure doit être claire, objective et honnête. Leur enfant à naître présente une pathologie sévère (pour l'instant, en France, la technique n'est proposée qu'à ces enfants) pour laquelle le taux de survie est de 15-20 %. Ce traitement n'est pas parfait, seuls 45 % des enfants survivront avec une morbidité non nulle. La prise en charge postnatale n'est en rien modifiée par le traitement *in utero*. Le risque de rupture prématurée des membranes est de 40 % mais le terme médian de naissance est de 35 SA. Certains parents choisiront l'interruption de grossesse, il est également possible dans certains cas (et ceci n'est possible qu'en raison de la loi française sur les IMG) de tenter la pose du ballon et en l'absence de croissance pulmonaire, réaliser l'IMG dans un deuxième temps. Nous n'avons pas actuellement de moyen de prédire quels fœtus répondront au traitement ou non.

La prise en charge de fœtus porteurs de HCD peut être facilement homogénéisée en prénatal. Ceci permettra à chaque équipe d'évaluer

ses propres pratiques en les confrontant aux données des autres équipes et donc de progresser vers une meilleure prise en charge de ces enfants.

APRÈS L'ACCOUCHEMENT

Le sujet de cette présentation n'est pas la prise en charge postnatale de ces enfants. Cependant certaines grandes lignes peuvent être dégagées. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour indiquer une césarienne plutôt qu'une voie basse. Cependant l'accouchement doit être si possible programmé. Il semble d'après l'expérience de chacun, mais cela ne repose pas pour l'instant sur des études cliniques, qu'il y ait un vrai bénéfice à la « séniorisation » de la prise en charge néonatale immédiate de ces enfants. Les équipes qui obtiennent les meilleurs résultats en termes de survie sont celles qui reçoivent le plus de cas (par an) et qui s'organisent pour que les enfants soient dès la naissance entre les mains de médecins ayant le plus d'expérience. Ces enfants présentent des anomalies vasculaires structurelles (lit vasculaire restrictif, remodelage de la paroi vasculaire) et des anomalies fonctionnelles qui rendent difficile l'adaptation à la vie extra-utérine et une prise en charge inadaptée, dès le départ, peut engendrer une poussée d'hypertension artérielle pulmonaire rapidement incontrôlable et le décès de l'enfant.

Les objectifs de la prise en charge médicale seront : 1) d'assurer une oxygénation tissulaire et la décarboxylation tout en minimisant la baro/volotraumatisme du poumon ; 2) d'assurer une fonction circulatoire adéquate en limitant les conséquences de l'HTAP ; et 3) de prévenir la morbidité respiratoire et digestive [49]. Il faut insister sur le fait que, lorsque le diagnostic de HDC est porté en période anténatale, un transfert vers un centre de niveau III est nécessaire.

La hernie diaphragmatique congénitale s'accompagne d'une morbidité élevée qui concerne environ la moitié des enfants vivants. Les principales séquelles observées sont respiratoires, digestives et nutritionnelles. Une prise en charge plus précoce et plus adaptée de ces enfants permettrait de diminuer la fréquence de ces complications. La mise en place de parcours de soins adaptés et d'un suivi régulier des patients font partie des missions du centre de référence Hernie de coupole diaphragmatique.

Bibliographie

- [1] Puri P. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia. In: P. Puri (ed), *Congenital diaphragmatic hernia*. Kerger New-York 1989;22-27.
- [2] Adzick NS, Harrison MR, Glick PL et al. Diaphragmatic hernia in the fetus: prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. *J Pediatr Surg* 1995;20:357-61.
- [3] Metkus AP, Filly RA, Stringer MD et al. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996; 31:148-52.
- [4] Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA et al. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatric Surg* 1997;32:1634-6.
- [5] Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX. Fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1998;33:1017-23.
- [6] Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP et al. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1059-66.
- [7] Sbragia L, Paek B, Filly RA et al. Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: does the Lung-to-Head Ratio predict survival? *J Ultrasound Med* 2000;19:845-8.
- [8] Laudy JAM, Van Gucht M, Van Dooren MF et al. Congenital diaphragmatic hernia. An evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diag* 2003;23:634-9.
- [9] Heling KS, Wauer RR, Hammer H et al. Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome and neonatal ventilation parameters in fetus with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:112-8.
- [10] Ba'ath ME, Jesusdason EC, Losty PD. How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:897-906.
- [11] Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, Laudy J, Eisenberg V, Eggink A, Vaast P, Deprest J. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:18-22.
- [12] Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CFA, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:67-71.
- [13] Cannie M, Jani J, Chaffiotte C et al. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:627-32.
- [14] Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, Allegaert K, Gratacós E, Mazkereth R, Matis J, Tibboel D, van Heijst A, Storme L, Rousseau V, Greenough A, Deprest JA and the antenatal-CDH-Registry group. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;33:64-6.
- [15] Ruano R, Joubin L, Aubry MC et al. A nomogram of fetal lung volumes estimated by 3-dimensional ultrasonography using the rotational technique (virtual organ computer-aided analysis). *J Ultrasound Med* 2006;25:701-9.
- [16] Peralta CF, Jani J, Cos T et al. Left and right lung volumes in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:551-4.
- [17] Moeglin D, Talmant C, Duyme M et al. Fetal lung volumetry using two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:119-27.
- [18] Ruano R, Martinovic J, Dommergues M et al. Accuracy of fetal lung volume assessed by three-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:725-30.
- [19] Ruano R, Benachi A, Joubin L et al. Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal lung volume as prognostic factor in

isolated congenital diaphragmatic hernia. *BJOG* 2004;11:4239-185.

[20] Jani J, Peralta CFA, Ruano R et al. Comparison of fetal lung area to head circumference ratio with lung volume in the prediction of postnatal outcome in diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:850-4.

[21] Mahieu-Caputo D, Sonigo P et al. Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *BJOG* 2001;108:863-8.

[22] Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG et al. Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:738-44.

[23] Jani J, Cannie M, Peralta CFA, Deprest J, Nicolaides KH, Dymarkowski S. Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR Imaging assessments. *Radiology* 2007;244:575-82.

[24] Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, Vaast P, Gratacos E, Nicolaides K, Deprest J. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:793-9.

[25] Ruano R, Aubry MC, Barthe B et al. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1720-8.

[26] Broth RE, Wood DC, Rasanen J, Sabogal JC, Komwilaisak R, Weiner S, Berghella V. Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia: the hyperoxygenation test for pulmonary artery reactivity. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:940-5.

[27] Rypens F, Metens T, Rocourt N, Sonigo P, Brunelle F, Quere MP, Guibaud L, Maugey-Laulom B, Durand C, Avni FE, Eurin D. Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results. *Radiology* 2001;219:236-41.

[28] Coakley FV, Lopoo JB, Lu Y et al. Normal and hypoplastic fetal lungs: volumetric assessment with prenatal single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR imaging. *Radiology* 2000;216:107-11.

[29] Cannie M, Jani J, De Keyzer F et al. Fetal body volume: use at MR imaging to

quantify relative lung volume in fetuses suspected of having pulmonary hypoplasia. *Radiology* 2006;241:847-53.

[30] Cannie M, Jani J, Van Kerckhove F et al. Fetal body volume at MR imaging to quantify total fetal lung volume - Normal ranges. *Radiology* 2008;247:197-203.

[31] Ruano R, Aubry MC, Dumez Y et al. Predicting neonatal deaths and pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia using the sonographic fetal lung volume-body weight ratio. *Am J Roentgenol* 2008; 190:1216-9.

[32] Harrison MR, Adzick NS, Longaker MT et al. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med* 1990; 322:1582-4.

[33] Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg* 1997;32:1637-42.

[34] DiFiore JW, Fauza DO, Slavin R et al. Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994;29:248-56.

[35] Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM et al. Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia *in utero*. *J Pediatr Surg* 1994;29:612-7.

[36] Deprest JA, Evrard VA, Van Ballaer PP et al. Endoscopic tracheal plugging using an inflatable balloon in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol SPO Abstract* 1996;23:311.

[37] Benachi A, Dommergues M, Delezoide AL et al. Tracheal obstruction in experimental diaphragmatic hernia: an endoscopic approach in the fetal lamb. *Prenat Diagn* 1997;17:629-34.

[38] Benachi A, Delezoide AL, Chailley-Heu B et al. Ultrastructural evaluation of lung maturation in a sheep model of diaphragmatic hernia and tracheal occlusion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:805-12.

[39] Benachi A, Dommergues M, Delezoide AL et al. Tracheal obstruction in experimental diaphragmatic hernia: an endoscopic approach in the fetal lamb. *Prenat Diagn* 1997;17:629-34.

[40] Bratu I, Flageole H, Laberge JM et al. Surfactant levels after reversible tracheal occlusion and prenatal steroids in experimental diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001;36:122-7.

- [41] De Paepe ME, Johnson BD, Papadakis K et al. Lung growth response after tracheal occlusion in fetal rabbits is gestational age-dependent. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21:65-76.
- [42] Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1998;33:1017-22.
- [43] Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP et al. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1059-66.
- [44] Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, Lee H, Filly RA, Farrell JA, Albanese CT. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003;349:1916-24.
- [45] Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH, FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:121-6.
- [46] Jani J, Gratacos E, Greenough A, Piero JL, Benachi A, Harrison M, Nicolaides K, Deprest J. Percutaneous Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion (FETO) for severe left sided congenital diaphragmatic hernia. *Clin Obstet Gynecol N Am* 2005;48:910-22.
- [47] Jani J, Nicolaides KH, Gratacos E, Valencia CM, Doné E, Martínez JM, Gucciardo L, Cruz R, Deprest JA. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:304-310.
- [48] Peralta CF, Jani JC, Van Schoubroeck D, Nicolaides KH, Deprest JA. Fetal lung volume after endoscopic tracheal occlusion in the prediction of postnatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:60.e1-5.
- [49] Storme L, Rakza T, Sfeir R, Aubry E et al. Pour le Centre de Référence Maladies Rares : Hernie de Coupole Diaphragmatique. Prise en charge médicale per et postnatale de la hernie congénitale du diaphragmatique. *Revue de Médecine Périnatale* 2009.