



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Consensus

## Hémorragie foeto-maternelle : consensus formalisé d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français<sup>☆</sup>

*Feto-maternal hemorrhage: Guidelines of the French College of Obstetricians and Gynecologists. Expert consensus from a Delphi method*

Nicolas Sananès<sup>a,\*</sup>, Jeanne Sibiude<sup>b</sup>, Tiphaine Barjat<sup>c</sup>, Vincent Dochez<sup>d</sup>, Cyril Huissoud<sup>e,f</sup>, Agnès Mailloux<sup>g,h</sup>, Paul Maurice<sup>g,i</sup>, Charles Garabedian<sup>j</sup>, Véronique Debarge<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Service de gynécologie obstétrique, hôpital Américain de Paris, 55, boulevard du château, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

<sup>b</sup> Service de gynécologie obstétrique, hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France

<sup>c</sup> Service de gynécologie obstétrique, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

<sup>d</sup> Nantes université, CHU Nantes, service de gynécologie-obstétrique, 44000 Nantes, France

<sup>e</sup> Service de gynécologie-obstétrique de l'HFME, HCL, Hospices Civils de Lyon, 59, boulevard Pinel 69500 Bron, France

<sup>f</sup> Université Claude-Bernard, Lyon1, faculté de médecine Lyon-Est, 8, avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France

<sup>g</sup> Centre national de référence en hématologie périnatale, AP-HP, Sorbonne université, Sorbonne, France

<sup>h</sup> Service d'hématologie foetale et périnatale, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Sorbonne université, Sorbonne, France

<sup>i</sup> Service de médecine foetale, hôpital Trousseau, AP-HP, Sorbonne université, Sorbonne, France

<sup>j</sup> Clinique d'obstétrique, CHU Lille et ULR 2694-METRICS-University Lille, 59000 Lille, France

### INFO ARTICLE

#### Mots clés:

Hémorragie foeto-maternelle

Consensus

Delphi

Recommandations

Kleihauer

Échographie foetale

Rythme cardiaque foetal

### R É S U M É

**Objectif :** L'objectif est de déterminer les circonstances dans lesquelles une hémorragie foeto-maternelle (HFM) doit être recherchée, de préciser comment évaluer son volume, son caractère aigu ou chronique, et sa potentielle sévérité de façon à proposer une prise en charge adaptée.

**Méthodes :** Le Collège des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) a appliqué une méthode de Consensus Formalisé d'Experts.

**Résultats :** L'hémorragie foeto-maternelle (HFM) est définie par un passage de sang foetal dans la circulation maternelle par effraction de la barrière foeto-placentaire, au cours de la grossesse ou de l'accouchement. Pour le diagnostic d'HFM, il est proposé de réaliser en première intention un test de Kleihauer (TK) dont le seuil de positivité est de 5 hématies foetales/10 000 hématies adultes. Le calcul du volume sanguin foetal perdu en mL est estimé en divisant le résultat du TK par 2. La cytométrie en flux réalisée dans des laboratoires spécialisés peut également être utilisée en complément, en cas de difficulté d'interprétation du TK. Dans un contexte d'HFM, pour dépister une anémie foetale, il est proposé de réaliser une échographie avec mesure du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne et de réaliser, selon l'âge gestationnel, un enregistrement du rythme cardiaque foetal. La normalité de ces examens n'exclut pas la présence d'une anémie foetale. Il est proposé de réaliser un test de Kleihauer (TK) en cas de diminution des mouvements actifs foetaux avec évaluation initiale anormale, de signes échographiques d'anémie foetale, de rythme cardiaque foetal sinusoidal, ou en cas de mort foetale ou en cas d'anémie néonatale, dans le but de rechercher une HFM. Il est proposé de ne pas réaliser de façon systématique un test de Kleihauer en cas de prélèvement ovulaire, de version par manœuvres externes ou de métrorragies en cours de grossesse. En cas de traumatisme abdominal, il est proposé de réaliser un test de Kleihauer, en fonction des caractéristiques du choc (forte intensité, traumatisme abdominal direct). En cas d'HFM, il est proposé d'évaluer la gravité en fonction de l'estimation du volume transfusé, de la présence ou non de signes échographiques d'anémie foetale, et de la présence ou non d'anomalies du rythme cardiaque foetal (RCF). Pour estimer le volume d'HFM, il est proposé d'utiliser le test de

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mails : nicolas.sananès@ahparis.org (N. Sananès), jeanne.sibiude@aphp.fr (J. Sibiude), tiphaine.barjat@chu-st-etienne.fr (T. Barjat), vincent.dochez@chu-nantes.fr (V. Dochez), cyril.huissoud@chu-lyon.fr (C. Huissoud), agnes.mailloux@aphp.fr (A. Mailloux), paul.maurice@aphp.fr (P. Maurice), charles.garabedian@chru-lille.fr (C. Garabedian), veronique.debarge@chru-lille.fr (V. Debarge).

<sup>☆</sup> Consensus réalisé sous la direction du Collège national des gynécologues-obstétriciens français (CNGOF), en collaboration avec la Société française de biologie clinique (SFBC), le Centre national de référence en hématologie périnatale (CNRHP), et le Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE).

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2025.12.002>

Disponible en ligne 8 décembre 2025

2468-7189/© 2025 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Kleihauer (TK) dont le résultat sera rapporté à l'estimation échographique du poids fœtal. La conduite à tenir dépendra alors du niveau de risque. En cas d'antécédent d'HFM, le risque de récurrence ne semble pas augmenté et il est proposé de ne pas réaliser de surveillance particulière pour une nouvelle grossesse.

#### ABSTRACT

##### Keywords:

Feto-maternal hemorrhage  
Consensus  
Delphi  
guidelines  
Kleihauer-Betke test  
Fetal ultrasound  
Fetal heart rate

**Objective:** The objective is to determine the circumstances in which fetomaternal hemorrhage (FMH) should be investigated, and how to assess its volume and whether it is acute or chronic, in order to build guidelines for appropriate management.

**Methods:** The French College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF) conducted a formalized expert consensus method.

**Results:** Feto-maternal hemorrhage (FMH) is defined as the passage of fetal blood into the maternal circulation through a breach in the fetoplacental barrier during pregnancy or childbirth.

For the diagnosis of FMH, it is recommended that a Kleihauer-Betke (KB) test be performed as a first-line test, with a positivity threshold of 5 fetal red blood cells per 10,000 adult red blood cells. The volume of fetal blood lost in mL is calculated by dividing the TB test result by 2. Flow cytometry can also be used as a supplement in specialized laboratories if the TB test is difficult to interpret. In the context of FMH, to screen for fetal anemia, it is suggested to perform an ultrasound scan with measurement of the peak systolic velocity in the middle cerebral artery and, depending on the gestational age, to monitor the fetal heart rate. Normal results from these tests do not rule out the presence of fetal anemia. It is suggested that a KB test be performed in cases of decreased fetal movement with abnormal initial assessment, ultrasound signs of fetal anemia, sinusoidal fetal heart rate, or fetal death, in order to detect FMH. It is suggested that a KB test not be performed routinely in cases of ovular sampling, external version or bleeding during pregnancy. In cases of abdominal trauma, it is suggested that a KB test be performed, depending on the characteristics of the shock (high intensity, direct abdominal trauma). In cases of FMH, it is suggested that the severity be assessed based on the estimated volume transfused, the presence or absence of ultrasound signs of fetal anemia, and the presence or absence of fetal heart rate abnormalities. To estimate the volume of transfused blood, it is suggested to use the KB test, the result of which will be related to the estimated fetal weight based on ultrasound measurements. The medical care and follow-up will then depend on the level of risk. In cases where there is a history of FMH in a previous pregnancy, it is suggested to reassure the patient about the risk of FMH recurrence and not to perform any specific monitoring during a subsequent pregnancy.

## 1. Introduction

L'hémorragie fœto-maternelle (HFM) est définie par le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle à travers le placenta en cours de grossesse ou à l'accouchement. Ce phénomène survient assez fréquemment, en particulier au troisième trimestre de la grossesse au cours duquel presque une femme sur 2 présente une HFM. Survenant souvent spontanément, les HFM peuvent être aussi provoquées comme lors de traumatismes abdominaux. Le volume de sang transfusé est le plus souvent faible ayant comme seule conséquence une possible allo-immunisation fœto-maternelle chez les patientes RH : -1 (Rhésus D négatif). Dans quelques rares cas, cette hémorragie peut être massive pouvant entraîner une anémie fœtale sévère et un choc hypovolémique à risque de séquelles fœtales, en particulier cérébrales et même de mort *in utero*.

Il est donc essentiel de pouvoir déterminer les circonstances dans lesquelles une HFM doit être recherchée mais aussi d'évaluer son volume et son caractère aigu ou chronique pour adapter la surveillance et la prise en charge.

Le diagnostic positif repose exclusivement sur des examens biologiques (test de Kleihauer, cytométrie en flux) dont l'interprétation est parfois difficile. De plus, le délai de réception de ces examens nécessite parfois que la prise en charge (transfusion *in utero*, naissance...) soit décidée en urgence avant le diagnostic de certitude de l'HFM.

Il n'existe actuellement pas de consensus sur les circonstances devant amener à la réalisation de ces examens biologiques ni sur la conduite à tenir en cas de diagnostic positif d'HFM selon son importance et son caractère aigu ou chronique.

Cette recommandation du CNGOF a pour objectifs de traiter ces différentes questions en appliquant la méthode du consensus formalisé d'experts. En effet, il existe peu de littérature sur le sujet ne permettant pas d'appliquer la méthode Grade pour répondre à des

questions PICO. Nous avons donc réuni un groupe d'experts afin de proposer un algorithme de prise en charge une fois posé le diagnostic d'HFM après avoir déterminé les circonstances devant amener au diagnostic et l'interprétation des tests.

Ont été exclues de ce Consensus formalisé d'experts (CFE) l'HFM découverte dans le post partum, ainsi que la prévention de l'allo-immunisation rhésus déjà traitée par le CNGOF en 2005, 2017 et 2024 [1–3].

## 2. Méthodes

La littérature scientifique sur le sujet de l'hémorragie fœto-maternelle est pauvre à la fois en quantité et en qualité, il n'était donc pas possible d'appliquer la méthode GRADE pour répondre à toutes les questions PICO (*Patients, intervention, comparison, outcome*) et d'émettre des recommandations pour la pratique clinique (RPC). Il a donc été appliqué la méthode du Consensus formalisé d'experts (CFE), ainsi que décrit précédemment par le CNGOF [4].

Dans un premier temps, la présidente et les coordonnateurs du groupe de travail ont défini les champs d'application du CFE, puis au sein de chaque champ, les questions à traiter, et ont désigné les membres du groupe de travail chargé de la rédaction de chacune d'elles. Les champs abordés étaient les suivants : définition et épidémiologie de l'HFM, diagnostic biologique, performance de l'échographie et du rythme cardiaque fœtal, contextes à risque d'HFM, et conduite à tenir. Les questions ont été formulées selon le format d'un CFE, c'est-à-dire sous forme de question ouverte. Des propositions avec leurs argumentaires ont été élaborées par le groupe de travail au cours de quatre réunions.

Ces propositions ont été ensuite soumises à une procédure Delphi. Les propositions formulées par le groupe de travail accompagnées de leur argumentaire, d'un tableau et d'un algorithme de prise en charge,

ont été envoyées à 77 relecteurs extérieurs (54 gynécologues-obstétriciens, 13 biologistes, 7 sage-femmes, et 3 pédiatres). Chaque proposition devait être notée sur une échelle de 1 (Pas du tout d'accord) à 9 (Tout à fait d'accord).

Une proposition était jugée validée lorsqu'elle obtenait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Les propositions n'obtenant pas d'accord lors du premier tour devaient être rediscutées par le groupe de travail puis modifiées ou non, et renvoyées vers le même groupe de relecteurs extérieurs, accompagnées d'un argumentaire spécifique expliquant la modification ou non de la proposition concernée. Lors de cette seconde évaluation, pour valider une proposition, il était nécessaire que cette proposition ait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Dans le cas contraire, aucune proposition n'était formulée considérant que la proposition était rejetée.

Parmi les 77 experts sollicités, 59 (76,6 %) ont répondu au premier tour du Delphi. Toutes les propositions ont obtenu une médiane supérieure ou égale à 7, avec une note de 7 à 9 pour plus de 75 % des relecteurs. Il n'y a donc pas eu de second tour de relecture.

Ce CFE a été présenté publiquement lors du congrès annuel du CNGOF, Pari(s) Santé Femme, le 4 décembre 2025 à Paris. Il fait l'objet d'une publication dans le présent journal et le sera dans une revue de langue anglaise. Il fera de plus l'objet de sessions Développement professionnel continu ainsi que de présentations en régions.

### 3. Résultats

#### 3.1. Champ 1. Définition et épidémiologie (fréquence et conséquences) de l'hémorragie fœto-maternelle

##### Question 1.1. Définition et physiopathologie

##### Question 1.2. Épidémiologie, fréquence et conséquences de l'hémorragie fœto-maternelle

#### Proposition 1

**L'hémorragie fœto-maternelle (HFM) est définie par un passage de sang fœtal dans la circulation maternelle par effraction de la barrière fœto-placentaire, au cours de la grossesse ou de l'accouchement. La fréquence des HFM dépend des seuils utilisés et les conséquences dépendent du volume, de la cinétique de l'HFM et du caractère aigu ou chronique. Les HFM avec des volumes transfusés importants sont les plus rares mais les plus graves.**

#### AVIS D'EXPERTS

(Delphi :  $n = 58$  ; médiane 9 ; 98 % en accord au 1<sup>er</sup> tour

##### 3.1.1. Q 1.1 Définition et physiopathologie

La barrière placentaire est indispensable au bon déroulement de la grossesse sur les plans hémodynamique et immunitaire. Elle joue un rôle fondamental dans les échanges entre la mère et le fœtus. Cette barrière peut se rompre conduisant à un passage de sang fœtal (éléments figurés du sang et plasma) dans la chambre intervillieuse qui contient du sang maternel. Ce transfert de sang fœtal dans la circulation maternelle définit l'hémorragie fœto-maternelle (HFM).

L'HFM est le plus souvent bénigne et sans conséquence lorsque le passage sanguin est faible, mais une HFM importante peut provoquer une hypovolémie et/ou une anémie chez le fœtus et le nouveau-né avec des conséquences potentiellement graves. La possible réaction allo-immune maternelle induite secondairement par le passage de sang fœtal, notamment l'immunisation anti-érythrocytaire, et la prévention de ses complications ne sont pas abordées dans ce

consensus formalisé d'experts puisqu'elles ont fait l'objet de recommandations pour la pratique clinique spécifiques du Collège national des gynécologues-obstétriciens français en 2005, 2017 et 2024 [1–3].

#### Réduction de la barrière placentaire et sa rupture en cas d'HFM

Dans l'espèce humaine, le placenta est de type hémochorial ce qui signifie que le tissu trophoblastique envahit l'endomètre et les vaisseaux maternels, aboutissant à la formation de lacs vasculaires puis à celle des chambres intervillieuses où vont baigner directement les villosités chorales. Dès les phases initiales de la placentation, les circulations maternelles et fœtales sont séparées par une barrière anatomo-fonctionnelle s'opposant à la mise en contact du sang fœtal et du sang maternel. Cette mise en parallèle des circulations fœtale et maternelle est indispensable au maintien et au développement de la grossesse en permettant les échanges materno-fœtaux, tout en régulant les flux et en limitant la réponse immunitaire de la mère.

La barrière placentaire est constituée par les éléments structurels des villosités chorales qui baignent dans le sang maternel contenu dans la chambre intervillieuse. En cours de grossesse l'épaisseur de la barrière va s'amincir progressivement. (i) Au premier trimestre, cette barrière est épaisse et constituée du syncytiotrophoblaste, du cytotrophoblaste, du mésenchyme villositaire et de la paroi des capillaires sanguins fœtaux. (ii) Au début du deuxième trimestre, le cytotrophoblaste disparaît des parois villositaires réduisant l'épaisseur de la barrière et augmentant la surface d'échange au niveau de la chambre intervillieuse. (iii) A la fin du deuxième trimestre jusqu'au troisième trimestre de la grossesse, la restructuration du syncytiotrophoblaste et le développement des vaisseaux villositaires vont conduire à une réduction de l'épaisseur de la barrière qui favoriseront les échanges pour répondre aux besoins croissants du fœtus.

Cet amincissement de la barrière placentaire au cours de la grossesse s'associe à d'autres phénomènes comme l'élévation des pressions de perfusion dans les vaisseaux villositaires, l'exposition plus importante de l'utérus aux chocs externes ou même les contractions du travail qui pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence des HFM au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse jusqu'à la délivrance où les effractions de la barrière sont fréquentes.

Qu'elles soient spontanées ou provoquées, une fois constituées, les brèches de la barrière placentaire permettent au sang fœtal sous plus haute pression dans les vaisseaux villositaires de se répandre dans le sang maternel de la chambre intervillieuse avant de rejoindre la circulation maternelle systémique par les veines utéro-placentaires (ou veines endométriales).

#### Devenir des hématies fœtales et HFM aiguë/chronique

La durée de vie des hématies fœtales (HF) n'est pas raccourcie dans la circulation maternelle (120 jours) et les hématies peuvent persister durablement, sauf dans une situation d'incompatibilité ABO [5]. Lorsqu'une HFM a eu lieu il est donc habituel de voir persister des HF dans la circulation maternelle même en cas d'arrêt du saignement. La répétition des tests diagnostiques quantifiant l'HFM peut aider à déterminer la persistance éventuelle du saignement et à estimer son débit (cf. Q1.2 et Q2).

En cas d'HFM, surtout si elle est chronique, l'érythro-poïèse fœtale hépatique ou médullaire est stimulée par l'anémie qui peut être compensée par l'érythroblastose [6]. Ainsi en cas d'HFM minime avec un passage d'HF persistant (forme chronique) ou non, l'anémie fœtale peut être corrigée partiellement ou totalement. A l'inverse, en cas de shunt fœto-maternel à haut débit, l'HFM peut être aiguë et massive avec une tendance plus marquée à l'aggravation. La tolérance fœtale est alors souvent mauvaise et l'HFM peut provoquer une mort fœtale, avec ou sans anasarque, par anémie, choc et défaillance multi-viscérale. Ainsi, au-delà de la question de la chronicité de l'HFM, la cinétique de l'hémorragie est un paramètre important à considérer.

### 3.1.2. Q 1.2. Épidémiologie, fréquence et conséquences de l'HFM

La recherche d'hématies fœtales (HF) repose sur deux tests principaux : le test de Kleihauer (TK) et la cytométrie de flux. Ces deux tests permettent de distinguer les HF des hématies adultes (HA) en s'appuyant en particulier sur les caractéristiques différentes de l'hémoglobine fœtale et de l'hémoglobine adulte. Les deux tests permettent de quantifier les HF et les HA (cf. champ 2).

#### Fréquence

La survenue d'HFM non significatives (TK inférieur à 5 HF/10 000 HA, cf. champ 2) surviendrait dans 1 à 28 % des grossesses [7–12] et jusqu'à 75 % environ lorsque le test est effectué en post-natal immédiat [13]. Des techniques d'enrichissement destinées à isoler des hématies fœtales nucléées montrent un passage minime d'HF dans 100 % des grossesses chez des femmes entre 6 et 34 SA remettant en cause le dogme d'une barrière placentaire parfaitement hermétique en conditions normales [14]. Les notions de seuil d'HFM et de quantification du saignement fœtal (exprimés en volume ou en nombre d'HF transfusées) sont donc fondamentales (cf. champ 2).

Dans la majorité des cas, les HFM dépistées sont de faible volume. Sebring et al. rapportent chez plus de 20 000 femmes testées, un volume estimé de saignement très faible,  $\leq 0,05$  mL dans 75 % des cas,  $\leq 1$  mL dans 96 % des cas et  $\geq 30$  mL dans moins de 1 % des cas [15]. Des études en population ont estimé également que des HFM  $> 20$  mL ne représentaient que 0,1 à 1 % des grossesses sur des prélèvements effectués le plus souvent avant la naissance [7,16,17].

Des seuils de 80 mL ou 150 mL d'HFM ont été proposés pour définir les HFM « sévères » ou « massives ». Pour ces seuils plus élevés d'HFM, l'incidence est beaucoup plus rare. Dans une série portant sur 30 944 femmes RH1 négatif ayant fait l'objet d'un dépistage systématique à l'accouchement par un TK, l'incidence des HFM  $> 80$  mL et  $> 150$  mL était respectivement de 0,09 % et 0,03 % (soit respectivement environ une grossesse sur 1000 et une grossesse sur un peu plus de 3000). En cours de grossesse il est difficile d'estimer l'incidence de ces HFM très élevées mais elles sont certainement encore plus rares qu'en post-partum immédiat. Dans cette même série, parmi les échantillons de sang maternel sélectionnés et non soumis à un dépistage systématique, envoyés en raison d'anomalie du bien-être fœtal, d'une mort fœtale ou d'une anémie néonatale, l'incidence en cours de grossesse était de 0,026 % (1/3893 grossesses) pour les HFM  $> 80$  mL et de 0,023 % (1/4360 grossesses) pour les HFM  $> 150$  mL [13].

La définition de la sévérité est sujette à débat mais il est sans doute plus pertinent de se baser sur un volume rapporté au poids fœtal, plutôt qu'au seul volume de sang perdu par le fœtus, comme discuté dans les champs 2 et 5 de ce CFE [16,18].

Il est à noter que les HFM avec des volumes transfusés importants sont les plus rares, mais aussi potentiellement les plus graves.

#### Conséquences

##### Versant maternel

Les HFM peuvent induire des allo-immunisations anti-érythrocytaires qui peuvent impacter secondairement la mère (difficultés transfusionnelles) et le fœtus (anémie hémolytique parfois grave) surtout pour les grossesses ultérieures. Il est très rare que la mère soit directement affectée par le passage de sang fœtal dans la circulation sanguine. Cependant dans des situations d'incompatibilité érythrocytaire ABO, des HFM importantes peuvent induire des réactions similaires à celles des accidents transfusionnels (e.g. frissons/hyperthermie, chute de la pression artérielle, angoisse, tachycardie, douleurs lombaires, hémoglobinurie, insuffisance rénale ...). Dans cette situation le risque de faux-négatif du TK ou de sous-estimation du volume sanguin transfusé est accru par l'hémolyse des HF liée à l'incompatibilité érythrocytaire [15,19].

##### Versant fœtal et néonatal

Les conséquences potentielles ne sont pas uniquement liées à l'anémie mais également à l'hypovolémie. Les HFM importantes,

qu'elles soient aiguës ou chroniques, mettent en jeu le pronostic fœtal par l'anémie et/ou l'hypovolémie induite, et peuvent provoquer des morts fœtales, avec ou sans anasarque, des lésions cérébrales et à la naissance des défaillances multiviscérales néonatales graves et un risque de séquelles neurologiques.

Pitkin fut l'un des premiers à proposer la recherche systématique d'une HFM en cas de mort fœtale [20]. L'HFM pourrait être responsable de près de 2,3 % à 14 % des morts fœtales, mais là encore la question des seuils est fondamentale pour interpréter le lien de causalité entre la mort fœtale et l'HFM [21–23]. Dans une série Lyonnaise, Huissoud et al. n'ont observé aucune mort périnatale ni aucune anémie néonatale avec un taux d'Hb inférieur à 6 g/dl pour des volumes d'HFM  $\leq 43$  mL/kg de poids fœtal [16]. Dans la série Lilloise de Rubod et al. rapportant 48 cas d'HFM  $> 20$  mL, le seuil de 20 mL/kg de poids fœtal était associé à un risque accru de mort fœtale (26,1 % vs. 0 % ;  $p = 0,01$ ) [17]. Pour Kecskes, le facteur pronostique le plus associé à un devenir post-natal péjoratif est un taux seuil d'Hb inférieur à 4 g/dL [24], même si l'évolution peut être favorable avec des taux d'Hb inférieurs [25]. Le volume médian des HFM pour ce taux d'Hb néonatale n'est pas clairement précisé dans la série de Kecskes mais il était situé entre 38 mL/kg et 51 mL/kg de poids fœtal d'après les informations mentionnées.

Chez les nouveau-nés survivants à une HFM, il y a peu d'études évaluant les conséquences neurodéveloppementales à long terme. D'une manière générale, les données sont plutôt rassurantes chez les enfants survivants. Dans la série de Rubod et al., aucune séquelle neurologique n'est rapportée chez les 31 des 42 enfants survivants disponibles pour l'analyse, à l'exception d'un seul enfant présentant une hypotonie néonatale qui s'est avérée par la suite être la conséquence d'un trouble inné mitochondrial [17]. Dans une série américaine, un seul des 41 survivants d'une HFM présentait des lésions neurologiques rattachables à l'HFM [15]. Enfin, dans une série évaluant les séquelles à plus long terme, un seul des 26 enfants ayant survécu à une HFM présentait des séquelles à type de quadriplégie spastique [13].

L'incidence réelle des lésions neurologiques après une HFM reste incertaine et ne concerne que les formes massives. Comme dans toutes les situations d'anémie ou d'hémorragie fœtale, les conséquences potentielles varient en fonction du contexte clinique (âge gestationnel de survenue, éventuelles comorbidités fœtales, ...) et des possibilités de prises en charge obstétricale et néonatale.

**Synthèse** : L'HFM est définie par le passage d'hématies fœtales (HF) d'origine vasculaire villositaire par rupture de la barrière placentaire au contact de la chambre intervillieuse. Les HF ainsi transférées circulent ensuite dans le sang maternel avec une durée de vie habituelle en l'absence d'incompatibilité ABO entre la mère et le fœtus. Ce passage d'HF peut être minime ou massif, persistant ou non, avec des conséquences variables sur le fœtus et le nouveau-né. L'incidence des HFM augmente au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse jusqu'à la délivrance où les effractions de la barrière sont les plus fréquentes.

Le pronostic fœtal et néonatal dépend de l'importance de l'HFM, de la cinétique, de son caractère aigu ou chronique, de l'impact hémodynamique, de l'anémie et du contexte clinique. Les seuils ne sont pas consensuels pour catégoriser la sévérité potentielle d'une HFM, mais le volume sanguin perdu lors de l'HFM rapporté au poids fœtal permettrait de mieux évaluer le risque de retentissement fœtal.

### 3.2. Champ 2 : Diagnostic biologique

*Question 2.1. Quel(s) test(s) biologique(s) réaliser pour diagnostiquer une hémorragie fœto-maternelle ?*

*Question 2.2. Comment exprimer le résultat du test de Kleihauer dans le cadre d'une hémorragie fœto-maternelle ?*

**Proposition 2**

**Pour le diagnostic d'hémorragie fœto-maternelle, il est proposé de réaliser en première intention un test de Kleihauer (TK) dont le seuil de positivité est de 5 hématies fœtales/10 000 hématies adultes. Le calcul du volume sanguin fœtal perdu en mL sera fait en divisant le résultat du TK par 2.**

**La cytométrie en flux peut également être utilisée en complément dans des laboratoires spécialisés, en cas de difficulté d'interprétation du TK.**

**AVIS D'EXPERTS**

Delphi :  $n = 56$  ; médiane 9 ; 95 % en accord au 1<sup>er</sup> tour.

### 3.2.1. Q 2.1. Quel(s) test(s) biologique(s) réaliser pour diagnostiquer une hémorragie fœto-maternelle ?

**Introduction**

Pour objectiver une hémorragie fœto-maternelle (HFM) avec passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, le recours à la biologie est incontournable mais la question se pose de savoir si les tests actuellement disponibles sont suffisamment fiables et rapides pour répondre aux besoins cliniques de prise en charge optimale des patientes.

**Argumentaire**

Deux principaux examens de biologie médicale sont utilisés pour diagnostiquer une HFM : le test de Kleihauer (TK) et la cytométrie en flux.

**Le test de Kleihauer**

Il est l'examen de référence et est pratiqué par environ 200 laboratoires de biologie médicale (LBM) en France.

Il s'agit d'un test cytochimique sur frottis sanguin fixé à l'éthanol mis au point en 1957 [26], qui repose sur l'élimination sélective de l'hémoglobine adulte (HbA) sous l'action d'une solution à pH acide, tout en préservant le contenu érythrocytaire en hémoglobine fœtale (HbF). Observées au microscope, les hématies adultes (HA) ayant perdu leur hémoglobine ont l'aspect de cellules sphériques, fantomatiques et incolores. Les hématies fœtales (HF) contenant de l'HbF ayant fixé la phloxine sont rose vif et sont réfringentes. Le centre national de référence en hémiobiologie périnatale (CNRHP) a émis des recommandations pour la pratique de ce test aussi bien pour la technique que pour le comptage des cellules sur lames [27,28].

Ce test a toutefois plusieurs limites. La première est qu'il n'est ni automatisé ni standardisé. Il nécessite un personnel formé et entraîné à sa réalisation sous peine d'une variation élevée du décompte des cellules d'un opérateur à un autre, d'autant plus que l'aspect sur lame après coloration peut varier d'un réactif à l'autre [27–29]. Cependant des efforts importants d'harmonisation des techniques (coloration, lecture, interprétation biologique) entre les laboratoires ont récemment permis une réduction importante de la variabilité des résultats d'un laboratoire à l'autre [28]. Une autre difficulté du TK est liée à l'interprétation des frottis sanguins avec des hématies maternelles contenant de l'HbF [30]. Ces hématies, appelées *F cells*, peuvent être présentes physiologiquement au cours de la grossesse (leur nombre est alors faible) soit en cas d'hémoglobinopathie telle qu'une thalassémie (leur nombre peut alors être plus élevé) et le TK peut être considéré, à tort comme positif. Les hématies maternelles contenant de l'HbF ou *F cells*, colorées en rose pâle à rose foncé après application de phloxine sont parfois difficiles à distinguer des authentiques hématies fœtales. Leur présence rend le résultat ininterprétable, et les quantifier risque d'induire en erreur le prescripteur. En cas de doute ou de résultat ininterprétable, la réalisation d'une électrophorèse de l'hémoglobine et/ou d'une cytométrie en flux, peut être pertinente et peut être discutée avec le biologiste. Il est à noter que l'interprétation du TK après une transfusion *in utero* est rendue difficile par la présence d'hématies adultes dans le sang fœtal.

La limite de sensibilité du TK est de 1 HF/10 000 HA avec un seuil de positivité fixé à 5 HF/10 000 HA comme étant significatif [27,28]. En dessous de ce seuil, l'HFM est sans impact clinique pour le fœtus, mais peut être responsable d'une allo-immunisation chez la mère en fonction de ses phénotypes érythrocytaires.

Pour établir si la positivité du test est le stigmate d'un saignement passé ou si elle témoigne d'une HFM en cours, il peut être utile d'effectuer des contrôles afin d'en évaluer la cinétique. Pour juger de la significativité de son évolutivité, il faut tenir compte de l'incertitude de mesure, propre à chaque laboratoire et définie lors de leur validation de méthode, ainsi que du niveau du résultat du TK. Par conséquent, il peut être nécessaire de répéter au moins 2 fois le TK, de façon à juger de l'évolution, tout en prenant en compte la variabilité potentielle des comptages.

Le délai d'exécution du TK varie en fonction des laboratoires de quelques heures à plusieurs jours. L'urgence de la situation peut être telle que le délai d'exécution en laboratoire de ces tests n'est pas adapté à la situation clinique.

Le temps technique est court, il est de l'ordre de 20 min mais l'étape de lecture est variable d'un opérateur à l'autre et prend plus de temps en cas de comptage. Lors d'un passage d'HF, étant donné la variabilité des résultats, il est recommandé que le comptage soit réalisé en double par 2 opérateurs distincts [27,28]. L'automatisation du TK sur les différentes phases analytiques est actuellement en cours d'évaluation ce qui favoriserait son utilisation dans les LBM assurant des urgences.

Selon les recommandations de la Société française de biologie clinique (SFBC) [31], le délai de rendu du TK pour la détection d'une HFM est de 6 h [32]. Ne pas rendre en urgence le TK restreint son utilisation à un diagnostic biologique de confirmation et limite son intérêt dans la prise en charge de la femme et de son fœtus. Pour autant, ce délai est actuellement difficile à respecter sur l'ensemble du territoire (acheminement et ressources biologiques locales).

**La cytométrie en flux**

La cytométrie en flux est considérée comme une bonne alternative au TK. Elle a l'avantage de différencier les HF des cellules ininterprétables ou des *F cells*.

Il existe plusieurs possibilités de marquage des érythrocytes :

- un marquage membranaire de l'antigène RH1 par l'anticorps monoclonal anti-D BRAD3 marqué par FITC [9,33].
- un marquage intra-cytoplasmique qui décèle l'HbF :

Deux trousse sont commercialisées :

- *FMH QuikQuant*<sup>™</sup> avec un marquage unique de l'HbF [34] ;
- *Fetal Cell Count*<sup>™</sup> avec un double marquage HbF/Anhydrase Carbonique, très utile en cas de fort taux d'HbF chez la mère. En effet, l'anhydrase carbonique (AC) étant un marqueur des hématies adultes, elle permet de mieux distinguer les vraies hématies fœtales HbF + AC- des *F cells* HbF + AC+ [35].

Les performances de ces techniques sont bonnes avec une meilleure répétabilité et reproductibilité que le TK [36]. La limite de la sensibilité est fixée à 5 HF/10 000 HA.

Le marquage BRAD 3 est une technique rapide (30 min), mais n'est applicable qu'aux femmes RH1 (D) négatif enceintes d'un fœtus de génotype *RHD* positif ce qui limite son utilisation.

Le marquage intra-cytoplasmique de l'HbF est une technique longue qui nécessite des étapes manuelles de fixation/perméabilisation (2 h de technique manuelle continue du technicien inadaptée au travail polyvalent du technicien en urgence).

Ces tests sont difficilement réalisables en urgence et réservés à des laboratoires de biologie médicale spécialisés car ils nécessitent des équipements particuliers, les cytomètres en flux ne se trouvant pas

**Tableau 1**  
Interprétation des résultats du test de Kleihauer.

TK	Interprétation	Conduite à tenir
Ininterprétable	Présence d'hémoglobine F dans les hématies adultes OU présence d'hémoglobines anormales	Proposer une électrophorèse de l'Hb maternelle en fonction du contexte Discuter l'intérêt d'une cytométrie en flux
1–4 HF	Positif non significatif Pas de risque d'anémie fœtale A prendre en compte pour le risque d'allo-immunisation si RH :-1 (RhD négatif)	Pas de contrôle du TK En cas de RH :-1, discuter une prévention de l'allo-immunisation
≥ 5 HF	Positif significatif Suspicion d'HFM	Calculer le volume sanguin perdu en mL : TK (HF/10 000 HA) divisé par 2 Rapporter au poids fœtal et exprimer en mL/kg de poids fœtal estimé Prise en charge en fonction du volume/kg de poids fœtal (cf. Fig. 1)
Cinétique		
Stabilité	Arrêt de l'hémorragie OU Variabilité des comptages	Cf. algorithme
> 30 % en 24 h	Poursuite de l'hémorragie OU Variabilité des comptages	Cf. algorithme

dans les laboratoires dédiés à l'urgence. Ils sont réalisés seulement dans de rares laboratoires en France avec un délai de rendu de résultat variant de 24 à 72 h. Ces techniques sont utiles en 2<sup>e</sup> intention en présence de nombreuses *F cells*.

**Synthèse** : Le test de Kleihauer, malgré ses limites, reste l'examen de première intention pour mettre en évidence le passage de globules rouges fœtaux dans la circulation maternelle. La cytométrie en flux peut également être utilisée en complément dans des laboratoires spécialisés, en se limitant aux cas pour lesquels la présence de *F cells* maternelles, parfois liées à des hémoglobinopathies associées, rendent le test de Kleihauer ininterprétable.

### 3.2.2. Q.2.2. Comment exprimer le résultat du test de Kleihauer dans le cadre d'une hémorragie fœto-maternelle ?

#### Introduction

L'expression du résultat quantitatif du test de Kleihauer (TK) [26] doit permettre à la fois :

- de quantifier l'hémorragie fœto-maternelle (HFM) : pour cela, le laboratoire de biologie médicale (LBM) rendra un résultat correspondant au rapport du nombre d'hématies fœtales (HF) sur le nombre d'hématies adultes (HA) ;
- d'estimer le volume sanguin fœtal perdu : pour cet usage, un paramètre calculé évaluant le volume de l'HFM sera nécessaire, en intégrant une évaluation de la volémie moyenne maternelle.

#### Argumentaire

##### Quantification de l'HFM

Il existe un consensus international sur la mesure du rapport du nombre absolu d'HF sur nombre absolu d'HA. Toutefois, ce rapport peut être exprimé soit sur 10 000 HA [27,28], soit sur 100 HA [18]. Cette dernière expression en pourcentage présente l'avantage d'être conforme à l'usage retrouvé dans les publications internationales [32,37,38]. Les recommandations françaises sur la prévention de l'allo-immunisation expriment le résultat en nombre d'HF/10 000 HA pour adapter les doses d'immunoglobulines anti-D [2]. On rappelle ici cependant que le champ de cette présente recommandation n'inclut pas la prévention de l'allo-immunisation.

Pour des raisons pratiques d'usage, le CNRHP recommande donc aux LBM de maintenir l'expression du résultat du TK en HF/10 000 HA. Parallèlement, les recommandations techniques prévoient de parcourir 10 champs pour compter au moins 10 000 HA, de façon à garantir une mesure suffisamment précise en répétant la procédure sur 2 lames différentes. Le résultat est ainsi obtenu directement sans risque d'erreur de calcul [27,28].

##### Estimation du volume sanguin fœtal perdu

La traduction du pourcentage de cellules fœtales identifiées à partir du TK en un volume de sang fœtal perdu ( $V_p$ ) est intéressante pour le prescripteur. Différentes formules ont été proposées pour

l'estimer avec des hypothèses variables notamment sur la valeur moyenne du volume sanguin maternel [18,27,32,37,38,39]. La formule simplifiée recommandée par le CNRHP [27] est la suivante :

$$V_p = \text{Volume de sang fœtal perdu (mL)} = \frac{HF}{10000 HA} * 0,5$$

C'est donc le résultat du TK divisé par 2.

Le volume est à rapporter au poids fœtal estimé (cf. champ 5).

**Synthèse** : L'expression du résultat du TK en ratio nombre d'HF/10 000 HA permet d'estimer le volume sanguin perdu. L'évaluation du volume de sang fœtal perdu en mL sera faite simplement en divisant le TK par 2. L'interprétation du test de Kleihauer est synthétisée dans le **Tableau 1**.

### 3.2.3. Champ 3 : Performance de l'échographie et de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal en cas d'hémorragie fœto-maternelle

Question 3.1 La réalisation d'une échographie fœtale permet-elle de faire suspecter une anémie fœtale en cas d'hémorragie fœto-maternelle ?

Question 3.2 L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal permet-il de faire suspecter une anémie fœtale en cas d'hémorragie fœto-maternelle ?

#### Proposition 3

**Dans un contexte d'hémorragie fœto-maternelle, pour dépister une anémie fœtale, il est proposé de réaliser une échographie avec mesure du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne et de réaliser, selon l'âge gestationnel, un enregistrement du rythme cardiaque fœtal. La normalité de ces examens n'exclut pas la présence d'une anémie fœtale.**

#### AVIS D'EXPERTS

Delphi :  $n = 53$  ; médiane 9 ; 94 % en accord au 1<sup>er</sup> tour.

### 3.2.4. Q3.1 La réalisation d'une échographie fœtale permet-elle de faire suspecter une anémie fœtale en cas d'HFM ?

#### Introduction

L'échographie est un des moyens susceptibles de faire suspecter une anémie fœtale. Le retentissement fœtal échographique va dépendre de la quantité de sang transfusé du fœtus à la mère [17]. En cas de shunt à haut débit, l'HFM sera aiguë et massive, pouvant entraîner une hypovolémie fœtale, sans nécessairement d'anémie fœtale associée. La tolérance fœtale est souvent mauvaise et l'HFM peut provoquer une mort fœtale, sans forcément passer par un stade d'anasarque. C'est en cas de shunt de débit plus modéré que l'HFM provoquerait une anémie fœtale, qui peut être plus ou moins

profonde. Les signes échographiques dépendent donc du volume de l'HFM, du caractère aigu ou chronique du saignement fœto-maternel et de la persistance ou non du saignement lié à la brèche causale.

La littérature sur l'évaluation échographique de l'anémie fœtale est issue principalement de l'étude des allo-immunisations érythrocytaires. La physiopathologie n'est pas exactement la même, puisque dans cette situation, les globules rouges fœtaux sont détruits par les anticorps maternels sans hypovolémie, et il s'agit d'un processus chronique.

#### Argumentaire

Quel que soit le mécanisme, l'anémie fœtale peut être détectée par la mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM) [40]. Il existe une corrélation entre le pic de la vitesse systolique dans l'artère cérébrale moyenne et la concentration en hémoglobine fœtale [41]. Lorsque l'hémoglobine diminue, le PSV-ACM augmente et peut être utilisé pour estimer la valeur de l'hémoglobine avec un bon degré de corrélation [40,42]. Cette augmentation est liée à une baisse de la viscosité sanguine ainsi qu'à une élévation du débit cardiaque fœtal. Un PSV-ACM supérieur ou égal à 1,50 MoM est utilisé comme test de dépistage pour identifier les anémies fœtales modérées à sévères [43]. Ce seuil a été déterminé à partir de l'étude multicentrique de Mari et al. [41], ayant inclus 111 fœtus à risque d'anémie en lien avec une allo-immunisation érythrocytaire. La mesure de PSV-ACM a été corrélée à la concentration en hémoglobine obtenue par ponction de sang fœtal. En cas d'anémie fœtale modérée ou sévère, la sensibilité d'un PSV-ACM  $\geq 1,50$  MoM était de 100 %.

Pretlove et al. [44] ont réalisé une méta-analyse des études ayant étudié la valeur diagnostique du PSV-ACM en comparaison à la technique de référence (ponction de sang fœtal ou hémoglobine néonatale) pour dépister une anémie sévère quel qu'en soit le mécanisme. Neuf études de bonne qualité ont été incluses, portant sur 675 fœtus dont 98 avec anémie et 577 sans anémie. La méta-analyse de ces neuf études, retrouvait une sensibilité d'un PSV-ACM  $\geq 1,50$  MoM de 75,5 % (65,8 à 83,6 %) et une spécificité de 90,8 % (88,2 à 93 %) pour le dépistage de l'anémie sévère.

La mesure du PSV-ACM a été initialement développée pour dépister une anémie fœtale en cas d'allo-immunisation érythrocytaire, mais il a aussi été suggéré que cette mesure pouvait être utile pour dépister l'anémie en lien avec d'autres causes, notamment l'HFM. Dans le contexte d'HFM confirmée, une seule étude a étudié les performances du PSV-ACM. Bellussi et al. [45] ont mené une revue systématique de la littérature entre 1998 et 2014 ce qui a permis d'étudier 35 cas d'HFM sévère (38 fœtus) confirmée par cytométrie en flux. L'hémoglobine sur ponction de sang fœtal ou hémoglobine néonatale était supérieure à 8 g/dL dans seulement deux cas (8,6 et 9 g/dL). Parmi les 38 fœtus, 97 % (37/38) avaient un PSV-ACM  $\geq 1,50$  MoM (un seul fœtus avec un PSV-ACM à 1,45 MoM). Le PSV-ACM était le meilleur facteur prédictif d'une HFM, en comparaison à la variabilité sinusoidale du rythme cardiaque fœtal (66 % 18/27), et à la baisse des mouvements actifs fœtaux (32 % 12/38). Cependant, il est délicat d'apprécier la performance du PSV-ACM en cas d'HFM aiguë et massive, car les modifications hémodynamiques secondaires à l'hypovolémie et l'absence de modification de la viscosité sanguine pourraient mettre en défaut cette mesure.

La mesure du PSV-ACM en échographie présente toutefois certaines limites. Le temps nécessaire pour cette mesure est estimé à 5–10 minutes [43]. Elle doit répondre à des critères qualité ce qui rend la mesure difficile pour un opérateur non entraîné. La technique appropriée pour obtenir des spectres Doppler de l'artère cérébrale moyenne a été décrite par l'ISUOG [43,46]. Une étude rétrospective a repris 192 mesures de PSV-ACM et a mis en évidence que seulement 12 % des images respectaient tous les critères de qualité [47]. La reproductibilité inter- et intra-observateur est très bonne (< 15 % de variation inter-observateur dans 99 % des cas) mais est influencée par la correction d'angle [48], le site de mesure [49] et l'entraînement

[50]. Enfin, la mesure du PSV-ACM a été moins évaluée après 34-35 SA et est alors moins fiable [42,51].

L'échographie peut également mettre en évidence d'autres signes en cas d'anémie fœtale sévère, notamment l'anasarque fœto-placentaire, qui correspond à l'accumulation anormale de liquide dans au moins deux compartiments fœtaux distincts ou un compartiment fœtal et un annexiel. L'anasarque secondaire à une anémie immune est rare chez les fœtus quand la concentration en hémoglobine est supérieure à 5 g/dL [52]. Une large étude rétrospective ayant inclus 213 fœtus ayant eu 599 transfusions *in utero* (TIU) pour une anémie allo-immune, a retrouvé une corrélation entre le taux d'hémoglobine et l'anasarque : médiane à 6,1 g/dL (Q1–Q3 1.9–13.2) quand il n'y avait pas d'anasarque, 3,5 g/dL (Q1–Q3 1.6–8.7) en cas d'anasarque modéré, et 3,1 g/dL (Q1–Q3 1.1–6.8) en cas d'anasarque sévère [53].

Les signes échographiques d'anasarque les plus fréquents sont l'ascite, l'épanchement pleural, l'épanchement péricardique et l'œdème sous-cutané [54,55]. Dans une étude prospective de cohorte chez 26 fœtus consécutifs en anasarque, seuls 3 cas étaient rapportés à des HFM [54]. Dans une étude de cohorte rétrospective monocentrique entre 2000 et 2014, sur 220 cas d'anasarque seuls 2 étaient en lien avec une HFM [55].

Il est ainsi utile de noter que les signes échographiques d'anémie fœtale en dehors de la mesure du PSV-ACM sont tardifs et peu décrits dans l'HFM.

Synthèse : Il est démontré que le PSV-ACM est fiable pour dépister l'anémie fœtale allo-immune mais les données sont limitées dans l'HFM. La normalité de cette mesure ne permet pas d'exclure une anémie fœtale dans un contexte d'HFM. Les autres signes échographiques d'anémie fœtale sont plus tardifs et moins spécifiques.

#### 3.2.5. Q3.2 L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal permet-il de faire suspecter une anémie fœtale en cas d'HFM ?

##### Introduction

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) est un moyen d'évaluation du bien être fœtal. En cas d'anémie fœtale, les mécanismes des anomalies du RCF potentiellement observées ne sont pas complètement élucidés. Elles seraient liées au faible taux d'oxygène dans le sang fœtal par manque de globules rouges. Cette hypoxie entraînerait une hypoxie tissulaire et le dysfonctionnement du système nerveux central. Les anomalies seraient donc la conséquence d'une absence de contrôle de la fréquence cardiaque par le système nerveux autonome [56,57]. Les anomalies du RCF pourraient dépendre du degré de maturation du SNC [58] et du caractère aigu et massif ou à l'inverse chronique de l'anémie [59].

##### Argumentaire

La variabilité sinusoidale a été définie par la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique, comme un signal régulier, lisse et ondulant, ressemblant à une onde sinusoidale, avec une amplitude de 5–15 bpm et une fréquence de 3 à 5 cycles par minute. Ce profil dure plus de 30 minutes et coïncide avec l'absence d'accélération [60]. Classiquement, la variabilité sinusoidale du RCF est associée à une anémie fœtale sévère [61,62]. Ce profil a également été décrit dans les hypoxies fœtales aiguës, les infections, les malformations cardiaques, l'hydrocéphalie et les laparochisis [62,63]. La variabilité sinusoidale est un profil pré-mortem nécessitant une intervention rapide [59,62,64]. Il peut être continu ou par phases avec une alternance de RCF non sinusoidal.

L'étude la plus récente, publiée en 2025 par Anteby et al., est une étude rétrospective monocentrique portant sur la période de 2011 à 2019 [65]. Sur une cohorte de 105 050 accouchements, 34 nouveau-nés ayant nécessité une transfusion sanguine dans les 24 premières heures de vie pour une hémoglobine < 10 g/dL ont été inclus. Aucune anémie n'avait été suspectée en anténatal, et 58,8 % (20/34) des anémies étaient secondaires à une hémorragie fœto-maternelle

(HFM), diagnostiquée par un test de Kleihauer. Parmi les 34 nouveaux, 32 tracés de rythme cardiaque fœtal (RCF) ont été étudiés à l'aveugle par quatre experts. Un seul cas sur 32 (3 %) présentait une variabilité sinusoïdale. Une réduction ou une absence de variabilité était observée dans 22 cas (69 %), et une absence d'accélération dans 28 cas (88 %). Des anomalies combinées de la variabilité et de la réactivité étaient présentes dans 15 cas (47 %). Des ralentissements variables étaient présents dans 23 cas (72 %). Au total, 29 tracés (91 %) ont été jugés non rassurants.

Les autres études sur la variabilité sinusoïdale sont anciennes et il s'agit le plus souvent d'études de cohorte à faible effectif menées dans un contexte pathologique.

Dans le contexte des allo-immunisations érythrocytaires, 3 études de cohorte ayant étudié le RCF avant cordocentèse ont été publiées. Visser et al. ont rapporté une série de 42 patientes, parmi lesquelles 12 (28,5 %) présentaient un RCF avec une variabilité sinusoïdale avant cordocentèse [66]. Tous les fœtus avec une variabilité sinusoïdale présentaient une anémie. Seul un fœtus avec anémie ne présentait pas de variabilité sinusoïdale. Sadvovsky et al. ont étudié 105 enregistrements du RCF chez 49 patientes avant cordocentèse [67]. L'anémie sévère était associée à des ralentissements ou une variabilité sinusoïdale chez 12 fœtus/15 (80 %). L'anémie fœtale modérée était accompagnée d'anomalies du RCF peu spécifiques à type de perte des accélérations, variabilité réduite, ou tachycardie. A l'inverse, le RCF était réactif chez 71 % des fœtus avec anémie modérée et 80 % des fœtus non anémiés. Ainsi, la normalité du RCF ne permettait pas d'exclure une anémie fœtale. Enfin, Nicolaidis et al. ont étudié 33 enregistrements du RCF avant cordocentèse [68]. Le RCF présentait une sensibilité pour prédire une anémie fœtale (modérée ou sévère) variant de 10 à 41 % selon la classification utilisée.

Dans le cadre spécifique des anémies secondaires à une HFM, une variabilité sinusoïdale a été rapportée dans 12 à 66 % des cas en fonction des études. Giacoia et al., à partir d'une revue de la littérature entre 1966 et 1997, ont étudié 134 cas d'HFM sévère. Ils retrouvaient 15,7 % de rythme sinusoïdal (21/134 cas) [69]. Bellussi et al., à partir d'une étude rétrospective combinée à une revue de la littérature entre 1990 et 2014, ont étudié 35 cas d'HFM. Les anomalies du RCF retrouvées dans cette étude correspondaient à une variabilité sinusoïdale dans 66 % des cas (18 cas/27). Les autres anomalies retrouvées étaient une variabilité réduite dans 6 cas, des ralentissements dans 2 cas et une tachycardie dans 1 cas [45]. Enfin Christensen et al. ont mené une étude multicentrique rétrospective sur base de données. Sur 219 853 naissances vivantes, 24 avaient une anémie secondaire à une HFM. Aucun cas n'a été diagnostiqué en anténatal mais 19 césariennes en urgence ont été pratiquées pour état fœtal non rassurant d'après le RCF, et tous avaient une Hb < 8 g/dL. Parmi les 24 cas, seuls 3 avaient une variabilité sinusoïdale soit 12,5 % [70]. Ainsi, dans ces séries spécifiques à l'HFM, en cas d'anémie sévère la variabilité n'est pas toujours sinusoïdale, mais en cas de variabilité sinusoïdale, l'anémie est toujours sévère.

Synthèse : En cas d'anémie fœtale sévère, l'anomalie du RCF devant alerter est la présence d'une variabilité sinusoïdale, mais toute forme d'anomalie peut être retrouvée. En cas d'anémie non sévère, les anomalies du RCF sont moins constantes et non spécifiques. La variabilité sinusoïdale est également rapportée en cas d'anémie fœtale dans un contexte d'HFM, mais la normalité du RCF ne permet pas d'exclure une anémie fœtale.

### 3.3. Champ 4 : Contextes à risque d'hémorragie fœto-maternelle

Question 4.1 Quelles sont les causes potentielles d'hémorragie fœto-maternelle en prénatal ?

Question 4.2 Quelles sont les circonstances qui doivent faire évoquer une hémorragie fœto-maternelle ?

#### Proposition 4

**Il est proposé de réaliser un test de Kleihauer (TK) en cas de diminution des mouvements actifs fœtaux avec évaluation initiale anormale, de signes échographiques d'anémie fœtale, de rythme cardiaque fœtal sinusoïdal, ou en cas de mort fœtale, dans le but de rechercher une hémorragie fœto-maternelle (HFM).**

**Il est proposé de ne pas réaliser de façon systématique un test de Kleihauer en cas de prélèvement ovulaire, de version par manœuvres externes, ou de métrorragies en cours de grossesse.**

**En cas de traumatisme abdominal, il est proposé de réaliser un test de Kleihauer, en fonction des caractéristiques du choc (forte intensité, traumatisme abdominal direct).**

#### AVIS D'EXPERTS

Delphi :  $n = 55$  ; médiane 8 ; 82 % en accord au 1<sup>er</sup> tour.

Les circonstances pouvant faire évoquer une HFM sont multiples, même s'il n'est retrouvé aucune cause dans environ 80 % des cas [69]. Pour ce consensus formalisé d'experts, nous avons fait le choix de distinguer :

- les causes potentielles d'HFM : lorsqu'un événement peut potentiellement être lui-même à l'origine d'une HFM (prélèvements ovulaires, version par manœuvre externe, et traumatismes abdominaux) ;
- les circonstances qui doivent faire évoquer une HFM : il peut s'agir de signes maternels (métrorragies ou diminution de la perception des mouvements actifs fœtaux) ou fœtaux (mort fœtale, anomalies échographiques ou du rythme cardiaque fœtal).

Les recommandations pour la pratique clinique (RPC) sur la prévention de l'allo-immunisation anti-D (anti-RH1) du Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) publiées en 2005 [1], évoquaient l'HFM sous le prisme du risque d'allo-immunisation, tandis que le champ de cette présente recommandation est la question de la spoliation sanguine fœtale en cas d'HFM. Dans la question de l'allo-immunisation anti-D, le test de Kleihauer (TK) a pour but de permettre d'adapter les doses d'immunoglobulines anti-D. Concernant la problématique de la spoliation sanguine, le TK sert à apprécier le volume spolié et donc le niveau de risque.

A noter enfin que la découverte d'une anémie néonatale peut être en lien avec une HFM et un TK doit être alors réalisé chez la patiente en l'absence de cause évidente. L'anémie néonatale n'est pas dans le champ de cette recommandation et ne sera donc pas traitée.

#### 3.3.1. Q4.1 Quelles sont les causes potentielles d'HFM en prénatal ?

##### Introduction

Plusieurs causes potentielles de rupture de la barrière fœto-placentaire et donc d'HFM ont été évoquées : prélèvements ovulaires, version par manœuvre externe, et traumatismes abdominaux [18].

##### Argumentaire

Les données issues de la littérature évaluant le lien entre l'HFM et les prélèvements ovulaires (biopsie de trophoblaste, amniocentèse et prélèvement de sang fœtal) présentent de nombreuses limites. Elles reposent sur des effectifs réduits, ne distinguent pas toujours clairement les différents types de prélèvements, n'intègrent pas d'analyse en fonction de l'âge gestationnel et utilisent des techniques hétérogènes pour diagnostiquer une éventuelle HFM [71–75]. Les RPC sur la prévention de l'allo-immunisation anti-D (anti-RH1) du CNGOF publiées en 2005, notaient que les prélèvements ovulaires réalisés au premier trimestre n'exposaient qu'à un risque modéré de passage d'hématies fœtales, tandis que le risque était plus important au

deuxième et au troisième trimestre [1]. Au-delà du risque potentiel d'allo-immunisation anti-D et de la nécessité d'une prophylaxie, aucune donnée dans la littérature ne permet d'estimer le risque qu'une HFM entraîne une hypovolémie et/ou une anémie fœtale en cas de prélèvement ovulaire. Ainsi, le TK réalisé dans le cadre d'un prélèvement ovulaire a pour principal objectif d'adapter la prophylaxie de l'allo-immunisation, plutôt que de détecter une HFM à risque fœtal.

Concernant la version par manœuvres externes (VME), dans les dernières recommandations de pratique clinique du CNGOF sur la présentation du siège publiées en 2020, le risque d'HFM après une tentative de VME a été décrit comme faible (2,4 %), et le risque d'HFM > 30 mL encore plus faible (< 0,1 %) (NP3) [76]. Il n'est d'ailleurs pas recommandé de réaliser systématiquement un test de Kleihauer après une tentative de VME en cas de présentation du siège à terme (Accord professionnel). En l'absence de nouvelles données depuis la publication de ces RPC, le risque d'HFM justifie de réaliser une prophylaxie systématique de l'allo-immunisation anti-D chez les femmes RH :-1 (Rhésus D négatif). En revanche, le risque d'HFM à risque de conséquences fœtales à court terme est lui faible, ne justifiant donc pas la réalisation systématique d'un TK après une VME.

Concernant les traumatismes abdominaux pendant la grossesse, une récente revue systématique de la littérature publiée en 2023 reprenant 45 études, met en lumière la difficulté d'interprétation des différentes publications, notamment compte-tenu de l'hétérogénéité des classifications des traumatismes et des techniques de quantification de l'HFM [77]. Il apparaît cependant que les conséquences de ces traumatismes dépendent de leur intensité et de leurs modalités, notamment car ces situations semblent présenter un risque accru d'hématome rétro-placentaire [78,79]. Dans une étude rétrospective française portant sur 265 femmes ayant présenté un traumatisme abdominal après 15 SA, et dans une étude de cohorte américaine incluant 317 patientes, le taux de TK positifs était corrélé à l'intensité du traumatisme [80,81]. Les classifications fondées sur l'intensité du traumatisme pourraient être utiles pour identifier les situations les plus à risque d'HFM, que ce soit à travers une approche binaire (traumatisme mineur ou majeur) [82], ou en utilisant le score *Injury Severity Score* (ISS), bien que ce dernier ne soit pas spécifiquement adapté à la femme enceinte. Ainsi dans l'étude de Girard et al., [80], parmi les 265 femmes ayant présenté un traumatisme abdominal au-delà de 15 SA entre janvier 2014 et avril 2016, les chutes de leur hauteur représentaient 40 % des indications de consultation pour traumatisme abdominal (106/265), les accidents de la voie publique (AVP) 32 % (84/265) et les coups directs sur le ventre 28 % (75/265). Les patientes avaient été classées en 2 groupes de traumatismes (mineurs ou sévères) comme proposé par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) [82]. Le groupe « traumatismes sévères » comprenait les patientes ayant eu un traumatisme avec signe de gravité, c'est-à-dire : un traumatisme de forte intensité (AVP sur un véhicule deux roues et/ou une vitesse lors de l'accident  $\geq 50$  km/h et/ou le déclenchement des airbags lors du choc), des lombalgies ou cervicalgies après un AVP, ou un traumatisme ayant entraîné des douleurs abdominales significatives, des signes physiques de coups, des métrorragies, une rupture de la poche des eaux, des contractions utérines ( $\geq 1$  par 10 minutes) ou une anomalie du rythme cardiaque fœtal après 24 SA. Parmi ces 265 patientes, 232 ont eu un TK à l'entrée. Un TK était considéré comme positif lorsqu'il était supérieur ou égal à 10 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles. Parmi les patientes classées dans le groupe traumatisme mineur ( $n = 160$ ), il était retrouvé un TK positif chez 5 patientes soit dans 3,1 % des cas. Dans le groupe traumatisme sévère ( $n = 69$ ), il était retrouvé un TK positif dans 11,6 % des cas ( $n = 8$ ). En revanche, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre le taux d'issues défavorables dans le groupe avec TK positifs et celui avec TK négatif, que ce soit dans la population globale ( $p = 0,16$ ), dans la population de traumatismes mineurs ( $p = 1$ ) ou

dans la population de traumatismes sévères ( $p = 0,14$ ). A noter qu'une revue systématique récente a synthétisé les recommandations de six sociétés savantes internationales concernant la prise en charge des patientes enceintes ayant eu un traumatisme, mais ne prenait en compte la réalisation d'un TK que pour évaluer le risque d'allo-immunisation [83]. Ainsi, indépendamment de la positivité du TK en cas de traumatisme et de la question de l'allo-immunisation anti-D, aucune donnée ne permet d'évaluer la place du TK pour recherche d'une HFM à risque de conséquences fœtales à court terme.

**Synthèse** : Les données de la littérature sont insuffisantes pour évaluer de façon fiable les causes potentielles d'HFM, et en particulier celles à risque d'HFM importante. Si ce risque paraît limité en cas de prélèvement ovulaire ou de VME, il pourrait être plus important en cas de traumatisme abdominal direct à forte intensité.

### 3.3.2. Q4.2 Quelles sont les circonstances qui doivent faire évoquer une HFM ?

#### Introduction

Au-delà des causes potentielles d'HFM, il est essentiel d'identifier les circonstances qui doivent faire évoquer une HFM. Il peut s'agir de signes maternels (métrorragies ou diminution de la perception des mouvements actifs fœtaux) ou, comme il a déjà été vu dans le champ 3, de signes fœtaux (anomalies échographiques et anomalies du rythme cardiaque fœtal).

#### Argumentaire

Dans les recommandations du CNGOF de 2005 portant sur l'allo-immunisation anti-D, la présence de métrorragies au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre était considérée comme à risque modéré de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle [1]. Une des principales publications est l'étude prospective de Balderston et al. en 2003, qui a montré que le risque d'HFM ne semblait pas majoré chez 91 patientes ayant saigné au troisième trimestre de la grossesse, en comparaison à un groupe contrôle de patientes sans saignement [84]. Même si les données dans la littérature sont peu nombreuses, elles ne justifient pas la réalisation systématique d'un TK en cas de métrorragies isolées, en dehors de la question de la prévention de l'allo-immunisation anti-D, qui n'est pas abordée dans ce consensus formalisé d'experts.

La diminution des mouvements actifs fœtaux (MAF) est un motif fréquent de consultation. Le dernier consensus formalisé d'experts portant sur la mort fœtale publié en 2024 par le CNGOF, proposait de ne pas réaliser systématiquement de test de Kleihauer en cas de consultation pour diminution des MAF, si l'évaluation initiale était normale et qu'il n'était pas suspecté de pathologie sous-jacente (avis d'experts) [85]. Il n'y a pas eu de nouvelle donnée pertinente publiée à ce sujet depuis ce consensus. La proposition émise par le groupe d'expert en cas de consultation pour diminution des MAF était la suivante :

« En cas de consultation pour diminution des mouvements actifs fœtaux, il est proposé de :

- vérifier la présence d'une activité cardiaque fœtale ;
- réaliser une évaluation initiale :
  - rechercher une situation à risque, notamment de retard de croissance *in utero* et d'anémie fœtale par l'examen clinique et l'analyse du dossier obstétrical,
  - réaliser une évaluation fœtale par :
    - un enregistrement du rythme cardiaque fœtal et perception des mouvements fœtaux,
    - et/ou une échographie objectivant les mouvements fœtaux et appréciant la quantité de liquide amniotique, sans nécessité de réaliser un score biophysique (score de Manning).

Le choix de la ou des méthodes d'évaluation sera dépendant de l'âge gestationnel, du contexte et des ressources locales.

Si l'évaluation initiale est normale et qu'il n'est pas suspecté de pathologie sous-jacente, il est proposé de ne pas réaliser de test de Kleihauer, ni de prévoir une surveillance spécifique, ni un déclenchement systématique de l'accouchement.

Si l'évaluation initiale n'est pas normale, la prise en charge doit être adaptée au cas par cas (avis d'experts).

Concernant la mort fœtale, le CNGOF, dans le dernier consensus formalisé d'experts publié en 2024, proposait la réalisation systématique d'un TK en cas de mort fœtale (avis d'experts) [85].

Enfin, le champ de cette recommandation n'inclut pas le versant néonatal. Toutefois, une anémie néonatale est observée dans près d'un tiers des cas d'HFM sévère [69]. Ainsi, en présence d'une pâleur néonatale importante, d'un choc hypovolémique ou d'une anémie inexpliquée, il semble pertinent de rechercher une HFM [18].

Par ailleurs, dans certains cas, l'anémie néonatale peut être liée à un choriocarcinome placentaire [18]. Bien que cette pathologie soit rare, touchant environ 1 grossesse sur 50 000, elle semble être associée à un risque accru d'HFM [86,87], un lien confirmé par deux récentes revues de la littérature [88,89]. En revanche, bien que parfois retrouvée lors d'une anémie fœtale, l'association entre chorioangiome et HFM n'est à ce jour pas démontrée [90,91]. Au regard de ces données, lorsqu'une anémie néonatale est diagnostiquée, un TK doit être envisagé. L'examen anatomopathologique du placenta, lorsqu'il est encore disponible, peut apporter des éléments diagnostiques supplémentaires, notamment pour rechercher un choriocarcinome.

**Synthèse :** Les données de la littérature sont insuffisantes pour justifier la réalisation systématique d'un TK en cas de métrorragies isolées, en dehors de la question de la prévention de l'allo-immunisation anti-D, ou de diminution des mouvements actifs fœtaux, lorsque l'évaluation initiale est normale et qu'il n'est pas suspecté de pathologie sous-jacente.

### 3.4. Champ 5 : Conduite à tenir en cas d'hémorragie fœto-maternelle

Question 5.1 En cas d'hémorragie fœto-maternelle, quels sont les critères de gravité ?

Question 5.2 En cas d'hémorragie fœto-maternelle, quelle est la prise en charge ?

Question 5.3 Quel est le risque de récurrence d'une hémorragie fœto-maternelle à l'occasion d'une nouvelle grossesse ?

#### Proposition 5

**En cas d'hémorragie fœto-maternelle (HFM), il est proposé d'évaluer la gravité en fonction de l'estimation du volume d'HFM, de la présence ou non de signes échographiques d'anémie fœtale, et de la présence ou non d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF). Pour estimer le volume d'HFM, il est proposé d'utiliser le test de Kleihauer (TK) dont le résultat sera rapporté à l'estimation échographique du poids fœtal.**

**À partir de ce calcul, il est proposé de classer l'HFM selon 3 niveaux de risque de retentissement fœtal ou néonatal :**

- **risque faible :** volume d'HFM < 10 mL/kg, en l'absence de signes échographiques d'anémie fœtale et d'anomalies du RCF ;
- **risque modéré :** volume d'HFM ≥ 10 mL/kg et < 20 mL/kg, en l'absence de signes échographiques d'anémie fœtale et d'anomalies du RCF ;
- **risque important :** volume ≥ 20 mL/kg, et/ou présence de signes échographiques d'anémie fœtale et/ou d'anomalies du RCF ;

**Lors du suivi, il est proposé de considérer une augmentation du TK de 30 % ou plus par rapport au TK précédent comme le signe d'une HFM active et donc comme un élément anormal de la réévaluation.**

#### La conduite à tenir dépend du niveau de risque :

##### En cas d'HFM à risque faible :

**Il est proposé de ne pas hospitaliser systématiquement la patiente et de réaliser une réévaluation à 24 heures avec renouvellement du test de Kleihauer, de l'échographie et d'un enregistrement du RCF selon l'âge gestationnel. La situation sera considérée comme étant à risque important si la réévaluation est anormale.**

**Il est proposé d'organiser une consultation de surveillance à 5 - 10 jours avec test de Kleihauer, échographie et enregistrement du RCF selon l'âge gestationnel si la réévaluation à 24 heures est normale.**

##### En cas d'HFM à risque modéré :

**Il est proposé de discuter une hospitalisation en fonction du contexte sans que celle-ci soit systématique et de convenir de la prise en charge en accord avec le centre de recours.**

**Il est proposé de réaliser une réévaluation systématique à 24 heures avec renouvellement du test de Kleihauer, de l'échographie et d'un enregistrement du RCF selon l'âge gestationnel. La surveillance sera adaptée au cas par cas et la situation sera considérée comme étant à risque important si la réévaluation est anormale.**

##### En cas d'HFM à risque important :

**Il est proposé de déterminer en urgence la prise en charge avec le centre de recours.**

**Les grands principes de prise en charge devant être discutés sont les suivants : hospitalisation en maternité de type adapté, corticothérapie anténatale avant 34 SA, surveillance quotidienne (reposant sur le test de Kleihauer, l'échographie et l'enregistrement du RCF), une transfusion fœtale ou une naissance anticipée en fonction de l'âge gestationnel.**

**Une neuro-imagerie fœtale de référence pourra être réalisée environ 4 semaines après le début avéré ou supposé de l'anémie fœtale en fonction de l'âge gestationnel.**

**Si une naissance est envisagée, il est proposé que celle-ci soit organisée en coordination avec l'équipe pédiatrique en cas de suspicion d'anémie fœtale. Le mode de naissance sera choisi de façon à permettre une naissance dans un délai court. Une césarienne pourra être réalisée d'emblée si l'état fœtal n'est pas rassurant.**

**Il est proposé qu'un examen anatomopathologique du placenta soit réalisé afin d'éliminer notamment la présence d'un choriocarcinome.**

**En cas d'antécédent d'HFM lors d'une grossesse précédente, il est proposé d'être rassurant quant au risque de récurrence d'HFM et de ne pas réaliser de surveillance particulière à l'occasion d'une nouvelle grossesse.**

#### AVIS D'EXPERTS

Delphi : n = 50 ; médiane 8,5 ; 92 % en accord au 1<sup>er</sup> tour.

### 3.4.1. Q5.1 En cas d'hémorragie fœto-maternelle, quels sont les critères de gravité ?

#### Introduction

Les hémorragies fœto-maternelles (HFM) peuvent être de gravité très variable. Ce niveau de gravité est lié à l'impact fœtal ou néonatal suspecté. La gravité est appréciée en fonction de paramètres biologiques, des données de l'échographie fœtale et du rythme cardiaque fœtal.

#### Argumentaire

##### 1/Critères de gravité biologique

La gravité de l'HFM est liée à son volume estimé par le résultat du test de Kleihauer (TK) (cf. champ 2). Plusieurs études ont évalué l'impact de ce volume sur le devenir fœtal et néonatal [15–17,92]. Cet impact est lié à la proportion du volume sanguin fœtoplacentaire qu'il représente. Ce dernier varie au cours de la grossesse en fonction notamment du poids fœtal et il n'existe pas de formule consensuelle permettant de l'estimer précisément [93–95]. Il est possible de rapporter directement le volume de l'HFM au poids fœtal.

Il n'existe que deux études portant sur le devenir fœtal et néonatal en fonction du volume de l'HFM rapporté au poids fœtal [16,17]. Il s'agit de deux études françaises rétrospectives. La première étude, de Rubod et al., porte sur une série de 48 cas d'HFM d'au moins 20 mL et a montré que les conséquences périnatales étaient plus fréquentes à partir d'un seuil d'HFM de 20 mL par kg de poids fœtal estimé par un TK : mort fœtale (26 % vs 0 %), prématurité induite (17 % vs 0 %), hospitalisation en soins intensifs (35 % vs 4 %), et transfusion néonatale (22 % vs 0 %) [17]. Dans cette étude, aucune conséquence périnatale n'a été retrouvée lorsque le volume estimé de l'HFM était inférieur à 10 mL/kg.

La deuxième étude, publiée par Huissoud et al., a porté sur les facteurs prédictifs du devenir périnatal au sein d'une série de 32 cas d'HFM de volume supérieur ou égal à 20 mL [16]. Les issues défavorables étaient définies comme suit : mort fœtale ou néonatale ou anémie néonatale sévère définie comme une hémoglobine inférieure à 6 g/dL. Une issue défavorable est survenue dans 31 % des cas (4 morts fœtales, 3 morts néonatales et 3 cas d'anémie néonatale sévère). Le volume seuil d'HFM estimé par le TK le plus performant pour prédire la survenue d'une issue défavorable était de 43 mL par kg de poids fœtal (sensibilité 100 % [IC95 % 66–100], spécificité 90 % [IC95 % 70–99]). La médiane du volume estimé de l'HFM parmi les cas associés à une issue favorable était de 11,8 mL/kg.

Par ailleurs, dans une étude rétrospective portant sur 34 cas de mort fœtale associée à une HFM sur une période de 25 ans, O'Leary et al. retrouvent une médiane de volume d'HFM estimé par le TK de 38 mL par kg de poids fœtal [21].

Au total, en cas d'HFM d'un volume estimé inférieur à 10 mL/kg, le risque de conséquence fœtale ou néonatale paraît limité. À l'inverse, à partir d'un volume d'HFM de 20 mL/kg (et a fortiori au-dessus de 40 mL/kg), le risque de retentissement fœtal ou néonatal paraît important.

La cinétique des TK permet de déterminer si l'HFM est active ou non. En effet la durée de vie d'un globule rouge étant de 120 jours, les hématies fœtales observées sur un seul prélèvement peuvent témoigner d'un passage ancien ou toujours en cours. Le passage de nouvelles hématies dans le cadre d'une HFM active se traduit par une augmentation du résultat du TK réalisé 24 h plus tard. Ces nouvelles hématies viennent en effet s'ajouter aux hématies déjà présentes sur le 1<sup>er</sup> TK et qui n'ont pas encore disparu. Cependant, du fait de l'incertitude de mesure du TK, une augmentation peut être considérée comme significative seulement si elle dépasse la marge d'erreur. Le CNRHP a retenu un seuil de 30 % d'augmentation lors de leur validation de méthode [96]. Ce seuil dépend de chaque laboratoire. La stabilité du TK lors du prélèvement de contrôle à 24 h d'intervalle serait en faveur d'une HFM non active. Inversement une augmentation serait en faveur d'une HFM active, et donc à considérer comme à risque dans la mesure où sa durée et donc son volume total ne peuvent être prédits.

Ainsi, le groupe d'experts propose 3 niveaux de risque de retentissement fœtal ou néonatal en fonction du volume de l'HFM estimé par le TK et rapporté au poids fœtal :

- risque faible pour un volume < 10 mL/kg ;
- risque modéré pour un volume  $\geq$  10 mL/kg et < 20 mL/kg ;
- risque important pour un volume  $\geq$  20 mL/kg.

Toute augmentation du TK de 30 % entre deux prélèvements réalisés à 24 h d'intervalle doit faire classer l'HFM comme étant active et donc à risque important.

#### 2/Critères de gravité échographiques et sur le RCF

La présence d'anomalies du RCF peut être le signe d'une anémie fœtale sévère et constitue donc un critère de gravité (cf. champ 3).

De même, la présence de signes échographiques d'anémie fœtale est également un signe de gravité (cf. champ 3).

Ainsi, le groupe d'experts propose qu'en présence d'un de ces signes, l'HFM soit considérée comme à risque important.

**Synthèse** : En cas d'HFM le risque est fonction du volume estimé par le TK rapporté au poids fœtal. Seules 2 études permettent de proposer des seuils de gravité de volume par kg de poids fœtal, permettant ainsi de définir 3 catégories d'HFM de niveaux de risque différents. Ce risque est également fonction de la cinétique du TK. Des anomalies du RCF et des signes échographiques d'anémie fœtale doivent être recherchés car leur présence constitue un signe de gravité classant l'HFM comme à risque important de retentissement fœtal ou néonatal

#### 3.4.2. Q5.2 En cas d'HFM, quelle est la prise en charge ?

##### Introduction

La surveillance et la prise en charge doivent être adaptées au niveau de risque.

##### Argumentaire

##### HFM à risque important

Une HFM à risque important correspond à des situations à la fois graves et urgentes, justifiant d'en référer immédiatement à un centre de recours (Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) et/ou maternité de type adapté) afin de convenir de la prise en charge qui s'appuie sur les axes qui seront développés dans cette section.

##### 1/Corticothérapie anténatale

Il s'agit de situations à risque de prématurité induite pour lesquelles une corticothérapie anténatale doit être discutée avant 34 SA (et à partir d'un âge gestationnel compatible avec une prise en charge fœtale). Si cette corticothérapie est administrée, son impact potentiel sur le PSV-ACM doit être pris en compte dans la surveillance échographique de l'anémie fœtale dans la mesure où une légère diminution des vitesses à l'artère cérébrale moyenne a été rapportée après cure de corticoïdes [97–99].

##### 2/Hospitalisation dans une maternité de type adapté

En cas d'HFM à risque important avec ou sans anémie fœtale, une hospitalisation doit être envisagée dans une maternité pouvant réaliser une transfusion fœtale, et/ou en capacité d'accueillir un nouveau-né nécessitant une transfusion néonatale voire une réanimation, ceci même après 34 SA [16,17,100,101]. Ainsi un transfert *in utero* peut être nécessaire.

##### 3/Surveillance

La surveillance est clinico-biologique. Elle porte sur la stabilité et l'évolution de l'HFM et la survenue d'un retentissement fœtal dans une situation qui peut parfois évoluer rapidement.

La répétition des TK par 24 h initialement permet de suivre l'évolution du volume de l'HFM et de déterminer son caractère actif ou non (cf. Q5.1).

Selon l'âge gestationnel, la surveillance inclut l'enregistrement du RCF et l'échographie, à la recherche d'anomalies du RCF et de signes échographiques évocateurs d'anémie fœtale (cf. champ 3).

##### 4/Transfusion fœtale

En cas de suspicion d'anémie fœtale sévère une transfusion fœtale peut être envisagée dans certaines situations. Il n'existe que très peu de données dans la littérature sur ce sujet. La revue de la littérature réalisée par Troia et al. rapporte 22 cas de fœtus transfusés pour HFM [102]. Dans cette revue, 8 cas sont décrits pour lesquels une naissance a lieu dans les 3 jours qui suivent la transfusion à un âge gestationnel médian de 30<sup>+2</sup> SA. Cela illustre le risque important de prématurité induite à court terme qui existe en cas d'HFM avec anémie fœtale sévère. Les auteurs rapportent également 14 cas de transfusion fœtale pour lesquels la naissance n'est pas survenue dans les 72 premières heures. L'âge gestationnel médian de la première transfusion était de 27<sup>+1</sup> SA. Une deuxième transfusion au minimum a été réalisée pour 10 cas. Ainsi l'HFM peut persister et entraîner la récurrence d'une anémie fœtale sévère après transfusion et il est parfois nécessaire de répéter la procédure. Dans cette série, si la naissance a eu lieu à un âge

gestationnel médian de 33<sup>+5</sup> SA, l'intervalle médian entre la première transfusion et la naissance était de 35 jours. La réalisation de transfusions fœtales a donc permis de différer la naissance avec parfois la possibilité d'une naissance à terme.

Même si le risque de prématurité reste important, privilégier la transfusion fœtale à la naissance pourrait permettre de prolonger la grossesse et de limiter la prématurité dans une situation où existe un risque important de décès néonatal variant de 8,4 % à 38,5 % dans la littérature [13,16,24,69,100]. Cela se justifie également dans la mesure où le devenir néonatal et à plus long terme serait fonction du niveau d'anémie à la naissance [24,100,103].

Il est important de signaler qu'après une transfusion *in utero* le TK ne permet plus de surveiller l'HFM car les hématies transfusées sont d'origine adulte.

Au total, en cas d'anémie fœtale une transfusion *in utero* doit être discutée car cela peut permettre de prolonger la grossesse, de corriger l'anémie fœtale, d'éviter de faire naître un nouveau-né dans une situation où le risque de décès néonatal est important et d'éviter une anémie néonatale sévère qui est associée à un moins bon devenir. L'âge gestationnel jusqu'auquel cette procédure peut être envisagée en situation d'HFM n'est pas consensuel. Il dépend notamment des habitudes du centre et de l'accessibilité du cordon ombilical.

#### 5/Évaluation à distance de la neuro-anatomie fœtale

Les spécificités dans l'HFM sont que l'anémie fœtale peut apparaître brutalement et qu'il existe probablement une part hémodynamique avec bas débit cérébral en plus de l'hypoxie qu'entraîne l'anémie sévère. Le risque d'atteinte cérébrale pourrait donc être particulièrement important dans cette situation. Cependant il n'existe presque aucune donnée spécifique sur ce risque [104]. L'existence de lésions cérébrales fœtales pouvant impacter le neurodéveloppement a été décrite dans un contexte d'anémie liée à d'autres causes plus fréquentes, ce risque paraissant surtout exister en cas d'anémie profonde et plus particulièrement en cas d'anasarque fœtale [104–107].

S'il n'existe pas d'étude portant spécifiquement sur le délai nécessaire à l'apparition de lésions cérébrales après anémie fœtale, dans les cas rapportés, les lésions ont été majoritairement observées 3 à 4 semaines après le diagnostic de l'anémie fœtale. Dans l'étude de Ghesquière et al., portant sur 28 cas de fœtus ayant bénéficié de transfusion *in utero* (dont 2 cas d'HFM) et pour lesquels une IRM cérébrale fœtale avait été réalisée, cette IRM couplée à l'échographie paraissait permettre une meilleure détection que l'échographie seule. La réalisation environ 4 semaines après le diagnostic de l'anémie fœtale d'une évaluation de la neuro-anatomie fœtale par le biais d'une échographie couplée à une IRM cérébrale fœtale permettra donc de rechercher la présence de lésions cérébrales.

#### 6/Organisation de la naissance

Si une naissance est indiquée elle doit être organisée en coordination avec l'équipe pédiatrique de façon à ce qu'une réanimation néonatale avec notamment une transfusion du nouveau-né immédiatement à la naissance puisse avoir lieu si elle s'avère nécessaire.

#### 7/Voie d'accouchement

Pour la majorité des cas rapportés dans la littérature, la naissance a eu lieu par césarienne. Il s'agit d'études observationnelles rétrospectives portant sur un petit nombre de cas et n'ayant pas spécifiquement étudié le devenir néonatal en fonction de la voie d'accouchement [16,24,92,100–103,108]. Il n'est donc pas possible sur la base de ces données de recommander un mode d'accouchement.

Cependant au vu du risque d'aggravation de l'HFM, de la vulnérabilité potentielle du fœtus pendant le travail, et du risque néonatal, il paraît raisonnable de proposer un mode d'accouchement qui permette une naissance dans un délai court, avec une surveillance fœtale rapprochée. La césarienne pourra être indiquée d'emblée si l'état fœtal n'est pas rassurant.

#### 8/Examen anatomopathologique du placenta

Quelques cas de choriocarcinome découverts sur examen histologique du placenta dans un contexte d'HFM ont été rapportés [88,89]. Même si cette pathologie est très rare, sa gravité potentielle justifie qu'elle soit systématiquement recherchée. Certains choriocarcinomes de petites taille peuvent ne pas être retrouvés à l'examen anatomopathologique, et dans ce cas un dosage de béta-HCG 2 mois après l'accouchement pourrait permettre de rattraper le diagnostic.

#### HFM à risque modéré

Dans ces situations, le risque en l'état de retentissement fœtal ou néonatal immédiat n'est pas élevé mais peut le devenir en cas d'HFM active. Cela justifie une surveillance rapprochée associant une répétition du TK, une échographie et un enregistrement du RCF (selon l'âge gestationnel) à raison de plusieurs fois par semaine à la phase initiale.

#### HFM à risque faible

Les HFM à faible volume sont fréquentes et sans conséquence [15]. Dans les 2 séries françaises ayant étudié les issues fœtales et néonatales en fonction du volume de l'HFM rapporté au poids fœtal aucune conséquence n'a été rapportée pour un volume inférieur à 10 mL/kg. Dans cette situation, si l'évaluation initiale ne retrouve pas d'élément en faveur d'une anémie fœtale et que la réévaluation à 24 h incluant un contrôle du TK est en faveur d'un arrêt de l'HFM, le risque paraît très faible et ne nécessite pas de poursuite de la surveillance au-delà d'une consultation de surveillance à 5-10 jours afin de s'assurer de la stabilité de la situation.

**Synthèse** : Un algorithme de prise en charge en fonction du niveau de risque de l'HFM est proposé Fig. 1. Algorithme de prise en charge en fonction du niveau de risque d'hémorragie foeto-maternelle

#### 3.4.3. Q5.3 Quel est le risque de récurrence d'HFM à l'occasion d'une nouvelle grossesse ?

##### Introduction

En cas d'antécédent d'HFM, la cause étant souvent inconnue (dans 80 % des cas) [69] et les conséquences parfois graves, la question du risque de récurrence est centrale.

##### Argumentaire

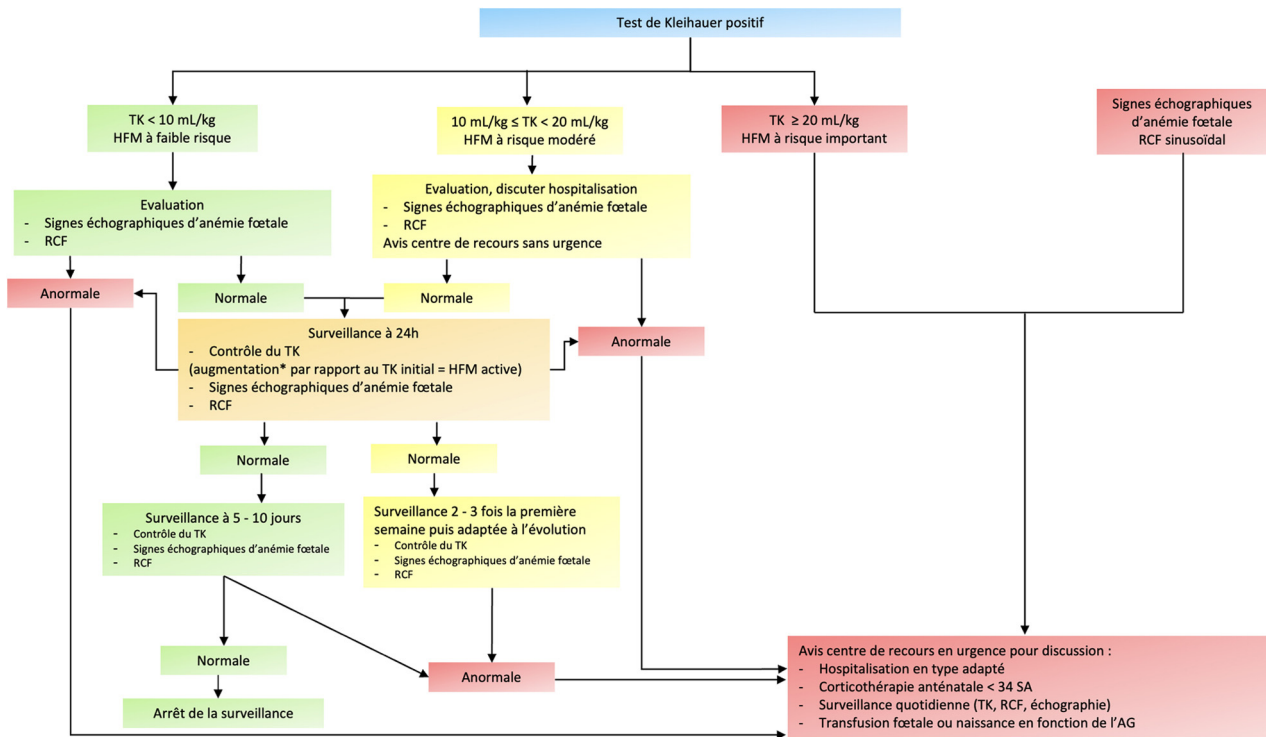
Il n'existe que peu de données sur le risque de récurrence d'HFM en cas de nouvelle grossesse.

En dehors de quelques cas rapportés, seule une étude rétrospective de Boller et al. a été publiée en 2021 [109]. Il s'agit d'une étude reprenant les cas d'HFM répertoriés via le système de soins Kaiser Permanente Northern California (KNPC) en Californie aux États-Unis sur 10 ans, entre 2008 et 2018. À noter que le diagnostic d'HFM était fait par cytométrie en flux et non par le test de Kleihauer. Un total de 340 cas d'HFM ont été recensés sur 375 864 grossesses (soit 1/1100 naissances). Parmi ces patientes, 225 ont eu une nouvelle grossesse dont 210 qui ont pu être incluses. Parmi ces 210 nouvelles grossesses, 174 (82,9 %) ont dépassé le terme de la viabilité et ont été menées à terme. Un seul cas récurrent d'HFM (0,57 %) a été identifié.

**Synthèse** : Il y a peu de données dans la littérature permettant d'estimer le risque de récurrence d'HFM lors d'une nouvelle grossesse mais celui-ci est vraisemblablement très faible voire identique à celui de la population générale. Aucune mesure de surveillance particulière ne paraît donc indiquée.

#### Relecteurs

Anselem O, Atallah A, Beaud J, Berveiller P, Birene B, Blanc J, Bouyou J, Chauffer AL, Chenivresse L, Chudzinski A, Collin R, Coulon C, De la Fournière B, De Montgolfier I, Decroisette E, Desseauve D, Duboeuf S, Ducarme G, Eboué F, Egoroff C, Fanget C, Fournet P, Gallot D, Georgelin C, Girard G, Grangie Vachet C, Grimal L, Guilbaud L, Guinchardd E, Hanssens S, Hugué-Jacquet S, Kayem G, Koch A, Kutnahorsky R, Lafon B, Le Bohec E, Lebon A, Letourneau A, Lévêq S, Maenulein E, Morel O, Mottet N, Mouly L, Paumier A, Peyronnet V,



\* un seuil de 30 % d'augmentation a été établi et retenu comme significatif par le CNRHP lors de leur validation de méthode. Ce seuil dépend de chaque laboratoire.

Fig. 1. Algorithme de prise en charge en fonction du niveau de risque d'hémorragie fœto-maternelle.

Pez V, Riethmuller D, Riteau AS, Salmon C, Schmitz T, Sedille L, Senat MV, Sentilhes L, Tavernier C, Thiebaugeorges O, Toly-Ndour C, Vigoureux S, Winer N, Wuilleme S, Zerr V.

**Déclaration de liens d'intérêts**

N Sananès, J Sibiude, T Barjat, V Dochez, C Huissous, A Mailloux : aucun. P Maurice a reçu une rémunération par CSL Behring pour une formation ponctuelle auprès de médecins étrangers, a été rémunéré par Janssen pour 3 missions ponctuelles de consultant et est également sous-investigateur pour 2 essais cliniques dont Janssen est le promoteur. C Garabedian a participé à des réunions de conseil pour Bioserenity et Organon, et à des symposiums pour Ferring et General Electrics dans les trois dernières années. V Debarge : participation à des séminaires pour General Electrics et investigateur pour deux essais cliniques internationaux avec Janssen

**Remerciements**

Les auteurs remercient Anne Evrard du Collectif Interassociatif Autour de la Naissance (CIANE) pour sa relecture et ses commentaires. Ils remercient également Enora Le Roux pour la conduction de l'enquête selon le procédé Delphi. Enfin, les auteurs remercient l'ensemble des relecteurs pour leurs commentaires.

**Références**

[1] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle. Recommandations pour la pratique clinique élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français [Recommendations for clinical practice. Prevention in maternofetal Rh immunization (December 2005)]. Gynecol Obstet Fert. 2006;34(4):360–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.02.007>  
 [2] CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif. CNGOF; 2017, Mise à jour de décembre 2017 des RPC du CNGOF de 2005. [internet] Disponible sur : <https://cngof.fr/app/pdf/RPC/RPC%20DU%20CNGOF/Gyn%20C3%A9cologie/Grossesses%20D%20C3%A9butantes/>

[Allo-immunisation%20-%20Rh%C3%A9sus%20D%202017-prevention-allo-immunisation-MAJ.pdf?x58847](https://www.cngof.fr/allo-immunisation-MAJ.pdf?x58847) (consulté le 25/11/2025)  
 [3] Vigoureux S, Maurice P, Sibiude J, Garabedian C, Sananès N. Prévention de l'allo-immunisation anti-Rh1 au premier trimestre de la grossesse: recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues-obstétriciens français [Prevention of Rh D alloimmunization in the first trimester of the pregnancy: French College of Obstetricians and Gynecologists guidelines for clinical practice]. Gynecol Obstet Fert. 2024;52(7–8):446–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2024.02.026>  
 [4] Schmitz T, Senat MV, Sentilhes L, Azria É, Deneux-Tharoux C, Huchon C, et al. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF: révision méthodologique du processus d'élaboration. Gynecol Obstet Fert. 2020;48(1):3–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2019.10.028>  
 [5] Dziegiel MH, Koldkjaer O, Berkowicz A. Massive antenatal fetomaternal hemorrhage: evidence for long-term survival of fetal red blood cells. Transfusion. 2005;45(4):539–44, <http://dx.doi.org/10.1111/j.0041-1132.2005.04262.x>  
 [6] Sohl BD, Cheung CY, Widness JA, Brace RA. Erythropoietin responses to progressive blood loss over 10 days in the ovine fetus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;281(4):R1051–8, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.4.R1051>  
 [7] Boucher M, Marquette GP, Varin J, Champagne J, Bujold E. Fetomaternal hemorrhage during external cephalic version. Obstet Gynecol. 2008;112(1):79–84, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318179978c>  
 [8] Gjode P, Rasmussen TB, Jorgensen J. Fetomaternal bleeding during attempts at external version. Br J Obstet Gynaecol. 1980;87(7):571–3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1980.tb05005.x>  
 [9] Lau TK, Stock A, Rogers M. Fetomaternal haemorrhage after external cephalic version at term. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1995;35(2):173–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828x.1995.tb01862.x>  
 [10] Marcus RG, Crewe-Brown H, Krawitz S, Katz J. Feto-maternal haemorrhage following successful and unsuccessful attempts at external cephalic version. Br J Obstet Gynaecol. 1975;82(7):578–80, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1975.tb00690.x>  
 [11] Nord E, Blaschke E, Green K, Thomassen P. 100 cases of external cephalic version, with special reference to fetomaternal transfusion. Acta Obstet Gynecol Scand. 1989;68(1):55–8, <http://dx.doi.org/10.3109/00016348909087690>  
 [12] Thomas A, Mathew M, Unciano Moral E, Vaclavinkova V. Acute massive fetomaternal hemorrhage: case reports and review of the literature. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82(5):479–80.  
 [13] de Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. Obstet Gynecol. 1994;83(3):323–8.  
 [14] Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Okai T, Takabayashi H, Wen P, et al. Enrichment of NRBC in maternal blood: a more feasible method for noninvasive prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 2006;26(6):545–7, <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1456>

- [15] Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion*. 1990;30(4):344–57, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1990.30490273444.x>
- [16] Huissoud C, Divry V, Dupont C, Gaspard M, Rudigoz RC. Large fetomaternal hemorrhage: prenatal predictive factors for perinatal outcome. *Am J Perinatol*. 2009;26(3):227–33, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1103150>
- [17] Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, Tunez V, Fournier M, Subtil D. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):256–60, <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000271212.66040.70>
- [18] Huissoud C, Divry V, Rudigoz RC. Hémorragie foetomaternelle: le point de vue du clinicien [Fetomaternal hemorrhage: practitioner's point of view]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2009;38(4):286–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2009.03.006>
- [19] Murphy KW, Venkatraman N, Stevens J. Limitations of ultrasound in the diagnosis of fetomaternal haemorrhage. *Bjog*. 2000;107(10):1317–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11629.x>
- [20] Pitkin RM. Fetal death: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(3):583–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(87\)80011-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(87)80011-x)
- [21] O'Leary BD, Walsh CA, Fitzgerald JM, Downey P, McAuliffe FM. The contribution of massive fetomaternal hemorrhage to antepartum stillbirth: a 25-year cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(12):1354–8, <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12762>
- [22] Laube DW, Schaubberger CW. Fetomaternal bleeding as a cause for “unexplained” fetal death. *Obstet Gynecol*. 1982;60(5):649–51.
- [23] Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(6):1121–5, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70311-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70311-4)
- [24] Kecskes Z. Large fetomaternal hemorrhage: clinical presentation and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(2):128–32, <http://dx.doi.org/10.1080/jmf.13.2.128.132>
- [25] Tsuda H, Matsumoto M, Sutoh Y, Hidaka A, Imanaka M, Miyazaki A. Massive fetomaternal hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;50(1):47–9, [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(95\)02394-r](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(95)02394-r)
- [26] Kleihauer E, Braum H, Betke K. Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrocyten eines Blutaussstrichs [Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear]. *Klin Wochenschr*. 1957;35(12):637–8, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01481043>
- [27] Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Delaby H, Beaud J, Mailloux A. Test de Kleihauer: recommandations du Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale. *Rev Biol Med*. 2022;365(2):29–39, <http://dx.doi.org/10.3917/rbm.365.0029>
- [28] Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Beaud J, Anglard I, Vassault A, Vaubourdolle M, et al. Test de Kleihauer: recommandations du Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP) Partie 2: techniques de coloration et de lecture. *Rev Biol Med*. 2025;383(2):5–40, <http://dx.doi.org/10.3917/rbm.383.0005>
- [29] Duckett JR, Constantine G. The Kleihauer technique: an accurate method of quantifying fetomaternal hemorrhage? *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(7):845–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb12032.x>
- [30] Corcoran D, Murphy D, Donnelly JC, Ainle FN. The prevalence of maternal F cells in a pregnant population and potential overestimation of fetomaternal hemorrhage as a consequence. *Blood Transfus*. 2014;12(4):570–4, <http://dx.doi.org/10.2450/2014.0297-13>
- [31] Vaubourdolle M, Alvarez JC, Barbé F, Beaudoux JL, Boissier E, Caillon H, et al. Biologie d'urgence: les recommandations 2018 de la SFBC. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018;76(1):23–44, <http://dx.doi.org/10.1684/abc.2017.1313>
- [32] Austin E, Bates S, de Silva M, Howarth D, Lubenko A, Rowley M, et al. Guidelines for the Estimation of Fetomaternal Haemorrhage Working Party of the British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Taskforce 2009 [internet] BSH;2009, Disponible sur : <https://b-s-h.org.uk/media/15705/transfusion-austin-the-estimation-of-fetomaternal-haemorrhage.pdf> (consulté le 25/11/2025)
- [33] Little BH, Robson R, Roemer B, Scott CS. Immunocytometric quantitation of foeto-maternal haemorrhage with the Abbott Cell-Dyn CD4000 haematology analyser. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(1):21–31, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2257.2004.00653.x>
- [34] Davis BH, Olsen S, Bigelow NC, Chen JC. Detection of fetal red cells in fetomaternal hemorrhage using a fetal hemoglobin monoclonal antibody by flow cytometry. *Transfusion*. 1998;38(8):749–56, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1998.38898375514.x>
- [35] Porra V, Bernaud J, Guéret P, Bricca P, Rigal D, Folléa G, et al. Identification and quantification of fetal red blood cells in maternal blood by a dual-color flow cytometric method: evaluation of the Fetal Cell Count kit. *Transfusion*. 2007;47(7):1281–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01271.x>
- [36] Fernandes BJ, von Dadelszen P, Fazal I, Bansil N, Ryan G. Flow cytometric assessment of fetomaternal hemorrhage; a comparison with Betke-Kleihauer. *Prenat Diagn*. 2007;27(7):641–3, <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1736>
- [37] Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2010;115(5):1039–51.
- [38] Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion. Guidelines for the laboratory estimation of fetomaternal haemorrhage (2nd edition). [internet]. ANZSBT; 2021, Disponible sur: <https://anzsbt.org.au/guidelines/guidelines-for-laboratory-estimation-of-fetomaternal-haemorrhage/> (consulté le 25/11/2025)
- [39] Mollison PL. Clinical problems: quantitation of transplacental hemorrhage. *Br Med J*. 1972;3(5817):31–4, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.3.5817.31>
- [40] Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med*. 2005;24(5):697–702, <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2005.24.5.697>
- [41] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9–14, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM20001063420102>
- [42] Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(4):323–30, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.1882>
- [43] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia—diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):697–710, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.059> [Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org)].
- [44] Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2009;116(12):1558–67, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02255.x>
- [45] Bellussi F, Perolo A, Ghi T, Youssef A, Pilu G, Simonazzi G. Diagnosis of severe fetomaternal hemorrhage with fetal cerebral doppler: case series and systematic review. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(1):1–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000446109>
- [46] Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):233–9, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.12371>
- [47] Hannah CM, Tessier KM, Contag SA. Qualitative analysis of Doppler assessment used for surveillance of alloimmunized individuals. *J Clin Ultrasound JCU*. 2023;51(3):417–23, <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.23374>
- [48] Thomas JT, Muller P, Baghurst P, Wilkinson C. Interobserver variability in the measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in a tertiary fetal medicine unit. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(1):77–81, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.5376>
- [49] Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med*. 2005;24(4):425–30, <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2005.24.4.425>
- [50] Clark EAS, Lacoursiere DY, Byrne JLB, Ponder R, Silver RM, Espin MS. Reliability of fetal middle cerebral artery velocity measurements: a randomized controlled trial of sonographer training. *J Ultrasound Med*. 2009;28(1):19–25, <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2009.28.1.19>
- [51] Bartha JL, Illanes S, Abdel-Fattah S, Hunter A, Denbow M, Soothill PW. Comparison of different reference values of fetal blood flow velocity in the middle cerebral artery for predicting fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(4):335–40, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.1814>
- [52] Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet*. 1988;1(8594):1073–5, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91896-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91896-x)
- [53] van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(3):668–73, <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2001.116690>
- [54] Saltzman DH, Frigoletto FD, Harlow BL, Barss VA, Benacerraf BR. Sonographic evaluation of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol*. 1989;74(1):106–11.
- [55] Hartge DR, Weichert J, Gembicki M, Krapp M. Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:128–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.006>
- [56] Murata Y, Miyake Y, Yamamoto T, Higuchi M, Hesser J, Ibara S, et al. Experimentally produced sinusoidal fetal heart rate pattern in the chronically instrumented fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153(6):693–702, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(85\)80262-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(85)80262-3)
- [57] Pereira S, Chandrharan E. Recognition of chronic hypoxia and pre-existing foetal injury on the cardiocardiograph (CTG): Urgent need to think beyond the guidelines. *Porto Biomed J*. 2017;2(4):124–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbj.2017.01.004>
- [58] Nicolaides KH, Sadovsky G, Visser GH. Heart rate patterns in normoxic, hypoxic, and anemic second-trimester fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(5 Pt 1):1034–7, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90154-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(89)90154-3)
- [59] Jia YJ, Ghi T, Pereira S, Gracia Perez-Bonfils A, Chandrharan E. Pathophysiological interpretation of fetal heart rate tracings in clinical practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(6):622–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.023>
- [60] Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrharan E, FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: cardiocardiography. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(1):13–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.020>
- [61] Modanlou HD, Freeman RK, Ortiz O, Hinkes P, Pillsbury G. Sinusoidal fetal heart rate pattern and severe fetal anemia. *Obstet Gynecol*. 1977;49(5):537–41.
- [62] Modanlou HD, Murata Y. Sinusoidal heart rate pattern: reappraisal of its definition and clinical significance. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004;30(3):169–80, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2004.00186.x>
- [63] Graça LM, Cardoso CG, Calhaz-Jorge C. An approach to interpretation and classification of sinusoidal fetal heart rate patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1988;27(3):203–12, [http://dx.doi.org/10.1016/0028-2243\(88\)90124-4](http://dx.doi.org/10.1016/0028-2243(88)90124-4)

- [64] Vintzileos AM, Smulian JC. Abnormal fetal heart rate patterns caused by pathophysiological processes other than fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(5S):S1144–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.002>
- [65] Anteby M, Dominsky O, Van Mil L, Gabbai D, Jacob M, Herzlich J, et al. Interpreting fetal heart rate monitoring in undiagnosed severe fetal anemia - rethinking the sinusoidal pattern. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;233(5):e197–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2025.06.027>
- [66] Visser GH, Sadovsky G, Nicolaides KH. Antepartum heart rate patterns in small-for-gestational-age third-trimester fetuses: correlations with blood gas values obtained at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):698–703, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90989-k](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)90989-k)
- [67] Sadovsky G, Visser GH, Nicolaides KH. Heart rate patterns in fetal anemia. *Fetal Ther.* 1988;3(4):216–23, <http://dx.doi.org/10.1159/000263359>
- [68] Nicolaides KH, Sadovsky G, Cetin E. Fetal heart rate patterns in red blood cell isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(2):351–6, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90518-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(89)90518-8)
- [69] Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(6):372–80, <http://dx.doi.org/10.1097/00006254-199706000-00022>
- [70] Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Richards DS, Bennett ST, Ilstrup SJ, et al. Severe neonatal anemia from fetomaternal hemorrhage: report from a multihospital health-care system. *J Perinatol.* 2013;33(6):429–34, <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2012.142>
- [71] Al-Mufti R, Hambley H, Farzaneh F, Nicolaides KH. Distribution of fetal erythroblasts in maternal blood after chorionic villous sampling. *BJOG.* 2003;110(1):33–8.
- [72] Subirá D, Uriel M, Serrano C, Castañón S, Gonzalo R, Illán J, et al. Significance of the volume of fetomaternal hemorrhage after performing prenatal invasive tests. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011;80(1):38–42, <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.20548>
- [73] Meleti D, De Oliveira LG, Araujo Júnior E, Caetano ACR, Boute T, Nardoza LMM, et al. Evaluation of passage of fetal erythrocytes into maternal circulation after invasive obstetric procedures. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(9):1374–82, <http://dx.doi.org/10.1111/jog.12073>
- [74] Van Selm M, Kanhai HH, Van Loon AJ. Detection of fetomaternal haemorrhage associated with cordocentesis using serum alpha-fetoprotein and the Kleihauer technique. *Prenat Diagn.* 1995;15(4):313–6, <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1970150403>
- [75] Chitrit Y, Caubel P, Lusina D, Boulanger M, Balledent F, Schwinte AL, et al. Detection and measurement of fetomaternal hemorrhage following diagnostic cordocentesis. *Fetal Diagn Ther.* 1998;13(4):253–6, <http://dx.doi.org/10.1159/000020849>
- [76] Présentation du siège. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF — Version par manœuvre externe et techniques de version alternatives [Breech Presentation: CNGOF Guidelines for Clinical Practice - External Cephalic Version and other Interventions to turn Breech Babies to Cephalic Presentation]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020;48(1):81–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2019.10.024>
- [77] Liggett MR, Amro A, Son M, Schwulst S. Management of the pregnant trauma patient: a systematic literature review. *J Surg Res.* 2023;285:187–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2022.11.075>
- [78] Rose PG, Strohm PL, Zuspan FP. Fetomaternal hemorrhage following trauma. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153(8):844–7, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90687-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(85)90687-8)
- [79] Kuo C, Jamieson DJ, McPheeters ML, Meikle SF, Posner SF. Injury hospitalizations of pregnant women in the United States, 2002. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):161.e1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.015>
- [80] Girard M, Marchand F, Uch R, Bretelle F. Traumatisme et grossesse: le test de Kleihauer est-il vraiment utile? [Trauma and pregnancy: Is the Kleihauer-Betke test really useful?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017;45(11):584–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2017.08.009>
- [81] Cahill AG, Bastek JA, Stamilio DM, Odibo AO, Stevens E, Macones GA. [Minor trauma in pregnancy—is the evaluation unwarranted?]. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):208.e1–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.07.042>
- [82] Jain V, Chari R, Maslovitz S, Farine D, Maternal Fetal Medicine Committee, Bujold E, et al. Guidelines for the management of a pregnant trauma patient. *J Obstet Gynaecol.* 2015;37(6):553–74, [http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30232-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30232-2)
- [83] De Vito M, Capannolo G, Alameddine S, Fiorito R, Lena A, Patrizi L, et al. Trauma in pregnancy clinical practice guidelines: systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):9948–55.
- [84] Balderston KD, Towers CV, Rumney PJ, Montgomery D. Is the incidence of fetal-to-maternal hemorrhage increased in patients with third-trimester bleeding? *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1615–8, <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.393> [discussion 1618–1621].
- [85] Garabedian C, Sibiude J, Anselem O, Attie-Bittat T, Bertholdt C, Blanc J, et al. Mort foetale: consensus formalisé d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français [Fetal death: Expert consensus from the College of French Gynecologists and Obstetricians]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2024;52(10):549–611, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2024.07.005>
- [86] Tidy JA, Rustin GJ, Newlands ES, Foskett M, Fuller S, Short D, et al. Presentation and management of choriocarcinoma after nonmolar pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(9):715–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb11429.x>
- [87] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet.* 2000;356(9223):36–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02432-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02432-6)
- [88] Stabile G, Gentile RM, Carlucci S, Stampalija T, Biffi S, Oletto G, et al. Maternal and fetal outcomes of intraplacental choriocarcinoma complicated by fetomaternal hemorrhage: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2), <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2023.2285238> [2285238].
- [89] Sorrentino F, Silvestris T, Greco F, Vasciavolo L, Stabile G, Falcone V, et al. Massive fetomaternal hemorrhage caused by an intraplacental choriocarcinoma: case report and review of the literature. *Diagn Basel Switz.* 2024;14(21):2454, <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14212454>
- [90] Buca D, Iacovella C, Khalil A, Rizzo G, Sirotkina M, Makatsariya A, et al. Perinatal outcome of pregnancies complicated by placental chorioangioma: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):441–9, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.20304>
- [91] Ma H, Liu Z, Ruan J. Placental chorioangioma and pregnancy outcome: a ten-year retrospective study in a tertiary referral center. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):381, <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-023-05719-x>
- [92] Bataille P, Petit L, Winer N. Performance of the Kleihauer Betke test in the prediction of neonatal anemia. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2022;35(19):3670–6, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1837768>
- [93] Leduc L, Moise KJ, Carpenter RJ, Cano LE. Fetoplacental blood volume estimation in pregnancies with Rh alloimmunization. *Fetal Diagn Ther.* 1990;5(3–4):138–46, <http://dx.doi.org/10.1159/000263583>
- [94] Le Ray C, Hudon L, Leduc L. Fetal transfusion of red blood cells for alloimmunization: validity of a published equation. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(4):379–84, <http://dx.doi.org/10.1159/000236150>
- [95] Nicolaides KH, Clewell WH, Rodeck CH. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(1):50–3, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(87\)80344-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(87)80344-7)
- [96] Huguet-Jacquot S, Vassault A, Plantier A, Oudin O, Brument A, Zerr V, et al. Bilan de la mise en place d'un programme d'évaluation externe de la qualité pour le test de Kleihauer. *Transfus Clin Biol.* 2017;24(3, suppl):348, <http://dx.doi.org/10.1016/j.traci.2017.06.210>
- [97] Vafaei H, Kaveh Baghbahadorani F, Asadi N, Kasraeian M, Faraji A, Roozmeh S, et al. The impact of betamethasone on fetal pulmonary, umbilical and middle cerebral artery Doppler velocimetry and its relationship with neonatal respiratory distress syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):188, <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-03655-2>
- [98] Urutharakumar V, Henry A, Welsh A. Effect of maternal corticosteroid provision on middle cerebral artery peak systolic velocity readings in the potentially anaemic fetus prior to planned intrauterine transfusion. *Australas J Ultrasound Med.* 2020;23(1):52–8, <http://dx.doi.org/10.1002/ajum.12182>
- [99] Hantoushadeh S, Amiri A, Shabani A, Soufi Enayati Y, Mostafaeipour N, Houra Mousavi Vahed S, et al. Short-term effects of antenatal betamethasone on fetal cardiovascular and circulation status: a quasi-experimental observational (before-after) study. *Int J Reprod Biomed.* 2024;22(5):375–82, <http://dx.doi.org/10.18502/ijrm.v22i5.16436>
- [100] Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Richards DS, Bennett ST, Ilstrup SJ, et al. Severe neonatal anemia from fetomaternal hemorrhage: report from a multihospital health-care system. *J Perinatol.* 2013;33(6):429–34, <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2012.142>
- [101] Carr NR, Henry E, Bahr TM, Ohls RK, Page JM, Ilstrup SJ, et al. Fetomaternal hemorrhage: Evidence from a multihospital healthcare system that up to 40% of severe cases are missed. *Transfusion.* 2022;62(1):60–70, <http://dx.doi.org/10.1111/trf.16710>
- [102] Troia L, Al-Kouatly HB, McCurdy R, Konchak PS, Weiner S, Berghella V. The recurrence risk of fetomaternal hemorrhage. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(1):1–12, <http://dx.doi.org/10.1159/000491788>
- [103] Kadooka M, Kato H, Kato A, Ibara S, Minakami H, Maruyama Y. Effect of neonatal hemoglobin concentration on long-term outcome of infants affected by fetomaternal hemorrhage. *Early Hum Dev.* 2014;90:431–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhdev.2014.05.010>
- [104] Ghesquière L, Houfflin-Debarge V, Verpillat P, Fourquet T, Joriot S, Coulon C, et al. Contribution of fetal brain MRI in management of severe fetal anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:6–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.05.044>
- [105] Maisonneuve E, Garel C, Friszer S, Pénager C, Carbone B, Pernot F, et al. Fetal brain injury associated with parvovirus b19 congenital infection requiring intrauterine transfusion. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(1):1–11, <http://dx.doi.org/10.1159/000498981>
- [106] Sánchez-Durán MÁ, Higuera MT, Avilés-García M, Maiz N, Rodríguez-Alíberas M, Arévalo S, et al. Perinatal outcomes and central nervous system abnormalities following intrauterine fetal transfusion: 17 years' experience in a tertiary center. *Transfusion.* 2020;60(11):2557–64, <http://dx.doi.org/10.1111/trf.16087>
- [107] Ghi T, Brondelli L, Simonazzi G, Valeri B, Santini D, Sandri F, et al. Sonographic demonstration of brain injury in fetuses with severe red blood cell alloimmunization undergoing intrauterine transfusions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):428–31, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.1035>
- [108] Rubod C, Houfflin V, Belot F, Ardiet E, Dufour P, Subtil D, et al. Successful in utero treatment of chronic and massive fetomaternal hemorrhage with fetal hydrops. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(5):410–3, <http://dx.doi.org/10.1159/000093881>
- [109] Boller MJ, Moore GS, Hung Y-Y, Ritterman Weintraub ML, Schauer GM. Fetomaternal hemorrhage: evaluation of recurrence within a large integrated healthcare system. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):540.e1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.257>