

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/259637033>

Suivi et traitement des allo-immunisations érythrocytaires en période prénatale

Article in *Revue de médecine périnatale* · December 2013

DOI: 10.1007/s12611-013-0257-1

CITATIONS

0

READS

139

7 authors, including:



Emeline Maisonneuve

Hôpital Armand-Trousseau (Hôpitaux Univer...

39 PUBLICATIONS 44 CITATIONS

SEE PROFILE



Charles Garabedian

Centre Hospitalier Régional Universitaire de ...

72 PUBLICATIONS 85 CITATIONS

SEE PROFILE



Vanina Castaigne

Hôpital Armand-Trousseau (Hôpitaux Univer...

23 PUBLICATIONS 240 CITATIONS

SEE PROFILE



Bruno Carbonne

Princess Grace Hospital Centre, Monaco

288 PUBLICATIONS 3,070 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



epipage 2 [View project](#)



EPIPAGE 2 [View project](#)

All content following this page was uploaded by [Bruno Carbonne](#) on 21 August 2014.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Suivi et traitement des allo-immunisations érythrocytaires en période prénatale

Monitoring and treatment of red blood cell alloimmunisations in the antenatal period

L. Guilbaud · E. Maisonneuve · C. Garabedian · V. Castaigne · F. Pernot · V. Houfflin-Debarge · B. Carbonne

Reçu le 10 octobre 2013 ; accepté le 24 octobre 2013
© Springer-Verlag France 2013

Résumé Les allo-immunisations érythrocytaires restent la première cause d'anémie fœtale, pathologie rare, mais dont les conséquences peuvent être particulièrement graves, à type d'anasarque fœtale, de lésions neurologiques fœtales hypoxiques et, au pire, de mort fœtale ou néonatale. Les incompatibilités RhD sont toujours les plus fréquentes, suivies des incompatibilités Kell et petit c. La découverte d'une anémie fœtale sévère peut conduire à la réalisation d'une transfusion fœtale intravasculaire en cas de terme précoce et/ou d'anasarque, à une extraction fœtale lorsque l'âge gestationnel est avancé, compatible avec une prématurité modérée, et à une éventuelle transfusion fœtale intrapéritonéale à des âges gestationnels très précoces. Les transfusions fœtales intravasculaires ont transformé le pronostic de l'anémie fœtale et sont considérées aujourd'hui comme un geste relativement sûr. Le risque de complication létale liée au geste est estimé à près de 3 %, ce qui reste important dans les cas d'anémie fœtale de survenue très précoce, nécessitant de répéter le geste transfusionnel jusqu'à cinq ou six fois au cours d'une même grossesse. Le pronostic dépend également en grande partie de la précocité du diagnostic d'anémie et de son traitement. Le risque de décès et de complications neurologiques fœtales est plus élevé lorsque le diagnostic est fait au stade d'anasarque qu'en cas d'anémie isolée.

Mots clés Anémie fœtale · Transfusion in utero · Allo-immunisation · Doppler

Abstract Red blood cell alloimmunisations remain the primary cause of foetal anaemia, a rare disease but with potentially serious consequences, including foetal hydrops, foetal hypoxic neurological lesions and, in worst-case scenarios, foetal or neonatal death. RhD incompatibilities are still the most common, followed by Kell and little c incompatibilities. The discovery of severe foetal anaemia can lead to the carrying out of an intravascular foetal blood transfusion in cases of early gestational age and/or hydrops, delivery of the foetus when the gestational age is advanced, which is possible with a moderately premature foetus, or a possible intraperitoneal transfusion during the very early stages of pregnancy. Intravascular foetal blood transfusions have transformed the prognosis for foetal anaemia and are now considered as a relatively safe procedure. The risk of a fatal procedure-related complication is estimated as being around 3%; this risk remains significant in cases of foetal anaemia that occur very early on, requiring transfusions to take place up to five or six times during the same pregnancy. Prognosis is also very dependent on how early the anaemia is diagnosed and how it is treated. The risk of death and foetal neurological complications is higher when the diagnosis is made at the hydrops stage than in cases of isolated anaemia.

Keywords Foetal anaemia · In utero transfusion · Alloimmunisation · Doppler ultrasound

L. Guilbaud · E. Maisonneuve · V. Castaigne · B. Carbonne (✉)
Unité d'obstétrique, maternité hôpital Trousseau,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
université Pierre-et-Marie-Curie, Paris-VI,
26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, F-75012 Paris, France
e-mail : bruno.carbonne@trs.aphp.fr

C. Garabedian · V. Houfflin-Debarge · B. Carbonne
Service de gynécologie-obstétrique, maternité Jeanne-de-Flandre,
CHU de Lille, avenue Eugène-Avinée, F-59037 Lille, France

F. Pernot · B. Carbonne
Centre national de référence en hémiobiologie périnatale,
hôpitaux universitaires de l'Est Parisien,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
F-75012 Paris, France

Introduction

Les étiologies de l'anémie fœtale sont multiples, mais les plus fréquentes restent les allo-immunisations, au premier rang desquelles l'immunisation anti-RhD, suivie des autres incompatibilités à risque fœtal (Kell et petit c notamment).

La transfusion fœtale intravasculaire a complètement transformé le pronostic de cette pathologie, permettant d'éviter de nombreux décès in utero ainsi que les conséquences de la grande prématurité. La transfusion intrapéritonéale, utilisée historiquement dans les années 1960, reste une option dans les formes ultraprécoces où l'abord vasculaire n'est pas encore techniquement réalisable. L'extraction prématurée en vue d'une transfusion postnatale pourrait paraître logique au-delà de 32–34 SA, mais est généralement à éviter, car l'adaptation à la vie extra-utérine d'un nouveau-né anémique est souvent beaucoup plus difficile qu'en l'absence d'anémie.

Le risque de complications fœtales létales liées à la réalisation du geste transfusionnel invasif reste cependant non négligeable, en particulier dans les anémies fœtales de survenue très précoce, nécessitant de répéter le geste transfusionnel jusqu'à cinq ou six fois au cours d'une même grossesse.

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

Allo-immunisations érythrocytaires

L'allo-immunisation anti-RhD est devenue une pathologie rare depuis la généralisation de la prévention par immunoglobulines anti-D au cours des années 1970. Elle reste pourtant de très loin la première cause d'anémie fœtale, concernant environ une femme enceinte RhD négatif sur 100. On estime qu'une forme sévère de maladie hémolytique chez le fœtus ou le nouveau-né risque de se produire chez 10 % de ces patientes, soit probablement moins d'une centaine de cas par an en France [1,2].

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

Dans tous les cas, le mécanisme est similaire : à l'occasion du passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle au cours de la grossesse ou du post-partum, le système immunitaire maternel est confronté à l'antigène érythrocytaire fœtal « étranger ». La réaction immunologique conduit à la production d'anticorps dirigés contre cet antigène, généralement en quantité insuffisante pour provoquer un risque fœtal pendant la grossesse en cours. Lors d'un nouveau contact avec l'antigène, généralement au cours des grossesses suivantes, la réactivation de l'immunisation peut aboutir

à une production massive d'anticorps. Le passage des anticorps à travers la barrière placentaire peut alors être suffisamment important pour provoquer la lyse massive des hématies fœtales dès la vie intra-utérine.

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

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

Diagnostic de l'anémie fœtale

Mesure du PSV-ACM

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

Après avoir testé différents sites de mesure Doppler, Mari et al. ont montré, dès 1990, des variations de pulsatilité dans différentes artères fœtales, dont l'artère cérébrale moyenne, après transfusion intravasculaire [4,5]. En 2000, une grande étude multicentrique a rapporté une sensibilité du PSV-ACM de 100 % pour la détection des anémies modérées et sévères, faisant de ce test non invasif l'examen de référence dans une population sélectionnée [3]. L'augmentation de vitesse, liée principalement à la diminution de la viscosité sanguine, est très bien corrélée au taux d'hémoglobine fœtale.

Sous réserve de conditions techniques optimales (axe du faisceau Doppler dans l'axe de l'artère cérébrale, absence de

correction d'angle, absence de pression sur la tête fœtale, mesure à l'union des tiers proximal et moyen de l'artère, en dehors de mouvements fœtaux (Fig. 1)), cette technique permet de limiter le recours aux gestes invasifs (ponction de sang fœtal en particulier) et de retarder le moment de la première transfusion in utero (TIU) lorsqu'elle est nécessaire.

À partir de près de 500 mesures réalisées au Centre national de référence en hématologie périnatale (CNRHP) dans le cadre du suivi de 46 femmes enceintes ayant une allo-immunisation érythrocytaire, nous avons retrouvé une corrélation hautement significative entre le taux d'hémoglobine fœtale et la valeur du PSV-ACM ($R^2 : 0,6545 ; p < 0,0001$; Fig. 2), ainsi qu'une valeur prédictive négative de 97,8 % [6]. La courbe ROC montre que la performance de la mesure du PSV-ACM est très bonne avec une aire sous la courbe de 0,851 (IC 95 % : [0,742–0,927] ; $p < 0,0001$) pour la prédiction d'une anémie inférieure à 0,5 MoM.

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

En dehors du suivi du PSV-ACM, les méthodes de surveillance utilisées ont toutes des limites. Soit elles sont mal corrélées au risque réel d'anémie fœtale (titrage et dosage pondéral des anticorps), soit elles sont très peu sensibles et ne donnent l'alerte qu'à des stades tardifs, alors qu'il existe déjà une anémie sévère (signes d'anasarque à l'échographie, rythme cardiaque fœtal sinusoïdal...), soit elles nécessitent un geste invasif (amniocentèse pour indice optique du liquide

amniotique à 450 nm, ponction de sang fœtal). Outre le risque de perte fœtale, les prélèvements invasifs peuvent également provoquer un passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle et, ainsi, favoriser une réactivation de l'allo-immunisation.

Il est donc primordial de privilégier le recours à des méthodes de surveillance non invasives, ce que permet la mesure du PSV-ACM. De plus, la surveillance pourra de nos jours être limitée aux cas pour lesquels le rhésus fœtal D aura été confirmé par le génotypage non invasif sur sang maternel [7-9].

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

Concentration d'anticorps

Elle peut être évaluée par le titrage grâce au test de Coombs ou par le dosage pondéral. Le dosage pondéral des anticorps est plus précis que le seul titrage dans l'évaluation du risque d'anémie, mais il n'est possible que pour les anticorps dirigés contre les antigènes du groupe rhésus (D, C, c, E). Il n'existe pas de dosage fiable des anticorps anti-Kell. Ni le dosage ni le titrage ne sont corrélés de manière stricte avec l'existence d'une anémie. Néanmoins, en deçà d'un taux de 250 unités CHP/ml (1 mcg/ml) d'anti-D, le risque d'anémie fœtale est pratiquement nul. Il faut être particulièrement

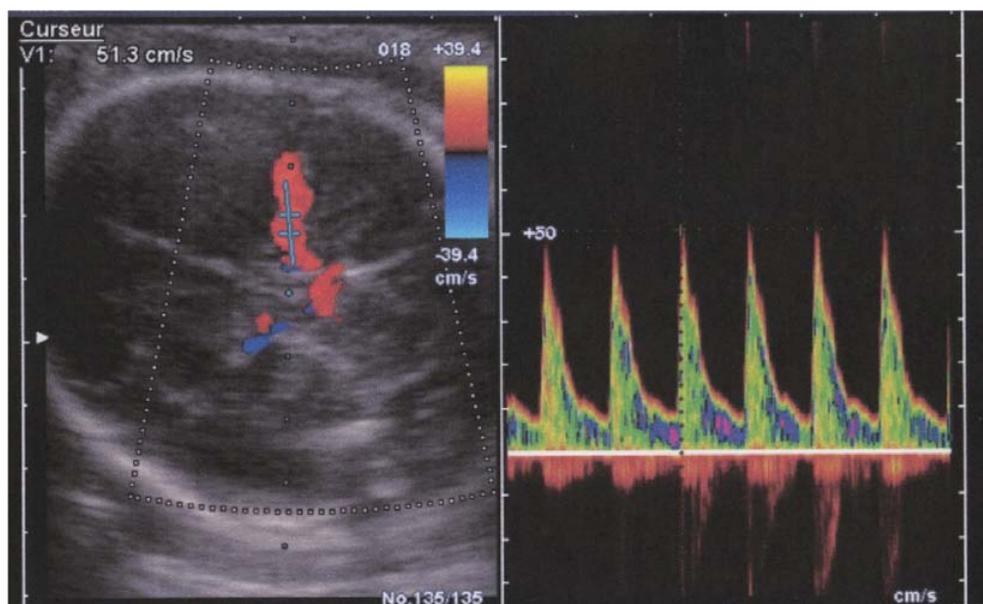


Fig. 1 Mode de mesure du pic systolique de vitesse dans l'artère cérébrale moyenne. Axe de tir Doppler bien dans l'axe du vaisseau, mesure dans le tiers proximal/tiers moyen de l'artère, absence d'utilisation de la molette de correction d'angle, pas de pression sur la tête fœtale

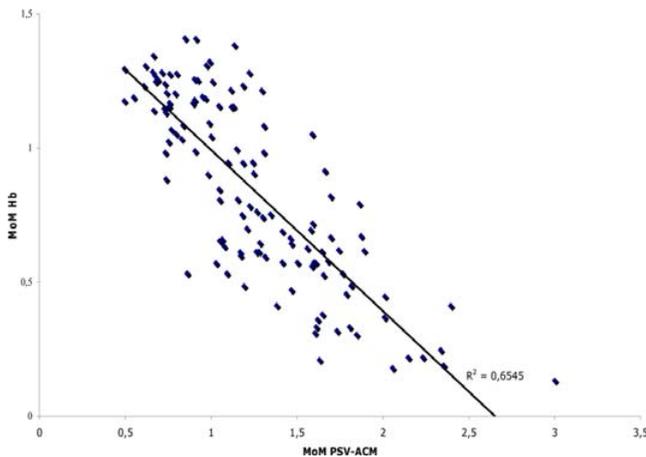


Fig. 2 Corrélation entre le PSV-ACM et le taux d'hémoglobine fœtale, tous deux exprimés en MoM ($R^2 : 0,6545 ; p < 0,001$)

attentif à l'évolution de ce taux au cours de la grossesse, car une réactivation brutale peut survenir à l'occasion d'un passage occulte d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. Du fait de la rapidité d'installation d'une anémie fœtale en cas de réactivation massive, une surveillance du dosage et/ou titrage maternel d'anti-D toutes les deux semaines est recommandé, même en cas d'allo-immunisation minimale.

Signes échographiques

Ils sont basés sur les manifestations débutantes d'anasarque fœtale : épanchement péricardique, péritonéal ou pleural, œdème sous-cutané, excès de liquide amniotique, épaissement du placenta (Fig. 3). L'existence d'une anasarque franche est le signe d'une anémie déjà profonde et évoluant depuis un certain temps. C'est clairement un signe de gravité

de l'anémie, exposant à un risque de mortalité périnatale plus élevé. A contrario, des anémies sévères peuvent être rencontrées en l'absence complète d'anasarque. Les techniques actuelles, et notamment la mesure du PSV-ACM, permettent d'identifier de manière fiable l'anémie, bien avant la constitution d'une anasarque.

Enregistrement du RCF

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

Amniocentèse pour mesure de l'indice optique à 450 nm

Cette mesure, rapportée au diagramme de Liley [10], n'est plus utilisée aujourd'hui. La bilirubinémie ne donne qu'un reflet indirect du degré d'hémolyse et non de l'anémie du fœtus. Elle est encore moins fiable dans les immunisations anti-Kell dans lesquelles il existe également une atteinte centrale, non hémolytique. Enfin, la réalisation de ce geste invasif peut également être une source de réactivation franche de l'allo-immunisation.

Synthèse de la surveillance des allo-immunisations

La surveillance fœtale en cas d'allo-immunisation maternelle peut être résumée selon le schéma représenté sur la Figure 5. Néanmoins, de nombreux cas particuliers peuvent se rencontrer, et cette proposition de prise en charge reste

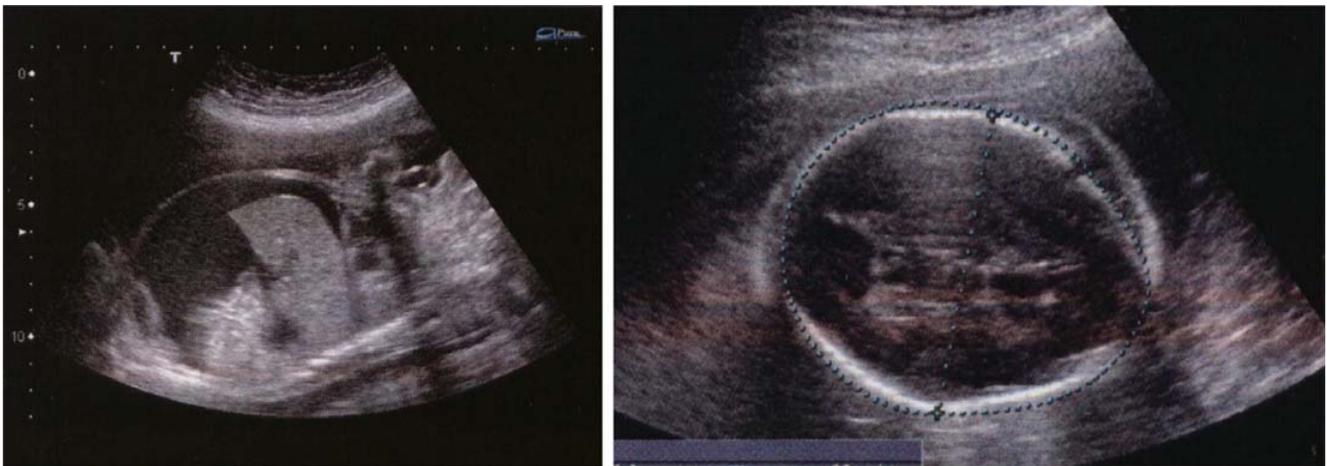


Fig. 3 Anasarque fœtale généralisée. L'ascite est au premier plan. Il existe également un important œdème sous-cutané

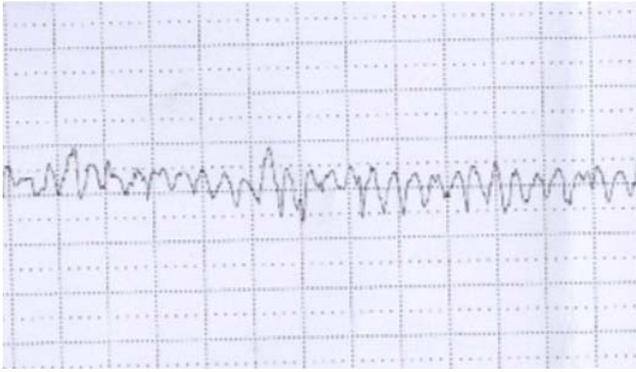


Fig. 4 Rythme cardiaque fœtal sinusoïdal avant une transfusion fœtale in utero. Le taux d'hémoglobine fœtale était de 4,5 g/dl

très générale. Pour toute situation spécifique et/ou à haut risque d'anémie fœtale, le Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) de la région doit être contacté soit pour prendre en charge la patiente directement, soit pour orienter vers la structure régionale ayant l'expérience de cette pathologie rare. Dans tous les cas, le CNRHP, dont l'une des missions est le conseil en matière de prise en charge des allo-immunisations, peut être contacté pour un avis concernant la conduite à tenir et pour connaître les structures régionales référentes (circulaire DHOS/DGS/n° 156 du 29 mars 2004 relative au CNRHP).

Traitement de l'anémie fœtale : les TIU

Les premières transfusions fœtales ont été réalisées par voie intrapéritonéale avant l'avènement de l'échographie, sous repérage radiologique du fœtus avec injection de produit de contraste, dont on imagine bien le caractère aléatoire. Les premières transfusions fœtales intravasculaires ont suivi le progrès de l'abord sanguin fœtal : réalisées sous fœtoscopie à la fin des années 1970 [11], elles le seront sous guidage échographique dans les années 1980 [12]. Cette simplification de l'abord sanguin fœtal et de la transfusion vasculaire in utero (TIU) a permis de révolutionner le pronostic des fœtus anémiques.

Transfusion fœtale intravasculaire

La transfusion fœtale par abord funiculaire sous guidage échographique est la technique de référence actuelle. Elle est techniquement faisable de manière habituelle à partir de 20 SA. À des termes plus précoces, elle devient techniquement délicate et fait parfois envisager une transfusion par voie intrapéritonéale fœtale. À l'inverse, même à des termes avancés, la décision de provoquer la naissance pour réaliser une transfusion postnatale doit être bien pesée car l'adaptation à la vie extra-utérine peut être difficile chez un fœtus anémique, même en cas de prématurité tardive, et notre

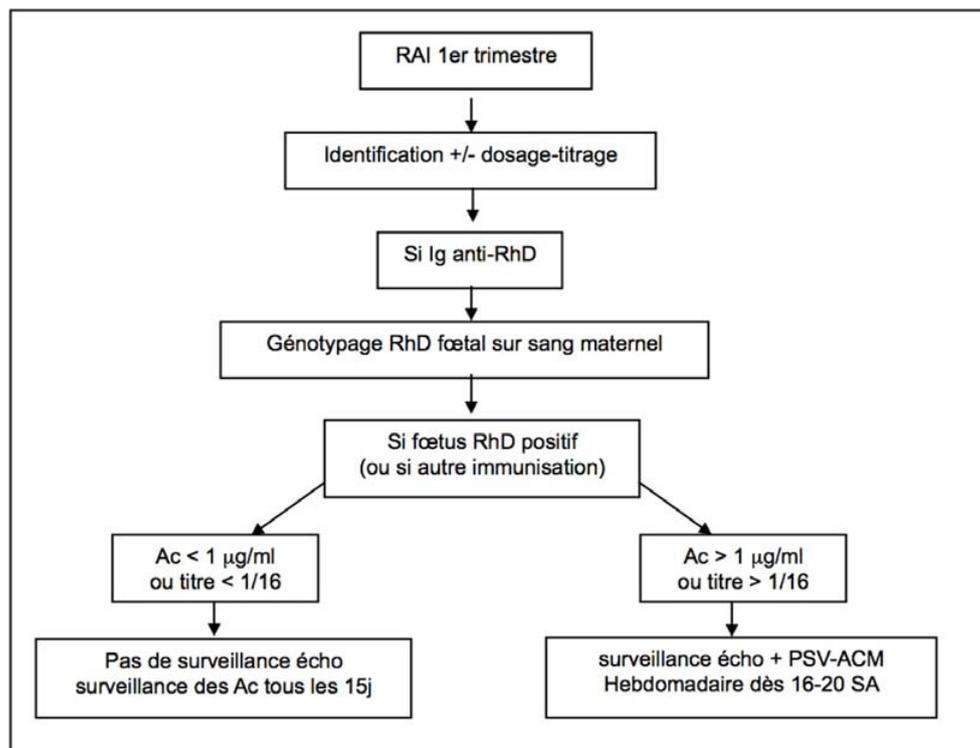


Fig. 5 Schéma de prise en charge d'une patiente ayant une allo-immunisation anti-D

préférence va souvent à la réalisation d'une TIU unique tardive avant toute extraction lorsque les conditions techniques le permettent.

Modalités de la TIU

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

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

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

Le premier temps consiste en une ponction de sang fœtal et l'obtention du taux d'hémoglobine fœtale par un analyseur extemporané type Hemocue[®]. L'anémie ayant été confirmée, le geste de transfusion peut démarrer immédiatement.

Les quantités de sang à transfuser sont estimées à l'aide d'abaques ou de formules faisant intervenir l'âge gestationnel, le poids fœtal estimé, le taux d'hémoglobine initial, le taux d'hémoglobine recherché et l'hématocrite du sang contenu dans le culot globulaire. En pratique, le taux d'hémoglobine fœtale est contrôlé de manière répétée au cours de la TIU à l'aide d'un Hemocue[®] afin d'éviter une surcharge sanguine fœtale.

Transfusion ou exsanguinotransfusion in utero (ETIU) ?

Le recours à l'ETIU peut paraître logique par analogie avec les gestes postnatals d'exsanguinotransfusion dans les incompatibilités sévères avec anémie profonde et/ou ictère sévère. Les avantages théoriques de l'ETIU par rapport à la TIU sont :

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

Nous avons évalué ces deux techniques en comparant les populations de deux maternités ayant une grande expertise dans le traitement des anémies fœtales (Tableau 1). Dans la maternité Jeanne-de-Flandre à Lille, le traitement de référence est l'ETIU, tandis que dans la maternité du CNRHP à l'hôpital Trousseau à Paris, il s'agit de la TIU. Les résultats de cette étude nous montrent que l'un des bénéfices escomptés de l'ETIU par rapport à la TIU simple, l'allongement des délais entre deux TIU par une baisse moins rapide de l'hémoglobine fœtale, n'est absolument pas retrouvé.

Dans une étude ancienne évaluant les risques liés aux TIU, Radunovic et al. [13] avaient montré qu'une élévation trop importante de l'hématocrite post-transfusionnelle, d'un facteur supérieur à 4 par rapport au taux initial, était associée à un risque élevé de mort fœtale in utero. Ainsi, c'est surtout l'augmentation trop importante de la viscosité sanguine, plus que l'augmentation de la volémie fœtale, qui serait en cause dans le risque de survenue de complications.

Par ailleurs, le recours à l'ETIU s'accompagne d'un allongement très sensible de la durée d'intervention, ce qui rend le geste plus complexe et augmente théoriquement le risque de complications. Néanmoins, nos résultats n'ont montré aucune différence entre les groupes concernant le taux de complications liées aux procédures de transfusion, avec pour réserve la puissance limitée de cette étude.

Tableau 1 Comparaison de la transfusion simple (TIU) à l'exsanguinotransfusion in utero (ETIU).			
	TIU n = 241 chez 85 patientes	ETIU n = 87 chez 36 patientes	p
Hb initiale (g/dl)	6,0 ± 2,5	6,4 ± 2,8	NS
Chute d'Hb par jour (g/dl/j)	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	NS
Délai entre deux gestes (semaine)	2,8 ± 1,1	2,8 ± 1,2	NS
Nombre de gestes par fœtus	2,8 ± 1,4	2,4 ± 1,3	NS
TIU : transfusion in utero ; ETIU : exsanguinotransfusion in utero ; Hb : hémoglobine.			

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

Logistique de la TIU

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

La surveillance du PSV-ACM doit se faire idéalement en première partie de semaine, ce qui laisse tout le temps d'organiser une TIU en période ouvrable si nécessaire. En effet, le week-end est la période la plus difficile pour se fournir en produits sanguins. La préparation du culot globulaire demande également du temps (sélection, concentration, irradiation de la poche sanguine...). Enfin, la réalisation d'une TIU nécessite idéalement la disponibilité d'une équipe complète et entraînée à ce type d'intervention (médecin préleveur pour la ponction de sang fœtal, médecin hémobiologiste réalisant la transfusion, anesthésiste sur place, infirmière formée au geste...). Toutes ces compétences sont difficiles à réunir dans un contexte d'urgence, et leur absence risque d'exposer à une prise en charge dégradée.

Risques liés à la TIU

Malgré les progrès liés aux techniques d'abord du cordon et à la qualité de l'imagerie échographique, la TIU reste un geste invasif non dénué de risques. Une des difficultés est de distinguer les complications liées à l'acte transfusionnel de celles liées à la gravité de la pathologie sous-jacente. Ainsi, pour un même taux d'hémoglobine fœtale, l'existence d'une anasarque est associée à un bien moins bon pronostic qu'une anémie isolée, dépistée précocement sur la seule élévation du PSV-ACM, dans le cadre du suivi longitudinal d'une allo-immunisation par exemple [14].

Dans les séries importantes de TIU, le taux de pertes fœtales peut être estimé à environ 3 % par procédure [15]. Dans notre expérience, le taux de pertes fœtales liées au geste de TIU était très similaire, de 2,8 % par procédure [7]. Ce risque

doit être rapporté au nombre de TIU nécessaires tout au long de la grossesse. Lorsque la survenue de l'anémie est très précoce, quatre à cinq transfusions peuvent être nécessaires au cours d'une seule grossesse, amenant le risque de complication fatale à près de 15 %.

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

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

Âge gestationnel « avancé » : TIU ou extraction fœtale ?

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

Dans l'expérience du CNRHP, nous réalisons des TIU de manière habituelle au-delà de 32 SA et jusqu'à 34 SA, sous réserve de conditions d'abord funiculaire favorables, ce qui nous permet d'obtenir des termes de naissance moyens de 36^{+1j} SA avec des extrêmes de 32^{+1j} à 38^{+0j} [7].

La découverte d'un fœtus en anasarque du fait d'une anémie découverte au-delà de 32 SA est une forme particulière

qui pourrait faire envisager une extraction fœtale, notamment lorsque l'équipe est peu habituée à cette situation et qu'un RCF plat ou sinusoidal est constaté. La naissance d'un prématuré en anasarque, présentant un épanchement pleural et péricardique et une infiltration hydropique des tissus, représente une certitude de difficultés extrêmes de réanimation et une très haute probabilité de décès néonatal. Dans cette situation, la réalisation d'une TIU peut permettre de voir régresser l'anasarque avant la naissance (ce qui peut prendre deux à trois semaines), d'éviter une naissance prématurée et d'évaluer l'absence de conséquences cérébrales fœtales de l'anémie profonde par réalisation d'une IRM cérébrale fœtale avant la naissance.

Âge gestationnel très précoce : transfusion intrapéritonéale

À des termes inférieurs à 20 SA, la réalisation d'une transfusion fœtale intravasculaire est délicate et comporte des risques accrus de complications fœtales. Certains cas isolés font état de succès de TIU à des termes très précoces. Une équipe allemande a rapporté deux cas de transfusion intrafuniculaire dès 13 SA [17]. Le taux d'hémoglobine fœtale prétransfusionnelle, permettant d'authentifier l'anémie fœtale, n'avait cependant pu être obtenu que dans un des deux cas. Dans aucun des deux cas, l'hémoglobine fœtale post-transfusionnelle n'avait pu être obtenue pour authentifier le succès de la TIU.

Nous avons réalisé au CNRHP 25 TIU intravasculaires entre 17 SA et 19 SA + 6 jours chez 18 fœtus ayant des signes écho-doppler d'anémie fœtale très précoce. Nous avons eu à déplorer deux morts fœtales consécutives à un geste de TIU [18]. Le taux de pertes fœtales apparent de 8 % par procédure est sensiblement plus important que les 3 % observés à des termes plus avancés. Cela s'explique par les difficultés techniques fréquemment rencontrées et la tolérance fœtale généralement médiocre au cours de la transfusion.

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

Pronostic à long terme de l'anémie fœtale

Le pronostic d'une allo-immunisation avec anémie fœtale profonde est généralement considéré comme bon lorsque la tolérance fœtale a été bonne lors du geste de TIU, et que l'on observe la régression des symptômes d'anasarque. Les séries prospectives de suivi des enfants nés après TIU rapportent un développement cérébral normal dans 90 à 98 % des cas, ce qui signifie qu'un développement anormal peut être retrouvé chez un enfant sur dix dans les publications les plus défavorables. La plus grande série rapportée à ce jour est représentée par l'étude LOTUS [22] ayant permis le suivi à long terme de 291 enfants transfusés in utero. Les résultats montrent que 4,8 % des enfants suivis présentent des séquelles neurologiques (paralysie cérébrale, retard de développement, surdité, cécité). Leurs données ont également permis de mettre en évidence que la présence d'une anasarque lors du diagnostic d'anémie est un facteur de risque indépendant de séquelles neurologiques à long terme. Quelques rares cas de lésions cérébrales fœtales, probablement anoxiques ont été rapportés [23]. Dans les cas que nous avons observés, il existait à chaque fois une situation d'anémie profonde avec anasarque, associée à un retard de prise en charge. Malgré une prise en charge par TIU efficace, avec régression complète des signes d'anasarque, nous avons vu apparaître une dilatation ventriculaire sévère, avec signes de porencéphalie secondaire. Pour cette raison, nous proposons actuellement un suivi neuroéchographique régulier en cas d'anémie fœtale profonde, traitée par TIU. Cette surveillance est actuellement complétée par la réalisation systématique d'une IRM cérébrale fœtale vers 32 SA (ou plus selon l'âge gestationnel au moment de la découverte de l'anémie).

Conclusion

La transfusion fœtale in utero est l'une des rares thérapeutiques fœtales efficaces, permettant la survie sans séquelles d'enfants dont le pronostic spontané aurait été catastrophique.

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

Références

1. Branger B, Winer N (2006) Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 35 (Suppl 1):1S87–1S92
2. CNGOF (2006) Prévention de l'allo-immunisation rhésus D fœto-maternelle. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 35:1S131–5

3. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al (2000) Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 342:9–14
4. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, et al (1995) Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5:400–5
5. Mari G, Moise KJ Jr, Deter RL, Carpenter RJ Jr (1990) Flow velocity waveforms of the umbilical and cerebral arteries before and after intravascular transfusion. *Obstet Gynecol* 75:584–9
6. Carbonne B, Castaigne-Meary V, Cynober E, et al (2008) Intérêt pratique du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des allo-immunisations sévères. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 37:163–9
7. Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, et al (2004) Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 8:23–31
8. Carbonne B, Cortey A, Rouillac-Le Sciellour C, Brossard Y (2008) Génotypage RhD foetal non nvasif sur sang maternel : vers une utilisation chez toutes les femmes enceintes RhD négatif ? *Gynecol Obstet Fertil* 36:200–3
9. Lo YM, Hejelm NM, Fidler C, et al (1998) Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analyses of maternal plasma. *N Engl J Med* 339:1734–8
10. Liley AW (1961) Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 82:1359–70
11. Rodeck CH, Campbell S (1978) Sampling pure fetal blood by fetoscopy in second trimester of pregnancy. *Br Med J* 2:728–30
12. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F (1983) A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. *Am J Obstet Gynecol* 146:985–7
13. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, et al (1992) The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol* 79:390–3
14. Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, et al (2001) The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 185(3):668–73
15. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al (2005) Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 192:171–7
16. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, et al (2000) Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92:91–6
17. Kempe A, Rösing B, Berg C, et al (2007) First-trimester treatment of fetal anemia secondary to parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:226–8
18. Canlorbe G, Macé G, Cortey A, et al (2011) Management of very early fetal anemia resulting from red-cell alloimmunization before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 118(6):1323–9
19. Gallot D, Boiret N, Vanlieferinghen P, et al (2004) The peritoneal route as a safe pathway for early in utero therapies: illustration by a 12-year follow-up after conservative management of severe Rhesus allo-immunization. *Fetal Diagn Ther* 19:170–3
20. Howe DT, Michailidis GD Intraperitoneal transfusion in severe, early-onset Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol*. 2007 Oct;110(4):880–4
21. Fox C, Martin W, Somerset DA, et al (2008) Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of severe red cell alloimmunization prior to fetal intravascular transfusion. *Fetal Diagn Ther* 23:159–63
22. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al (2012) Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 206(2):141.e1–e8
23. Carbonne B, Nguyen A, Cynober E, et al (2008) Prenatal diagnosis of anoxic cerebral lesions caused by profound fetal anemia secondary to maternal red blood cell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 112:442–4