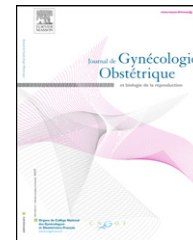




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



TRAVAIL ORIGINAL

Intérêt pratique du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des anémies fœtales par allo-immunisation érythrocytaire

Use of peak systolic velocity in the middle cerebral artery in the management of fetal anemia due to fetomaternal alloimmunization

B. Carbonne^{a,b,*}, V. Castaigne-Meary^{a,b}, E. Cynober^b, V. Gougeul-Tesnière^b, A. Cortey^a, J.-C. Soulié^a, M. Larsen^a, B. Méraud^b, Y. Ansquer^b, J. Milliez^b, Y. Brossard^a

^a Centre national de référence en hématologie périnatale (CNRHP), hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^b Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris-VI, France

Reçu le 29 janvier 2007 ; avis du comité de lecture le 13 juillet 2007 ; définitivement accepté le 27 août 2007

Disponible sur Internet le 14 novembre 2007

MOTS CLÉS

Allo-immunisation érythrocytaire ;
Anémie fœtale ;
Pic systolique de vélocité ;
Artère cérébrale moyenne ;
Doppler

Résumé

Objectif. — Évaluer la valeur prédictive du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM) dans la surveillance de l'anémie fœtale au cours des allo-immunisations érythrocytaires sévères.

Matériel et méthodes. — Étude prospective de janvier 2003 à avril 2006, d'une série continue de grossesses avec allo-immunisation érythrocytaire sévère. La surveillance a été basée sur le suivi du titrage et du dosage des anticorps, l'échographie fœtale à la recherche de signes d'anémie, et la mesure du PSV-ACM par doppler jusqu'à deux fois par semaine. Une ponction de sang fœtal (PSF), le plus souvent suivie de transfusion in utero, était réalisée devant une élévation du PSV-ACM au-delà de 1,5 multiples de la médiane (MoM) et/ou l'apparition d'une anasarque

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bruno.carbonne@sat.aphp.fr (B. Carbonne).

KEYWORDS

Alloimmunization;
Fetal anemia;
Peak systolic velocity;
Middle cerebral
artery;
Doppler

à l'échographie. L'anémie était considérée comme sévère en cas de taux d'hémoglobine égal ou inférieur à 0,55 multiples de la médiane pour l'âge gestationnel. L'analyse a porté sur la corrélation entre PSV-ACM et taux d'hémoglobine fœtale, sur la valeur diagnostique du PSV-ACM pour la prédiction de l'anémie fœtale et sur le seuil idéal d'intervention déterminé par courbe ROC.

Résultats. – Quarante-sept grossesses à haut risque ont été suivies, donnant lieu à 485 mesures de PSV-ACM, dont 125 couplées à un taux d'hémoglobine fœtale par PSF. Il existe une corrélation significative entre ces deux paramètres ($R^2 = 0,6545$; $p < 0,0001$). Sur l'ensemble des mesures prospectives, la valeur prédictive négative du PSV-ACM est de 97,8%, la sensibilité de 86,7%, avec un taux de faux positifs de 12,2%. L'aire sous la courbe ROC est de 0,85 (IC 95%, 0,74–0,92; $p < 0,0001$) témoignant d'une excellente valeur diagnostique. Le passage d'un seuil d'intervention de 1,5 MoM à 1,6 pourrait permettre d'améliorer la spécificité et la valeur prédictive positive du test sans perte de sensibilité ni de valeur prédictive négative.

Conclusion. – Cette étude confirme l'excellente corrélation entre le PSV-ACM et le taux d'hémoglobine fœtale. Ce test permet une diminution des procédures invasives dans les grossesses avec allo-immunisation sévère.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Objective. – To assess the peak systolic velocity in the middle cerebral artery (PSV-MCA) in the prediction of fetal anemia in case of severe red-cell alloimmunization.

Methods. – A prospective study, from January 2003 to April 2006, of 47 consecutive pregnancies with severe alloimmunization. Fetal surveillance was based on titration and dosage of antibodies, ultrasound scans, and doppler for PSV-MCA measurement up to twice a week. A fetal blood sampling and in utero transfusion was performed in case of increase in PSV-MCA above 1.5 multiples of the median (MoM), and/or signs of hydrops on ultrasound. Severe fetal anemia was defined by fetal hemoglobin below 0.55 MoM for gestational age. Analyses performed included the correlation between PSV-MCA and fetal hemoglobin, the value of PSV-MCA in the prediction of severe fetal anemia, and the determination of adequate threshold for intervention based on ROC curve analysis.

Results. – Four hundred and eighty-five PSV-MCA were performed in 47 high-risk pregnancies, of which 125 were coupled with hemoglobin measurement by fetal blood sampling. There is a significant negative correlation between PSV-MCA and fetal hemoglobin ($R^2 = 0.6545$; $p < 0.0001$). Based on all prospective data, the negative predictive value of PSV-MCA was 97.8%, sensitivity was 86.7%, with a false positive rate of 12.2%. Area under the ROC curve was 0.85 (IC 95%, 0.742–0.927; $p < 0.0001$), suggesting an excellent value of this test. When switching the threshold for intervention from 1.5 to 1.6 MoM, the positive predictive value increased, without decrease in sensitivity or negative predictive value.

Conclusion. – This study confirms the correlation between PSV-MCA and fetal hemoglobin. It allows a decrease of invasive procedures in the follow-up of pregnancies with severe red-cell alloimmunization.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

L'anémie hémolytique fœtale par allo-immunisation érythrocytaire est devenue rare, notamment depuis la généralisation de la prévention par immunoglobulines anti-RhD lors de la grossesse et à l'accouchement [1]. Néanmoins, des formes sévères persistent du fait des échecs de la prévention existante et de l'absence de prévention dans les autres groupes érythrocytaires que RhD [1,2].

Le traitement de référence de l'anémie fœtale sévère est la transfusion (ou l'exsanguinotransfusion) in utero, qui comporte un risque de complications vitales pour le fœtus, évalué à 1,5–3,5% par procédure et incitant à tenter de limiter le recours à ces actes invasifs [3,4].

La prise en charge des grossesses avec allo-immunisation érythrocytaire connue, a pour buts, d'une part, de détecter précocement l'apparition d'une anémie fœtale, afin

d'intervenir avant la constitution d'une anasarque et, d'autre part, d'éviter des gestes invasifs dans les situations qui ne présentent pas de risque immédiat pour le fœtus.

Les méthodes de surveillance utilisées jusqu'à récemment 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 (échographie, rythme cardiaque fœtal), soit elles nécessitent un geste invasif (amniocentèse pour indice optique du liquide amniotique à 450 nm, ponction de sang fœtal [PSF]). 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 favoriser le recours à des méthodes de surveillance non invasives. Depuis 2000, Mari et

Deter [5] ont montré l'intérêt de la mesure du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM) comme paramètre de surveillance de l'anémie fœtale. Nous avons voulu confirmer la valeur prédictive de cette mesure et en évaluer l'apport pratique dans un centre spécialisé dans la prise en charge des grossesses avec allo-immunisation érythrocytaire.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective menée de janvier 2003 à avril 2006, à partir d'une série continue de grossesses chez des femmes enceintes présentant une allo-immunisation érythrocytaire sévère. Le critère d'inclusion était un dosage d'anticorps anti-Rhésus (D ou c) supérieur ou égal à 1 mcg/ml et/ou un titre supérieur ou égal à 1/32 pour les anticorps anti-Kell. Ces grossesses étaient toutes en situation d'incompatibilité érythrocytaire materno-fœtale, confirmée par le phénotype érythrocytaire du nouveau-né. Les anémies fœtales d'autres étiologies (infection materno-fœtale à Parvovirus B19 ou cytomégalovirus, hémorragie fœtomaternelle...), n'ont pas été incluses dans l'étude.

Pour chaque grossesse, la surveillance a été basée au minimum sur les points suivants :

- le suivi du titrage et du dosage des anticorps ;
- l'échographie fœtale à la recherche de signes d'anémie ;
- la mesure du PSV-ACM par doppler.

La fréquence des examens variait d'une fois toutes les deux semaines (dosage des anticorps), à deux fois par semaine (échographie-doppler) lorsqu'un geste invasif paraissait imminent.

Les mesures de PSV-ACM étaient réalisées par trois opérateurs expérimentés uniquement (BC, EC, VCM), selon la procédure suivante : repérage du polygone de Willis par doppler à codage couleur ; orientation de la sonde de manière à obtenir un alignement aussi parfait que possible de l'axe du faisceau Doppler avec celui de l'ACM du fœtus (angle inférieur à 10°, sans utilisation de la molette de correction d'angle de l'échographe) ; mise en place de la fenêtre du Doppler au milieu du tiers proximal de l'ACM. Deux à trois mesures de PSV-ACM étaient prises successivement et la mesure de bonne qualité la plus élevée était retenue. En première approche, ont été considérées comme pathologiques les valeurs de PSV-ACM supérieures à 1,5 multiples de la médiane (MoM) pour l'âge gestationnel selon les courbes de Mari et Deter [5].

Devant une élévation du PSV-ACM et/ou en cas d'apparition à l'échographie d'une anasarque fœtale, une ponction de sang fœtal était décidée, suivie ou non d'une ETIU (ou d'une TIU) selon le taux d'hémoglobine fœtale mesuré immédiatement par Hemocue®. Toutes les valeurs d'hémoglobine obtenues ont été contrôlées a posteriori au laboratoire d'hématologie. L'analyse et les différents calculs de valeur diagnostique ont été effectués à partir des valeurs du laboratoire. L'anémie était considérée comme sévère en cas de taux d'hémoglobine égal ou inférieur à 0,55 MoM pour l'âge gestationnel [5].

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Excel. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées

significatives. La corrélation entre le PSV-ACM et le taux d'hémoglobine fœtale a été déterminée par le test de corrélation R à partir de toutes les mesures de PSV-ACM couplées à une mesure d'hémoglobine fœtale par prélèvement de sang au cordon. Toutes les valeurs, qu'elles soient pré- ou post-transfusionnelles, ont été prises en compte pour ce calcul.

La performance diagnostique du PSV-ACM a été déterminée par le calcul des sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et positive à partir des seuils établis par Mari et Deter [5]. Seules les mesures réalisées de manière prospective avant une PSF ou avant l'accouchement ont été prises en compte pour ce calcul, excluant donc les valeurs de PSV-ACM couplées à un taux d'hémoglobine post-transfusionnelle. Les mesures de PSV-ACM inférieures au seuil de 1,5 MoM et non suivies de PSF, ont été considérées comme des vrais négatifs lorsque le taux d'hémoglobine à la naissance était supérieur à 0,55 MoM.

Afin d'affiner les valeurs optimales de seuil d'intervention, nous avons réalisé une courbe ROC à partir des données obtenues dans notre centre (ROC curve analysis in Medcalc ; www.medcalc.be). Seules les mesures de PSV-ACM obtenues immédiatement avant la réalisation d'un prélèvement de sang fœtal ont été prises en compte pour la construction de cette courbe. Les valeurs prédictives ont été recalculées à partir des seuils optimaux identifiés par la courbe ROC.

Résultats

Au cours de la période d'étude, 47 grossesses successives, non-sélectionnées et répondant aux critères d'inclusion, ont bénéficié de l'ensemble du protocole de surveillance prévu. L'âge moyen des femmes à l'inclusion était de 32 ans (extrêmes 24–43 ans). L'âge gestationnel moyen au moment de la première consultation était de 15,8 semaines d'aménorrhée (SA) (de 6,5 à 30,3 SA). Les anticorps retrouvés étaient majoritairement des anti-RhD (38 cas ; 81%), Anti-Kell (six cas ; 13%), anti-c (trois cas ; 6%). Des anticorps anti-C et/ou anti-E ont également été fréquemment retrouvés en association aux anti-D (respectivement 46 et 16% des cas) ou aux anti-c (un cas d'anti-E).

Au total, 485 mesures de PSV-ACM ont été recueillies, dont 125 couplées à un taux d'hémoglobine fœtale obtenu par cordocentèse (67 mesures prétransfusionnelles et 58 post-transfusionnelles). En moyenne dix (de 1 à 36) mesures de PSV-ACM ont été nécessaires au cours du suivi d'une grossesse à haut risque d'anémie fœtale. L'intervalle moyen entre deux mesures du PSV-ACM était de 0,9 semaine, soit environ six jours.

Parmi les 47 grossesses, 28 ont nécessité une ou plusieurs ponctions de sang fœtal (de un à cinq par grossesse ; Tableau 1), suivies de transfusion in utero dans 24 cas (51%). Dans quatre cas, la ponction de sang fœtal n'a pas confirmé l'anémie fœtale et une transfusion n'a pas été nécessaire. Ces quatre cas ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport aux autres concernant le type d'allo-immunisation, le taux d'anticorps ou son évolution. Les 19 autres (40,5%) n'ont pas justifié de ponction de sang fœtal.

Tableau 1 Nombre de transfusions ou exsanguinotransfusions par patiente.**Table 1** Number of fetal transfusions or exchange-transfusions per patient.

Nombre de transfusions in utero	n (%)
0	23 (49)
1	5 (11)
2	7 (15)
3	6 (13)
4	2 (4)
5	4 (8)
Total patients	47
Total transfusions	71

Nous avons obtenu 42 naissances vivantes (87%), avec un âge gestationnel moyen à l'accouchement de 36,1 SA (extrêmes : 32,1–38,0 SA) parmi les 23 grossesses sans TIU, et 35,7 SA (extrêmes 34,0–37,3 SA) parmi les 24 grossesses avec au moins une TIU au cours de la grossesse (différence non significative). Nous avons eu à déplorer trois morts fœtales in utero (MFIU), dont deux liées au geste transfusionnel (soit un risque de 2,8% par procédure), faisant suite à un geste de TIU ou d'ETIU : une par hématome rétro placentaire à 32 SA, survenu 96 heures après une TIU sans difficulté technique ; une MFIU à 26 SA dans la nuit suivant une ETIU difficile ; et une MFIU au décours immédiat d'une ETIU réalisée dans un contexte d'anasarque sévère à 27 SA. Par ailleurs, deux interruptions médicales de grossesse ont été effectuées à 26 SA et à 28 SA, pour des fœtus initialement adressés en anasarque avec anémie fœtale majeure et prolongée, ayant entraîné un tableau de pœncéphalie hémorragique dans un cas et une atrophie cérébrale dans l'autre [6]. Vingt et un nouveau-nés (45%) ont été transfusés dans les jours suivant la naissance : 16 ont reçu une à deux transfusions post-natales et cinq ont reçu une exsanguinotransfusion. Parmi ces enfants, neuf (43%) n'avaient pas bénéficié de transfusion in utero, les 12 autres (57%) avaient eu de deux à cinq exsanguinotransfusions pendant la grossesse. Le nombre de transfusions in utero était inversement lié à l'âge gestationnel au moment de la découverte de l'anémie fœtale.

Il existe une corrélation négative hautement significative entre le PSV-ACM et le taux d'hémoglobine fœtale ($R^2 = 0,6545$; $p < 0,0001$) (Fig. 1).

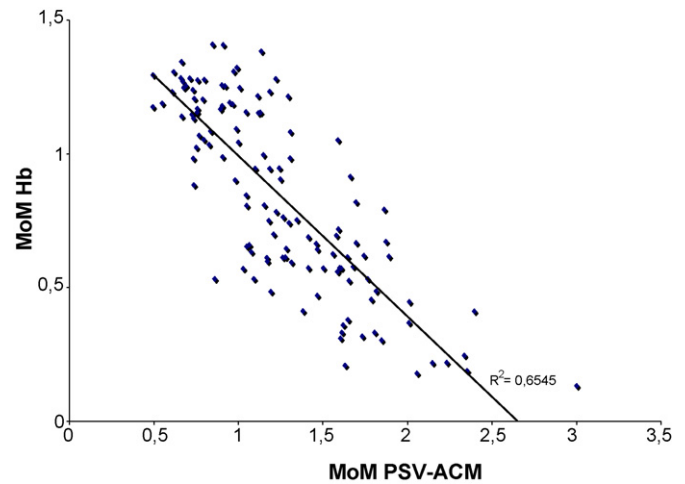
**Figure 1** Corrélation entre le PSV-ACM et le taux d'hémoglobine fœtale, tous deux exprimés en multiples de la médiane ($R^2 = 0,6545$; $p < 0,001$).

Figure 1 Correlation between PSV-MCA and fetal hemoglobin, expressed as multiples of the mean ($R^2 = 0.6545$; $p < 0.001$).

Pour le calcul des valeurs prédictives, sensibilité et spécificité, seules les mesures réalisées de manière prospective avant une PSF ou avant l'accouchement ont été incluses, correspondant à 335 valeurs de PSV-ACM. (Tableaux 2 et 3). Les mesures de PSV-ACM couplées à un taux d'hémoglobine post-transfusionnelle n'ont pas été prises en compte. La sensibilité de la mesure du PSV-ACM au seuil de 1,5 MoM, pour la détection des anémies fœtales sévères, est de 77,8% dans cette étude (Tableau 3). La valeur prédictive négative est particulièrement élevée à 97,8%, mais la valeur prédictive positive en revanche n'est que de 33,9%. Le taux de faux positifs est de 12,2% (Tableau 2).

La courbe ROC, qui permet d'évaluer le meilleur rapport sensibilité/spécificité en fonction des seuils d'intervention montre que la performance de la mesure de PSV-ACM est bonne avec une aire sous la courbe 0,851 (IC 95%, 0,742–0,927; $p < 0,0001$) pour la prédiction d'une anémie inférieure à 0,5 MoM (Fig. 2). Elle montre également que la modification du seuil d'intervention de 1,5 MoM (préconisé par Mari et Deter [5]) à 1,6 MoM permet d'améliorer la spécificité et la valeur prédictive positive du test, quoique de manière non significative, sans perte de sensibilité ni de valeur prédictive négative d'après nos données (Fig. 2 et Tableau 4).

Tableau 2 Performance diagnostique du PSV-ACM au seuil de 1,5 MoM, pour la détection d'une anémie fœtale sévère, inférieure à 0,55 MoM.**Table 2** Diagnostic value of PSV-MCA at a threshold of 1.5 MoM, for the prediction of severe fetal anemia, below 0.55 MoM.

Taux d'hémoglobine fœtale	PSV-ACM normal (<1,5 MoM) n (%)	PSV-ACM élevé ($\geq 1,5$ MoM) n (%)	Total (n)
Normal ou anémie modérée ($\geq 0,55$ MoM)	267 (79,7)	41 (12,2)	308
Anémie sévère (<0,55 MoM)	6 (1,8)	21 (6,3)	27
Total	273 (81,5)	62 (18,5)	335

À partir de 335 mesures de PSV-ACM au cours de grossesses à haut risque d'anémie fœtale.
After 335 measurements of PSV-MCA in high-risk patients.

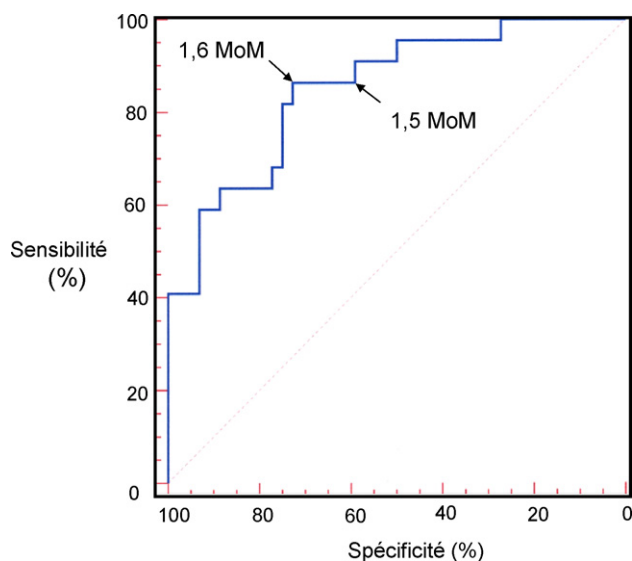


Figure 2 Courbe ROC représentant la sensibilité en fonction de la spécificité du PSV-ACM pour la prédiction d'une anémie fœtale sévère, inférieure à 0,5 MoM. Aire sous la courbe 0,851 (IC 95 %, 0,742–0,927) ; $p < 0,0001$.

Figure 2 Receiver operating curve representing sensitivity as a function of specificity of PSV-MCA in the prediction of severe fetal anemia, below 0.5 MoM. Area under the curve 0.851 (IC 95 %, 0.742–0.927) ; $p < 0.0001$.

Discussion

La mise au point de tests prédictifs de l'anémie fœtale est une préoccupation constante, afin de limiter les interventions in utero et leurs complications éventuelles. Après avoir testé différents sites de mesure doppler, Mari et al. [7] ont montré dès 1990 des variations de pulsativité dans différentes artères fœtales, dont l'artère cérébrale moyenne, après transfusion intravasculaire [7,8]. En 1995, Hecher et al. [9] retrouvaient une corrélation significative entre le degré d'anémie fœtale et l'augmentation de la vitesse moyenne dans l'artère cérébrale moyenne, mais non avec le pic systolique de vélocité. En 2000, dans une grande étude

Tableau 3 Valeur prédictive d'une anémie fœtale sévère (hémoglobine inférieure à 0,55 MoM) par la mesure du PSV-ACM (seuil de 1,5 MoM) à partir de l'ensemble des données prospectives de toutes les patientes à haut risque (47 patientes, 335 mesures de PSV-ACM).

Table 3 Diagnostic value of PSV-MCA at a threshold of 1.5 MoM, for the prediction of severe fetal anemia, below 0.55 MoM.

	Pourcentage [IC 95%] ^a
Sensibilité	77,8 [82,3–90,2]
Spécificité	86,7 [82,3–90,2]
VPN ^a	97,8 [95,0–99,1]
VPP ^a	33,9 [22,6–47,1]

After 335 measurements of PSV-MCA in high-risk patients.

^a VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive; [IC 95%]: intervalle de confiance à 95%.

Tableau 4 Valeur diagnostique du PSV-ACM pour la prédiction d'une anémie fœtale sévère (hémoglobine inférieure à 0,5 MoM) en fonction du seuil d'intervention utilisé à partir des données prospectives obtenues immédiatement avant une ponction de sang fœtal (67 mesures de PSV-ACM).

Table 4 Value of PSV-MCA for the prediction of severe fetal anemia, (below 0.5 MoM) as a function of the cut-off value.

Seuil	1,5 MoM	1,6 MoM
	% [IC 95%] ^a	% [IC 95%] ^a
Sensibilité	86,4 [64,0–96,4]	86,4 [64,0–96,4]
Spécificité	60,0 [44,4–73,9]	73,3 [57,8–84,9]
VPN ^a	90,0 [72,3–97,4]	91,7 [76,4–97,8]
VPP ^a	51,3 [34,7–67,8]	61,3 [42,3–77,6]

After 67 measurements of PSV-MCA obtained immediately before fetal blood sampling.

^a VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive; [IC 95%]: intervalle de confiance à 95%.

multicentrique, Mari et Deter [5], ont 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.

Les issues des grossesses suivies dans notre étude confirment que les allo-immunisations sévères constituent une situation à haut risque fœtal et néonatal. Les deux interruptions médicales de grossesse et l'une des morts fœtales in utero peuvent être imputées à la sévérité de la situation initiale avec dans ces trois cas une anémie fœtale profonde et sans doute prolongée avec anasarque sévère. Dans deux autres cas, le décès fœtal semble directement imputable au geste de transfusion in utero: dans un cas, le décès faisait suite à une transfusion techniquement difficile, dans l'autre, un HRP est survenu sans autre facteur déclenchant patent que la transfusion in utero alors que le geste n'avait posé aucune difficulté technique. Le taux de perte fœtale lié à la procédure est donc de 2,8%, comparable aux données de la littérature [3,4]. La prévention reste donc une priorité, rappelée dans les récentes Recommandations pour la Pratique Clinique du CNGOF [10], cependant, les formes graves ne pourront être totalement éradiquées du fait de la persistance d'échecs de la prévention dans le groupe RhD et de l'absence de prévention dans les autres groupes (en particulier Kell et c).

Les données que nous avons obtenues confirment, comme celles de Mari et Deter [5], l'excellente corrélation entre les valeurs de PSV-ACM et le taux d'hémoglobine fœtale mesuré simultanément, que ce soit immédiatement avant ou immédiatement après une transfusion in utero. On peut d'ailleurs noter le caractère immédiat de la correction du PSV-ACM après une transfusion, qui suggère qu'une part importante de la vitesse sanguine cérébrale est déterminée par la viscosité du sang [11]. Cependant, l'existence d'une bonne corrélation ne permet pas de conclure quant à la performance de ce test pour la prédiction d'une anémie fœtale.

Les performances diagnostiques du test semblent bonnes, comme en témoigne en particulier l'excellente valeur prédictive négative de 97,8% sur l'ensemble des données prospectives. En effet, lorsqu'il existe une situation à risque d'anémie, l'utilisation du PSV-ACM permet pratiquement

d'exclure une anémie fœtale sévère. Mari et Deter [5] faisaient état d'une valeur prédictive négative de 100% mais leur population était globalement à moindre risque que la nôtre puisqu'elle incluait des patientes sur la notion d'antécédents de transfusion, d'un titre d'anticorps supérieur ou égal à 1/16 et d'un indice optique en progression. Dans leur population, 31% des fœtus à risque avaient une anémie sévère, inférieure à 0,55 MoM, contre 51% dans la nôtre. Dans notre expérience, les six faux négatifs observés étaient tous très proches du seuil fixé arbitrairement pour l'anémie sévère, soit 0,5 MoM, ce qui correspondait dans tous les cas à des taux d'hémoglobine supérieurs à 5 g/dl, valeur au dessus de laquelle il est très improbable d'observer une évolution vers un état d'anasarque. De même, la sensibilité du test est élevée à près de 80%, conformément aux données de Mari et Deter, même si nos résultats sont inférieurs aux 100% retrouvés par cet auteur [5]. La valeur prédictive positive sur l'ensemble des mesures paraît relativement médiocre au seuil de 1,5 MoM utilisé pendant la période de l'étude pour prendre les décisions d'intervention. Le taux de faux positifs, qui détermine le taux d'interventions réalisées «à tort» reste néanmoins modéré à 12,2%, comparable à celui indiqué par d'autres auteurs (12% pour Mari et Deter [5]). Dans une analyse comparative de plusieurs séries réalisées dans des centres spécialisés, Bartha et al. [12] retrouvent des différences importantes de sensibilité (de 7,1 à 91,8%) et de spécificité (de 31,2 à 96,9%) de la méthode en fonction des seuils utilisés.

Dans notre expérience, la sensibilité et la spécificité du PSV-ACM sont plus élevées lorsque l'on restreint l'analyse aux mesures obtenues immédiatement avant une ponction de sang fœtal (67 mesures), ce qui peut être dû au fait que les mesures réalisées avant une ponction de sang fœtal ont toutes eu lieu avant 34,5 SA alors que l'ensemble des données prospectives comprend de nombreuses mesures réalisées au-delà de 35 SA. Plusieurs auteurs ont déjà rapporté d'importantes variations de PSV-ACM à des termes avancés [12,13], notamment lors des mouvements fœtaux. Ces accélérations transitoires du pic de vitesse pourraient rendre compte du nombre important de faux positifs au-delà de 34–35 SA, et donc de la moins bonne valeur prédictive positive.

L'utilisation de la courbe ROC permet de confirmer la bonne valeur diagnostique de la mesure du PSV-ACM. En effet, l'aire sous la courbe d'un test idéal étant 1 et celle d'un test sans aucune valeur étant de 0,5, on considère que des aires supérieures à 0,8 correspondent à des tests d'excellente valeur. L'aire sous la courbe de 0,85 fait donc du PSV-ACM un excellent test diagnostique, indépendamment des autres examens permettant d'apprécier le risque d'anémie fœtale comme l'échographie. Par rapport aux résultats d'autres auteurs qui s'échelonnent entre 0,71 et 0,80 selon Bartha et al. [12], l'aire sous la courbe de 0,85 que nous avons obtenue paraît supérieure. Cela pourrait être dû au nombre limité d'opérateurs entraînés dans notre étude alors que d'autres séries font intervenir de nombreux opérateurs de centres différents. Surtout, la courbe ROC permet de rediscuter le seuil établi par Mari à 1,5 ou 1,55 MoM. En effet, dans notre population, un seuil plus élevé, à 1,6 MoM semble permettre d'améliorer la spécificité et la valeur prédictive positive du test, sans nuire à sa sensibilité ni à sa

valeur prédictive négative. Ce résultat devra être confirmé par d'autres études.

Bien que nous n'ayons pas fait de comparaison historique, l'utilisation du PSV-ACM comme principal élément de décision en cas de situation à risque d'anémie fœtale nous semble un progrès par rapport à l'attitude que nous avons auparavant, basée sur un faisceau d'arguments dont le taux d'anticorps et son évolution, les petits signes échographiques, la quantité de liquide amniotique... D'autres études ont confirmé la supériorité du PSV-ACM par rapport à l'échographie, d'une part, [14] et par rapport à l'indice optique du liquide amniotique [15]. Au cours de cette étude, nous avons observé plusieurs cas d'anémie fœtale profonde, entre 2 et 5 g/dl d'hémoglobine, sans aucun signe échographique d'anasarque, même minime. D'autre part, depuis l'utilisation du PSV-ACM, nous n'avons plus réalisé une seule amniocentèse pour détermination de l'indice optique dont la valeur était fréquemment prise en défaut, en particulier dans les allo-immunisations anti-Kell. Enfin, sur les 47 grossesses à haut risque de cette série, un prélèvement de sang fœtal a pu être évité dans près de la moitié des cas, sur la base de la normalité du PSV-ACM. Parmi ces grossesses, nous n'avons eu à déplorer aucun cas d'anémie fœtale sévère à la naissance.

Références

- [1] Branger B, Winer N. Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:1S87–92.
- [2] Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation Rhesus-D. Aspects pratiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:1S123–30.
- [3] Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:171–7.
- [4] Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:91–6.
- [5] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al., Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9–14.
- [6] Carbonne B, Nguyen A, Cynober E, Cortey A, Castaigne V, Cortey A, et al. Prenatal diagnosis of ischemic cerebral lesions caused by profound fetal anemia. *Obstet Gynecol*, in press.
- [7] Mari G, Moise Jr KJ, Deter RL, Carpenter Jr RJ. Flow velocity waveforms of the umbilical and cerebral arteries before and after intravascular transfusion. *Obstet Gynecol* 1990;75:584–9.
- [8] Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400–5.
- [9] Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995;85:122–8.
- [10] CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhesus D fœto-maternelle. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:1S131–5.

- [11] Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet Gynecol* 2002;99:211–5.
- [12] 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;25:335–40.
- [13] Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:323–30.
- [14] Dukler D, Oepkes D, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Noninvasive tests to predict fetal anemia: a study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1310–4.
- [15] Bullock R, Martin WL, Coomarasamy A, Kilby MD. Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD450. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:331–4.