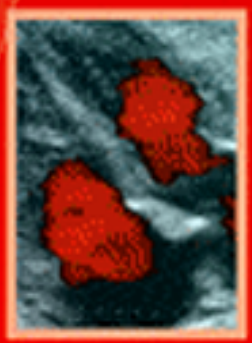
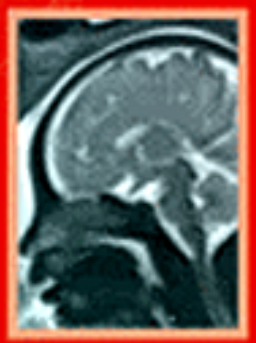
Loïc Sentilhes
Dominique Bonneau
Coordonné par Philippe Descamps

CNGOF

Le Diagnostic prénatal en pratique

Préface
de Jacques Lansac et Yves Ville

Françoise Boussion
Florence Biquard
Agnès Guichet


ELSEVIER
MASSON

Le diagnostic prénatal en pratique

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Pratique de l'accouchement, par J. Lansac, H. Marret, J.-F. Oury, 5e édition. À paraître novembre 2011.

La pratique chirurgicale en gynécologie-obstétrique, par J. Lansac, G. Body, G. Magnin, 3e édition. 2011. 560 pages.

50 questions sur le métier de sage-femme, par C. Ponte, F. Nguyen, M.-A. Poulain, 2e édition. 2011. 264 pages.

Traité d'obstérique, coordonné par L. Marpeau, avec la collaboration du Collège national des sages-femmes et de l'Association française des sages-femmes enseignantes, 2010. 700 pages.

Conduites pratiques en médecine fœtale, coordonné par A. Benachi, collection Pratique en gynécologie-obstétrique. 2010. 336 pages.

Échocardiographie fœtale, par N. David, collection Abrégés, 3e édition. 2009. 136 pages.

Échographie en pratique obstétricale, par Y. Robert, B. Guérin du Masgenêt, Y. Ardaens, collection Imagerie médicale – Diagnostic. 2007. 368 pages.

Anesthésie-réanimation obstétricale, par P. Diemunsch, E. Samain, collection Manuel d'anesthésie, de réanimation et d'urgences. 2009. 288 pages.

120 questions en gynécologie-obstétrique, par H. Marret, collection Abrégés. 2009. 476 pages.

Le diagnostic prénatal en pratique

Loïc Sentilhes
Dominique Bonneau

Coordonné par Philippe Descamps

Françoise Boussion
Florence Biquard
Agnès Guichet

Préface de Jacques Lansac et Yves Ville

Dessins Pierre Bourcier

ELSEVIER
MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2011, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
ISBN : 978-2-294-70962-3

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Liste des collaborateurs

Achour-Frydman Nelly, praticien hospitalier, AP-HP, service d'histologie-embryologie cytogénétique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart ; université Paris-Sud, INSERM U782, Clamart.

Ami Olivier, assistant hospitalo-universitaire, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, Clamart ; université Paris-Sud, Clamart.

Aubron Françoise, médecin référent, service de gynécologie-obstétrique, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, Nantes.

Barth Magalie, praticien hospitalier, service de génétique, CHU d'Angers.

Beghin Delphine, PhD, Centre de référence sur les agents tératogènes, AP-HP, hôpital Armand-Trousseau, Paris.

Bélanger Claire, sage-femme, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, CHU d'Angers.

Benachi Alexandra, professeur des Universités-praticien hospitalier, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

Benoit Bernard, praticien hospitalier, centre hospitalier Princesse Grace, Monaco.

Benoist Guillaume, praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHU de Caen.

Biquard Florence, praticien hospitalier, coordonnateur CPDPN, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, CHU d'Angers.

Bonneau Dominique, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de génétique, CHU d'Angers.

Bouderlique Claude, praticien hospitalier, service de néonatalogie, CHU d'Angers.

Bouet Pierre-Emmanuel, chef de clinique-assistant, service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers.

Boussion Françoise, échographiste de référence, service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers.

Brossard Yves, praticien hospitalier, Centre national de référence en hémobiologie périnatale, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Paris.

Cabaret Anne-Sophie, praticien hospitalier, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, CHU de Rennes.

Carbonne Bruno, professeur des Universités-praticien hospitalier, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Saint-Antoine, Paris ; université Pierre et Marie Curie, Paris 6 ; Centre national de référence en hémobiologie périnatale, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Paris.

Castaigne Vanina, praticien hospitalier, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Saint-Antoine, Paris ; université Pierre et Marie Curie, Paris 6.

Chalouhi Gihad, assistant spécialiste, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, CHU Necker-Enfants malades, Paris ; université Paris-Descartes.

Chatel Paul, interne des hôpitaux de Paris, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Beaujon, Clichy.

Cimon Bernard, médecin attaché, service de parasitologie, CHU d'Angers.

Cordier Anne-Gaël, chef de clinique-assistant, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

Cormier-Daire Valérie, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de génétique, CHU Necker, Paris ; Université Paris V.

Cortey Anne, praticien hospitalier, Centre national de référence en hémobiologie périnatale, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Paris.

Cournot Marie-Pierre, docteur, Centre de référence sur les agents tératogènes, AP-HP, hôpital Armand-Trousseau, Paris.

Cynober Évelyne, praticien attaché, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Saint-Antoine, Paris ; université Pierre et Marie Curie, Paris 6.

David Albert, praticien hospitalier, service de génétique, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, Nantes.

De Laveau-Coupet Jocelyne, praticien hospitalier, AP-HP, service de radiologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

Delorme Benoît, praticien hospitalier, service d'imagerie médicale, CHU d'Angers.

Descamps Philippe, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers.

Diguet Alain, praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, CHU de Rouen.

Dina Julia, maître de conférences des Universités-praticien hospitalier, service de virologie humaine, CHU de Caen.

Dommergues Marc, professeur des Universités-praticien hospitalier, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; université Paris VI-Pierre et Marie-Curie.

Ducarme Guillaume, praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Beaujon, Paris.

Dupont-Bernabé Céline, chef de clinique assistant, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart ; Fédération Béclère-Bicêtre, université Paris-Sud.

Duverger Philippe, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de pédopsychiatrie, CHU d'Angers.

El Sabbagh Sandra, praticien hospitalier, AP-HP, service de neuropédiatrie et maladies métaboliques, CHU Necker-Enfants malades, Paris ; université Paris-Descartes.

Elefant Élisabeth, docteur, praticien hospitalier, Centre de référence sur les agents tératogènes, AP-HP, hôpital Armand-Trousseau, Paris.

Frydman René, professeur des Universités-praticien hospitalier, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, Clamart ; université Paris-Sud, INSERM U782, Clamart.

Gillard Philippe, praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers.

Gouarin Stéphanie, maître de conférences des Universités-praticien hospitalier, service de virologie humaine et moléculaire, CHU de Caen.

Grangeot-Keros Liliane, maître de conférences des Universités-praticien hospitalier, AP-HP, service de virologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

Guichet Agnès, praticien hospitalier, service de génétique, CHU d'Angers.

Hérault Martine, cadre sage-femme, unité de grossesses pathologiques, CHU d'Angers.

Herlicoviez Michel, professeur des Universités-praticien hospitalier, chef de service, service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHU de Caen.

Houfflin-Debarge Véronique, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, CHRU de Lille ; université Lille 2.

Isidor Bertrand, praticien hospitalier, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, Nantes.

Kotras François, psychiatre, praticien attaché, service de gynécologie-obstétrique et de médecine fœtale, reproduction humaine et orthogénie, CHU d'Angers.

Larsen Marc, praticien hospitalier, Centre national de référence en hémobiologie périnatale, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Paris.

Le Caignec Cédric, maître de conférences des Universités-praticien hospitalier, service de génétique médicale, unité de recherche de l'institut du thorax-UMR 915, CHU de Nantes.

Le Merrer Martine, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de génétique, CHU Necker, Paris ; Université Paris V.

Leblanc Magali, praticien hospitalier, service de néonatalogie, CHU d'Angers.

Leclair Marc-David, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de chirurgie infantile, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, Nantes.

Lefebvre-Lacœuille Céline, praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers.

Lépinard Catherine, échographiste de référence, centre d'échographie, Angers.

Levy Ronaldo, praticien attaché, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Saint-Antoine, Paris ; université Pierre et Marie Curie, Paris 6.

Loisel Didier, praticien hospitalier, radiologue, service d'imagerie, CHU d'Angers.

Luton Dominique, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Beaujon, Clichy.

Macchi Laurent, praticien hospitalier, laboratoire d'hématologie, CHU d'Angers.

Mailloux Agnès, praticien hospitalier, Centre national de référence en hémobiologie périnatale, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Paris.

Mandelbrot Laurent, praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Louis-Mourier, Colombes.

Manouvrier-Hanu Sylvie, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de génétique clinique, CHRU de Lille ; université Lille 2.

Mas Anne-Élisabeth, professeur des Universités-praticien hospitalier, AP-HP, service d'anatomo-pathologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

Mas-Caradec Marie-Caroline, médecin radiologue, pôle santé-sud, Le Mans.

Mezzadri Matthieu, praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers.

Moeglin Daniel, ancien chef de clinique-assistant des Hôpitaux, centre d'imagerie médicale Le Néroli, Grasse.

Mouillie Jean-Marc, philosophe, maître de conférences, Faculté de Médecine d'Angers. Président du Collège des enseignants de sciences humaines en médecine et santé.

Ollivier Isabelle, praticien hospitalier, service d'hépatogastroentérologie, CHU de Caen.

Patrier Sophie, praticien hospitalier, service d'anatomopathologie, CHU de Rouen.

Pézard Philippe, praticien hospitalier, cardiopédiatre, service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers.

Picone Olivier, praticien hospitalier, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart ; Fédération Béclère-Bicêtre, université Paris-Sud.

Pierre Fabrice, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, CHU La Milétrie, Poitiers.

Porcheron Brigitte, sage-femme, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, CHU d'Angers.

Poulain Patrice, professeur des Universités-praticien hospitalier, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, CHU de Rennes.

Rousseau Thierry, praticien hospitalier, service de gynécologie-obstérique, hôpital du Bocage, Dijon.

Sagot Paul, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, hôpital du Bocage, Dijon.

Saidi Mariane, ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux, centre d'imagerie médicale, Grasse.

Sentilhes Loïc, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers.

Triau Stéphane, praticien hospitalier, unité fonctionnelle de fœtopathologie, département de pathologie cellulaire et tissulaire, CHU d'Angers.

Vauloup-Fellous Christelle, maître de conférences des Universités-praticien hospitalier, AP-HP, service de virologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

Vauzelle Catherine, docteur, Centre de référence sur les agents tératogènes, AP-HP, hôpital Armand-Trousseau, Paris.

Verspyck Éric, professeur des Universités-praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, CHU de Rouen.

Viaris De Lesegno Benjamin, interne, service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHU de Caen.

Ville Yves, professeur des Universités-praticien hospitalier, AP-HP, service de gynécologie-obstétrique, CHU Necker-Enfants malades, Paris ; université Paris-Descartes.

Vuillard Edith, gynécologue-obstétricienne, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Robert-Debré, Paris.

Weil Dominique, praticien hospitalier, service de chirurgie pédiatrique, CHU d'Angers.

Winer Norbert, praticien hospitalier, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, Nantes.

Abréviations

AAPSS	*American Academy of Pediatric Surgical Section Survey*
ABM	Agence de la biomédecine
ACC	agénésie du corps calleux
ACM	artère cérébrale moyenne
AD	autosomique dominant
AFI	anasarque fœtale immunologique
AFNI	anasarque fœtale non immunologique
AFTN	anomalies de fermeture du tube neural
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIPFM	allo-immunisation plaquettaire fœtomaternelle
AMH	hormone antimullérienne
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMP	assistance médicale à la procréation
AR	autosomique récessif
BAV	bloc auriculoventriculaire
BIP	diamètre bipariétal
CA	circonférence abdominale
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
CHARGE (syndrome)	*Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness*
CIA	communication interauriculaire
CIV	communication interventriculaire
CMV	cytomégalovirus
CN	clarté nucale
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNRHP	Centre national de référence en hémobiologie périnatale
CNTE	Comité national technique d'échographie
COPUM	*congenital obstructing posterior uretral membranes*
CPDPN	centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CSP	cavum du septum pellucidum
CTDI	*computed tomography dose index*
CTE	Comité technique d'échographie
CVR	*cystic adenomatoid malformation volume ratio*
DAT	diamètre abdominal transverse
DIO	distance interorbitaire
DLX	dominant lié au chromosome X
DOF	diamètre occipitofrontal
DPI	diagnostic pré-implantatoire
DPN	diagnostic prénatal
DRMK	dysplasie rénale multikystique
DS	déviation standard
DTC	diamètre transverse cérébelleux
E3	estriol
EEC (syndrome)	*Ectrodactily-Ectodermal-dysplasia Clefting*
ELISA	*enzyme-linked immunosorbent assay*
EMD	équipe multidisciplinaire
ERCF	enregistrement du rythme cardiaque fœtal
ESA	extrasystoles auriculaires
ETIU	exsanguino-transfusion *in utero*
FISH	*fluorescent in situ hybridization* (hybridation fluorescente *in situ*)
FIV	fécondation *in vitro*
FOV	*field of view*
α-FP	alpha-fœtoprotéine
FP	fosse cérébrale postérieure
HAART	*highly active antiretroviral therapy* (thérapeutique antirétrovirale hautement active)

HCD	hernie de coupole diaphragmatique
β-hCG	fraction β de l'hormone chorionique gonadotrophique
hCG	hormone chorionique gonadotrophique
HIC	hémorragie intracrânienne
HIS	hybridation *in situ* (FISH en anglais)
HLA	histocompatibilité lymphocytaire
HPA	*human platelet antigen*
HPC	hypoplasie (olivo-)ponto-cérébelleuse
HPE	holoprosencéphalie
HSV	Herpès simplex virus
HU	hauteur utérine
ICSI	*intracytoplasmic sperm injection*
IgA	immunoglobulines A
IgG	immunoglobulines G
IgM	immunoglobulines M
IHA	inhibition d'hémagglutination
IMG	interruption médicale de grossesse
InVS	Institut de veille sanitaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	imagerie fœtale par résonance magnétique
IUGR	*intra-uterine growth restriction*
KCl	chlorure de potassium
LCC	longueur craniocaudale
LCR	liquide céphalorachidien
LCS	liquide cérébrospinal
LF	longueur fémorale
MAFP	alpha-fœtoprotéines dans le sang maternel
MAIPA	*monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen*
MAKP	maladie adénomatoïde kystique du poumon
MAPCA	*main aorto-pulmonary collateral artery*
MAV	malformations artérioveineuses
MAVG	malformation anévrismale de la veine de Galien
MBA	maladie des brides amniotiques
MCA	*multiple congenital anomaly*
MCA-PSV	*middle cerebral artery-peak systolic velocity*
MCM	malformations congénitales des membres
MFIU	mort fœtale *in utero*
MIP	projections des points d'intensité maximale
MLPA	*multiplex ligation-dependent probe amplification*
MoM	*Multiple of Median*
MPR	*multiplanar reconstructions*
MURCS	*MUlerian duct aplasia, Renal aplasia, Cervicothoracic Somite dysplasia*
OCD	ostéochondrodysplasies
OEIS (complexe)	Omphalocèle-Extrophie vésicale-Imperforation anale-malformations Sacrées
OGE	organes génitaux externes
OGI	organes génitaux internes
OI	ostéogenèse imparfaite
OMIM	*Online Mendelian Inheritance in Man*
OPN	os propres du nez
PAPP-A	protéine A plasmatique associée à la grossesse
PARAD	prévention anténatale de routine par anti-D
PC	périmètre céphalique ou périmètre crânien
PCR	*polymerase chain reaction*
PKD	polykystose autosomique dominante
PKR	polykystose autosomique récessive
PNII	pneumocytes de type II
PPAG	petit poids de naissance pour l'âge gestationnel
PSF	ponction de sang fœtal
PSV-ACM	pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne
PTAI	purpura thrombopénique auto-immun
RAI	recherche d'agglutinines irrégulières
RCF	rythme cardiaque fœtal
RCIU	retard de croissance intra-utérin
RLX	récessif lié au chromosome X
RPM	rupture prématurée des membranes
RVPAT	retour veineux pulmonaire anormal total
SA	semaine d'aménorrhée
SFMP	Société française de médecine périnatale
STIC	*spatio temporal image correlation*
STT	syndrome transfuseur-transfusé
TAPS	*twin anemia polycythemia sequence*
TGI	thrombopénie gestationnelle idiopathique
TGV	transposition des gros vaisseaux
TGVc	transposition corrigée des gros vaisseaux
TIU	transfusion vasculaire *in utero*
TRAP	*twin-reversed arterial perfusion*
TSC	tératome sacrococcygien
TUI	*tomographic ultrasound imaging*
UI	unités internationales
V4	4e ventricule

VACTERL *Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiovascular anomalies, Tracheoesophageal fistula, Esophageal atresia, Renal and/or Radial anomalies, Limbs defects*
VCSG veine cave supérieure gauche
VHB virus de l'hépatite B
VHC virus de l'hépatite C
VIH virus de l'immunodéficience humaine
VL ventricule latéral
VME version par manœuvre externe
VPN valeur prédictive négative
VPP valeur prédictive positive
VZV virus varicelle-zona

Préface

Depuis la nuit des temps, l'Homme s'est reproduit sans comprendre les mécanismes de la fécondation et du développement embryonnaire. Ce n'est qu'en 1875 qu'O. Hertwig observe, pour la première fois, la fécondation chez l'oursin et la pénétration du spermatozoïde dans l'ovule.

Le fœtus jadis inconnu est devenu un patient

Le fœtus *in utero* a longtemps été un inconnu de la médecine jusqu'à la découverte de l'auscultation des bruits du cœur en 1821 par Le Jumeau de Kergaradec. Mais ce sont surtout les progrès de l'imagerie qui ont permis de connaître le fœtus. Grâce à la radiographie, on a d'abord pu voir si c'était un fœtus unique ou des jumeaux, voire des triplés, objectiver sa présentation en tête, en siège ou en transverse. Puis on a étudié son squelette (crâne, membres), calculé son âge, diagnostiqué une pathologie osseuse, une hydrocéphalie… Mais c'est surtout grâce à l'échographie introduite en 1958 par Ian Donald, en deux puis en trois, voire en quatre dimensions, et également associée à l'IRM, qu'on a pu appréhender sa morphologie, son sexe, ses malformations et sa vascularisation, en particulier cérébrale. Nous avons pu étudier sa physiologie, nous savons qu'il perçoit les sons, les produits acides ou doux, souffre si on le pique, a des mouvements thoraciques, suce son pouce, déglutit…

Du statut d'inconnu respectable il est devenu un patient puisqu'on a pu l'examiner, voir sa morphologie et celle de ses organes : cerveau, cœur, appareil urinaire, tube digestif. On a pu lui faire des examens complémentaires (prélèvements de sang fœtal, d'urine ou de liquide amniotique, biopsies de trophoblaste, de peau) et étudier ses paramètres biologiques (NFS, ionogramme…), ses chromosomes, ses gènes. On peut proposer des traitements (transfusion, dérivation urinaire, traitement d'une hernie diaphragmatique, d'un spina bifida, coagulation de vaisseaux dans une grossesse gémellaire avec syndrome transfuseur-transfusé). Un sédatif lui sera administré pour qu'il ne souffre pas lors de ces interventions faites *in utero*.

De la médecine du fœtus à celle du zygote

Avec le diagnostic pré-implantatoire proposé par Handyside en 1990[1], on va plus loin encore puisque l'on peut étudier non seulement les chromosomes ou les gènes fœtaux comme on peut le faire au

1 Handyside A.H., Kontogianni E.H., Hardy K., Winston R.M. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990 ; 344 : 768-70.

cours de la grossesse, mais aussi on peut sélectionner l'embryon qui n'est pas porteur de l'affection génétique et ne transférer dans l'utérus maternel que le ou les embryons qui ne sont pas porteurs de la maladie. Ici, on se situe en aval de l'implantation utérine puisqu'il faut passer par une fécondation *in vitro*.

Il peut s'agir d'un simple diagnostic pré-implantatoire d'une affection connue dans la famille (autosomique dominante comme la maladie de Huntington, la neurofibromatose, le syndrome de Marfan : un embryon sur deux est atteint ; autosomique récessive où 25 % des embryons sont atteints, comme la mucoviscidose et la β-thalassémie, ou une maladie liée à l'X comme l'hémophilie qui touchera 25 % des garçons, ou le syndrome de l'X fragile)[2,3].On conçoit qu'un couple touché par ces affections, qui en connaît la gravité, a parfois perdu un proche ou un enfant, veuille n'appeler à la vie qu'un enfant en bonne santé et qui ne transmettra pas l'affection à ses descendants. Le détail diagnostique peut aller jusqu'à connaître le groupe HLA de l'embryon et sélectionner un embryon avec un groupe HLA d'un de ses frères déjà né, afin que le cadet puisse donner des cellules compatibles à son frère aîné malade.

La technique peut être utilisée pour rechercher des prédispositions génétiques d'un cancer du sein ou du côlon, sachant que la maladie ne se décèlera chez les sujets porteurs que dans 60 à 80 % des cas et à un âge variable. Dans ce cas, on ne replace que des embryons indemnes d'un facteur de risque et pas forcément malades.

Enfin, on peut se contenter de sélectionner les embryons d'un sexe ou l'autre pour équilibrer la famille ou pour respecter des traditions culturelles.

Le dépistage sur tous les embryons ?

Du diagnostic on peut passer au dépistage des anomalies génétiques qui peut porter sur tous les embryons fécondés *in vitro*.

Il est possible d'utiliser cette technique pour améliorer le rendement de la FIV afin de ne replacer que des embryons sans anomalie chromosomique et sans aneuploïdies, causes de fausses couches précoces, en particulier chez la femme âgée ou présentant des fausses couches à répétition ou des échecs d'implantation. On peut ainsi analyser sept chromosomes : X, Y, 13, 16, 18, 21 et 22. Une étude randomisée contrôlée retrouve que 37 % des embryons seulement sont normaux et diploïdes avant l'implantation[4].

On pourrait envisager la généralisation du dépistage pour les maladies génétiques les plus fréquentes, à condition de ne se reproduire que par fécondation *in vitro* au lieu de la méthode la plus répandue, la « fécondation *in vivo* » !

Vers l'enfant parfait : mythe et contradictions

Avec l'échographie et le diagnostic prénatal ou avec le diagnostic pré-implantatoire se pose la question de la maîtrise de la reproduction, de la sélection embryonnaire ou fœtale des embryons « sans défauts » et de la procréation d'enfants parfaits sans anomalies morphologiques, chromosomiques,

2 ASMR. Preimplantation genetic testing : a practice committee opinion. *Fertil Steril* 2007 ; 88 : 1497–504.

3 Basille C., Frydman R., Aly A.E., et al. Preimplantation genetic diagnosis : state of the art. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 ; 145 : 9-13.

4 Staessen C., Platteau P., Van Assche E., et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age : a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 2849–58.

voire géniques. La société développe donc toutes les techniques pour ne permettre la naissance que d'enfants en bonne santé et sans anomalies à la naissance, voire sans pathologies pouvant apparaître à l'âge adulte. En cas d'anomalie, l'interruption médicale de grossesse est autorisée jusqu'à la veille de la naissance, quel qu'en soit le terme, même pour des anomalies parfois moins handicapantes que celles liées à la prématurité, au retard de croissance ou à des anomalies congénitales non visibles comme la surdité congénitale qui frappe un enfant sur mille. Cette « obsession du dépistage destinée non à traiter mais à supprimer conduit à une politique de santé qui flirte de plus en plus avec l'eugénisme », a pu dire D. Sicard, président du Comité consultatif national d'éthique[5]. En cas d'anomalie dont le diagnostic n'a pas été fait *in utero*, l'enfant sera souvent abandonné par ses parents à la naissance et le médecin poursuivi pour erreur de diagnostic entraînant l'impossibilité d'interrompre la grossesse. Tout se passe comme si le couple avait droit à un enfant, et à un enfant « sans défaut ». Ce dépistage systématique fait que des enfants porteurs de la maladie de Marfan comme le président Lincoln ou Mendelssohn, d'une maladie osseuse comme Michel Petrucciani, d'une trisomie 21 comme Pascal Duquesne, d'un syndrome de Turner ou d'un Klinefelter sont considérés comme des « déviants » et indignes de vivre par leurs parents. Certes, les parents sont libres de garder un enfant handicapé mais ils sont aussi soumis à la pression de la société, « la prégnance du regard social l'emportant souvent sur la liberté individuelle[6] ». C'est donc à la médecine que l'on demande de dire celui qui est supposé normal et peut vivre et celui qui est considéré comme indigne de cette vie. Cette information est considérée comme un acquis scientifique, un progrès sans possibilité de retour en arrière.

Pendant que l'on s'efforce de sélectionner les enfants « sans défauts », la société mène et avec juste raison (mais en contradiction avec la sélection prénatale) une politique forte d'insertion des handicapés. Il y a en France près de deux millions de personnes qui souffrent d'un handicap sévère[6], qu'il soit congénital ou acquis. On adapte l'école afin que l'enfant soit intégré dans une classe d'enfants sans handicap, on modifie l'architecture pour rendre tous les lieux accessibles, on encourage les sports et les jeux Olympiques des personnes handicapées, on donne la Palme d'Or à Cannes à un acteur trisomique. On aide les patientes porteuses d'un syndrome de Turner à avoir des enfants grâce au don d'ovocyte. Les artistes ou savants handicapés sont plébiscités (S. Hawking, G. Montagné, P. Duquesne). Le fœtus mort avant terme, même bien avant la période de viabilité, est nommé, inscrit sur le livret de famille et inhumé comme un enfant de la famille.

En droit, cependant, l'enfant *in utero*, bien que connu et soigné, n'est pas sujet de droit et n'est donc pas une personne. Sa mort accidentelle n'est pas indemnisée comme la perte d'un enfant, le médecin à la demande de ses parents est autorisé à le tuer, même à terme, alors que le même acte réalisé après la naissance est un crime passible de la cour d'assises.

La position du gynécologue-accoucheur est le témoignage de la contradiction de la société devant la vie prénatale. Sommé qu'il est de respecter le droit des femmes à un enfant, et à un enfant si possible « parfait », il est aussi sommé de respecter le droit à ne pas avoir l'enfant non désiré ou malformé et à le tuer. Nous qui sommes là pour « donner la vie », nous sommes les seuls médecins à être autorisés à tuer mais un « fœtus », pourtant devenu patient mais qui ne serait pas encore un enfant ? Accueillir le handicapé défendre les plus faibles d'entre nous ou décider que leurs souffrances sont intolérables et qu'ils ne doivent pas vivre, voilà la contradiction de la médecine prénatale.

5 Sicard D. La France au risque de l'eugénisme. *Le Monde*, 2007.

6 Risselin P. *Handicap et citoyenneté au seuil de l'an 2000*. Paris, ODAS Éditeur, 1998.

La médecine fœtale une spécialité ?

La médecine fœtale est donc devenue une part importante de l'activité des gynécologues-obstétriciens, voire une sub-spécialité. Elle va du dépistage au diagnostic et au traitement médical, voire chirurgical *in utero*. Comme les autres disciplines (et peut-être plus encore), la médecine fœtale est pluridisciplinaire et associe radiologues (échographie le plus souvent ou IRM), biologistes, généticiens, mais aussi plusieurs spécialités pédiatriques : cardiologues, urologues, chirurgiens, associations de parents d'enfants handicapés… Elle rassure souvent, elle soigne, mais aussi elle élimine. Elle pose des problèmes éthiques majeurs qui traversent notre société, particulièrement en France où la loi dite « Bioéthique » de 1994, revue en 2004, fait encore l'objet de révisions en 2011.

L'équipe du CHU d'Angers, bien connue pour son excellence en génétique et en obstétrique, sous la direction de Dominique Bonneau, Loïc Sentilhes et Philippe Descamps, a rassemblé une équipe d'experts pour :

– apporter sur le plan scientifique les meilleures données concernant les outils de cette discipline (imagerie, cytogénétique, biologie moléculaire) ;
– présenter les différents types d'anomalies (morphologiques, génétiques) congénitales ou acquises ;
– présenter les problèmes médicaux, légaux et éthiques posés par le diagnostic et le dépistage des anomalies prénatales ;
– exposer l'organisation française des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal qui essayent au cas par cas d'apporter une réponse humaine et individuelle aux contractions que nous évoquions plus haut.

Merci à eux pour cette « somme » indispensable à la pratique. Nous ne doutons pas qu'il faudra la rééditer rapidement car elle est attendue par beaucoup de praticiens, mais aussi parce que l'évolution des techniques est rapide dans ce domaine.

Jacques Lansac
Président de la Commission nationale d'échographie obstétricale et fœtale

Il est probablement utile de faire le point sur les progrès récents afin de mieux juger des potentiels de développement d'une discipline médicale. Le diagnostic prénatal est un terme générique qui inclut le dépistage des affections fœtales, leur diagnostic proprement dit, ainsi que les applications de la thérapie fœtale. Ces trois composantes ont marqué l'évolution de l'obstétrique au cours des 30 dernières années avec plusieurs innovations ayant acquis le statut de standard de soins pendant la grossesse, dont un rapide résumé chronologique peut se faire comme suit : premières amniocentèses dans les années 1970, ponctions du cordon ombilical fœtal sous contrôle échographique et transfusions sanguines *in utero* 10 ans plus tard, utilisation de marqueurs sériques dans le sérum maternel permettant de proposer un dépistage des aneuploïdies fœtales pour toutes les femmes enceintes depuis, introduction de l'échographie de dépistage aux trois trimestres de la grossesse permettant l'identification d'environ 60 % des malformations fœtales les plus graves. L'échographie du premier trimestre a, depuis 15 ans, permis de rationaliser un dépistage plus efficient et plus précoce des anomalies chromosomiques fœtales par la mesure standardisée et quantitative de l'épaisseur de la clarté nucale. La puissance de ce marqueur a orienté le dépistage.

Dans le domaine de la thérapie fœtale, les développements ont été cycliques : développement des transfusions fœtales intra-utérines dont les indications sont devenues rares dans notre pays avec la quasi-disparition de l'immunisation Rhésus dans la population française et les progrès de sa prévention dans les pays du Maghreb. Le développement du traitement des infections maternofœtales a pu être mal évalué, comme celui de la toxoplasmose, dont l'utilité même après plus de 20 ans de pratique systématique est remise en cause et n'est pas adoptée par de nombreux pays de développement comparable à celui de la France. Cet aspect a pu également être exemplaire comme dans le traitement des femmes séropositives pour le VIH et la prévention de sa transmission verticale.

La chirurgie fœtale a elle aussi connu des développements inégaux. Elle s'adresse à des pathologies fœtales dont la prévalence varie de 1/1 000 à moins de 1/10 000, mais son aspect lui a conféré un impact plus important dans sa perception dans le monde médical comme dans le public. La chirurgie par laparotomie maternelle, hystérotomie et cure complète de la hernie de coupole diaphragmatique fœtale a été un échec après 10 ans de chirurgie expérimentale. Le traitement chirurgical de la myéloméningocèle fœtale, dernière indication de cette chirurgie à utérus ouvert, vient cependant de démontrer de sérieux et nouveaux espoirs aux États-Unis. La chirurgie fœtoscopique a connu un développement important depuis le début des années 1990. Cela est dû à la miniaturisation des instruments autant qu'à une stratégie d'approche fonctionnelle plutôt qu'anatomique de la pathologie. La miniaturisation des instruments endoscopiques permet un accès percutané de la cavité utérine et du fœtus sous anesthésie locale, minimisant ainsi les risques maternels. Le traitement des anomalies placentaires dans le cadre des grossesses multiples monochoriales compliquées par un syndrome transfuseur-transfusé, un grand retard de croissance intra-utérin ou un jumeau acardiaque est devenu un standard de soins.

Le futur

Le dépistage prénatal n'échappe pas au développement rapide de la médecine prédictive. L'explication des risques calculés et des stratégies médicales qui en découlent sont un enjeu important pour la prochaine décennie. Ces calculs de risques deviennent complexes et requièrent une vraie compétence et un temps dédié à l'information qui sont peu compatibles avec les modes d'exercice actuel de la gynécologie-obstétrique, en particulier dans le secteur libéral, car cet aspect de l'activité médicale est peu reconnu et encore moins valorisé. Il semble important qu'un effort de formation soit rapidement fait auprès des médecins mais aussi vers une délégation de responsabilité vers des sages-femmes ou des conseillers génétiques. Les progrès récemment réalisés dans l'identification d'ADN fœtal dans le plasma maternel vont dans un avenir proche bouleverser le mode de dépistage des aneuploïdies fœtales.

Cependant, deux tendances contraires rendent l'évolution du diagnostic prénatal incertaine.

Les performances techniques de l'échographie permettent le diagnostic de plus de 60 % des anomalies fœtales graves et la moitié de celles-ci peuvent être déjà identifiées au premier trimestre de la grossesse, et cette proportion devrait augmenter encore au cours des 5 à 10 prochaines années.

Bien que la précocité du diagnostic n'ait pu, à ce jour, être liée à la décision des femmes de continuer ou d'interrompre une grossesse compliquée d'une malformation fœtale grave, cette possibilité pourrait s'avérer plus importante avec l'expansion de cette offre de soins.

La chirurgie fœtale

Un diagnostic plus précoce des anomalies fœtales pourrait permettre de nouveaux développements de la chirurgie fœtale, ainsi qu'une plus grande efficacité alors que les lésions irréversibles ne seraient pas encore établies. Les enjeux actuels principaux de la chirurgie fœtale sont (*i*) une meilleure sélection de ses indications, (*ii*) une réparation plus complète et enfin (*iii*) une diminution de la morbidité intrinsèque au geste réalisé. La qualité et la précocité de l'application des techniques d'imagerie anténatale continuent de se développer, joignant une composante fonctionnelle à la qualité croissante de la caractérisation anatomique des lésions. La faiblesse du développement des marqueurs biologiques pronostiques contraste avec ces progrès de l'imagerie. L'extension des indications à des formes plus précoces dans le but d'optimiser les chances de guérison pose le problème de l'intervention sur des formes modérées pour lesquelles une intervention peut ne pas s'avérer nécessaire si l'indication chirurgicale n'était pas posée. Les indications reposant sur une anomalie d'organe pourraient également bénéficier dans le futur de progrès faits dans l'isolement, la culture et l'utilisation des cellules souches. En effet, la réparation de tissus lésés par l'utilisation d'une matrice colonisée par des cellules souches pourrait intervenir en complément du geste chirurgical lui-même.

L'introduction d'un trocart de 3 mm de diamètre dans l'utérus est associée à un risque de rupture prématurée des membranes dans environ 20 % des cas, dont la moitié survient dans le mois qui suit la réalisation du geste chirurgical. Toutes les équipes impliquées dans cette chirurgie travaillent à la création d'un bouchon cellulosique qui sera posé entre la cavité amniotique et le myomètre afin de prévenir la séparation des membranes ovulaires de la paroi utérine.

Les conditions de développement de la chirurgie fœtale doivent être soigneusement bordées par une réflexion éthique de qualité dont les principes fondateurs sont la compétence, l'évaluation et le respect du libre arbitre des femmes enceintes.

Le devoir de compétence dans la réalisation d'interventions chirurgicales rares soutient une politique de références vers des centres d'excellence. Il semble nécessaire de limiter ces interventions à des anomalies létales ou gravement handicapantes dont le pronostic ne peut pas être significativement amélioré par une prise en charge postnatale adaptée. Ces interventions, lorsqu'elles sont proposées, doivent permettre d'en apprécier les incertitudes et les risques par les femmes enceintes en respectant leur droit fondamental d'interrompre une grossesse compliquée par une anomalie fœtale très probablement létale ou grave et incurable au moment du diagnostic.

Yves Ville
Professeur des Universités-praticien hospitalier,
AP-HP, service de gynécologie-obstétrique,
CHU Necker-Enfants malades, Paris ;
université Paris-Descartes

Avant-propos

La rédaction du livre *Le diagnostic prénatal en pratique* que j'ai eu l'honneur de coordonner correspond à une réflexion et un travail d'équipe amorcés il y a plus de dix ans, lorsque le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal du CHU d'Angers a été créé.

La qualité des interlocuteurs présents et la complémentarité des disciplines représentées de façon hebdomadaire au staff (échographistes, généticiens, pédiatres, chirurgiens infantiles, radiologues, fœtopathologistes, psychologues, pédopsychiatres, sages-femmes et… obstétriciens) ont permis à cette équipe d'évoluer et de progresser au service des patientes (et de leur enfant) dans un climat de respect et de confiance mutuelle.

Actuellement, plus de 1 000 dossiers sont discutés chaque année, alors que la maternité de niveau III assure 4 200 accouchements.

Je me dois également de remercier toutes celles et ceux qui participent à cette activité sans implication médicale directe (secrétaires, techniciennes, etc.) et qui constituent un maillon indispensable au fonctionnement d'un tel centre.

Par ailleurs, chacun pourra apprécier la qualité des contributions des référents nationaux, qui dans leur domaine d'excellence, ont su mettre en forme de façon claire et concise des chapitres souvent difficiles à synthétiser.

Enfin, je me dois de remercier particulièrement le professeur Loïc Sentilhes, qui a corrigé l'ensemble des chapitres et sans qui ce livre n'aurait pas vu le jour, et le professeur Dominique Bonneau, pivot de la génétique angevine.

Grâce à l'effort de tous, cet ouvrage présente une valeur pédagogique incontestable qui devrait constituer une aide quotidienne pour tous les acteurs du diagnostic prénatal.

Ne doutons pas, vu l'évolution foudroyante de cette spécialité, qu'il devra être réactualisé régulièrement, argument supplémentaire pour le consommer immédiatement et sans modération !

Bonne lecture !

Professeur Ph. Descamps
Service de gynécologie-obstétrique,
Coordonnateur du pôle Femme-Enfant,
CHU d'Angers

CHAPITRE

1

Échographie embryofœtale normale

F. Boussion

Trois échographies sont réalisées dans le cadre de la surveillance d'une grossesse *a priori* normale, c'est-à-dire sans antécédent ni facteur de risque particulier. Il est donc habituellement effectué un examen par trimestre :

- l'examen du 1er trimestre, entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée (SA), soit entre 45 et 84 mm de longueur craniocaudale (LCC), permet la confirmation de la vitalité embryonnaire, la datation précise de l'âge gestationnel, le diagnostic de grossesse multiple et la précision de la chorionicité ;
- l'examen du 2e trimestre, entre 21 et 23 SA, constitue l'échographie dite morphologique. En réalité, il est important de préciser que chaque examen doit être morphologique et qu'il ne faut pas attendre le 2e trimestre pour réaliser un premier bilan à la recherche de malformations fœtales ;
- l'examen du 3e trimestre, aux alentours de 32 SA, permet l'appréciation de la croissance et du bien-être fœtal. Cette échographie est particulièrement intéressante pour surveiller les organes dont l'évolution est importante au cours du 3e trimestre, notamment le cerveau.

Échographie du 1er trimestre

Il n'est pas justifié de réaliser une échographie avant 11 SA lorsque la patiente ne présente pas de symptomatologie clinique particulière. En cas de métrorragies, de douleurs pelviennes ou de procréation médicalement assistée, une échographie précoce se justifie afin d'éliminer une grossesse ectopique, une grossesse non évolutive ou un diagnostic de gémellité.

À ce stade, l'utilisation de la voie vaginale est indispensable à la réalisation d'un examen de bonne qualité et à un diagnostic précoce de la grossesse.

La datation de la grossesse est possible à partir de 4,5 SA grâce à la visualisation du sac gestationnel. En pratique, le sac gestationnel intra-utérin doit être vu lorsque le taux de β-hCG est supérieur à 1 000 mUI/mL. Dans le cas contraire, l'échographie est orientée vers la recherche d'une grossesse ectopique.

À 4,5 SA, le sac est visualisé sous la forme d'une image arrondie, anéchogène, cernée d'un liseré hyperéchogène correspondant au trophoblaste, au sein de l'endomètre épaissi.

Jusqu'à 7 SA, l'image anéchogène correspond essentiellement au cœlome extra-embryonnaire.

À partir de 7 SA, l'amnios devient visible, séparé de l'embryon.

Avant l'apparition des échos embryonnaires, la mesure du sac gestationnel est utilisée pour la datation. Ensuite, à partir de 6 SA, on utilise la mesure de l'embryon pour évaluer l'âge gestationnel.

La première structure visible au sein du sac gestationnel est la vésicule vitelline. Elle est raccordée à l'intestin primitif par le canal vitellin et se situe dans le cœlome extra-embryonnaire. Elle est visible à partir de 5 SA, au sein du sac gestationnel, sous la forme d'une image arrondie, anéchogène, mesurant 3 à 4 mm (fig. 1.1). Une vésicule vitelline de grande taille (supérieure à 7 mm) est un facteur de mauvais pronostic pour la vitalité embryonnaire (fig. 1.2).

À 5 SA, la vésicule vitelline est accolée à la face ventrale de l'embryon, puis devient plus périphérique avec la croissance de l'œuf. Elle décroît à la fin du 1er trimestre et n'est plus visible en échographie à partir de 13–14 SA.

L'embryon est présent à 3 SA + 1 jour mais n'est visible en échographie qu'à partir de 5 SA. Il apparaît à ce stade sous la forme d'un épaississement de la paroi de la vésicule vitelline. À partir de 6 SA, il est possible de faire une datation en mesurant une LCC (fig. 1.3). Plusieurs auteurs ont publié des courbes de LCC, dont Robinson en 1975.

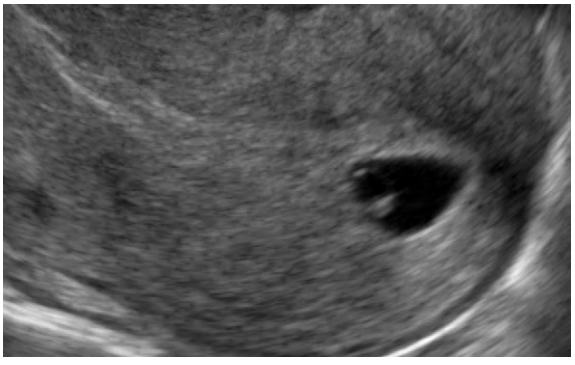


Fig. 1.1. – *Vésicule vitelline.*



Fig. 1.2. – *Vésicule vitelline de grande taille dans le cadre d'une grossesse arrêtée.*

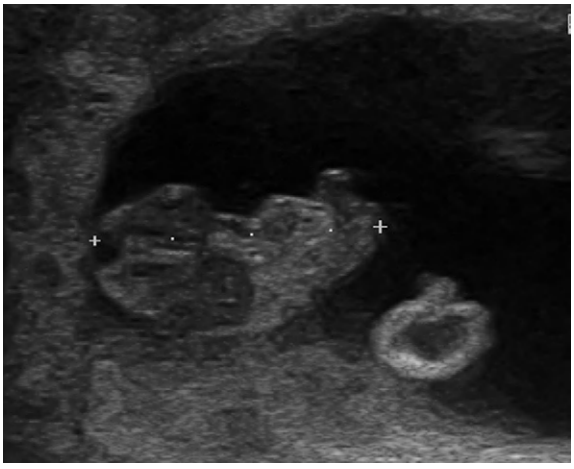


Fig. 1.3. – *Embryon et vésicule vitelline à 8 SA.*

L'activité cardiaque est théoriquement visible sur un embryon de 2 mm. Une anomalie précoce de la fréquence cardiaque (bradycardie <80/min) augmente le taux d'avortements spontanés et multiplie par deux le risque d'anomalies cardiaques ou chromosomiques [1].

L'examen morphologique précoce est possible à partir de 11 SA et représente un premier dépistage d'anomalies chromosomiques.

La mesure de l'épaisseur de la nuque doit être réalisée à ce terme, entre 11 et 13 SA + 6 jours sur un embryon mesurant entre 45 et 84 mm. La technique de mesure est déterminée selon des critères précis et fait l'objet de contrôles de qualité (voir Chapitre 9, « Échographie obstétricale à la fin du 1er trimestre de la grossesse ») [2].

L'examen doit aussi comporter :

- l'étude du pôle céphalique avec le repérage de l'écho médian, témoin de la faux du cerveau. À ce stade, les deux hémisphères cérébraux sont visibles, occupés en grande partie par les ventricules comblés par les plexus choroïdes. Les thalami, les pédoncules cérébraux et la fosse postérieure sont également visualisables ;
- la face est étudiée, les orbites et les cristallins étant visibles à partir de 11 SA ;
- l'activité cardiaque et la position du cœur à gauche dans le thorax sont vérifiées ;
- l'estomac à gauche, la vessie et les deux reins sont présents ;
- l'examen des quatre membres, comportant chacun trois segments. Les cinq rayons des extrémités sont présents et visualisables.

Le compte rendu doit comporter :

- la biométrie exprimée en millimètres, avec la mesure de la LCC et du diamètre biparietal (BIP) ;
- la mesure de la clarté nucale exprimée en millimètres ;
- le début présumé de grossesse.

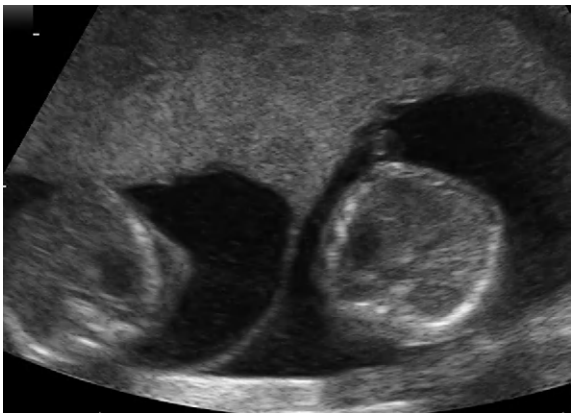


Fig. 1.4. – *Signe du lambda au 1er trimestre, témoin d'une grossesse gémellaire bichoriale bi-amniotique.*

En cas de grossesse multiple, il est important de préciser à ce terme la chorionicité, par la présence du signe du Lambda, caractéristique des grossesses bichoriales [3] (fig. 1.4). Si la chorionicité n'est pas précisément définie au 1er trimestre et qu'il n'existe qu'une seule masse placentaire, il peut être par la suite difficile de le faire et d'établir un suivi adapté.

En pratique, il peut exister une discordance de croissance entre les jumeaux dans 90 % des cas, pouvant aller jusqu'à 8 mm sur la LCC [4], sans facteur de risque supplémentaire pour une aneuploïdie. L'estimation de l'âge gestationnel se fait alors sur la mesure de la plus petite LCC. En cas de discordance de LCC supérieure à 10 mm, l'estimation de l'âge gestationnel se fait alors à partir de la plus grande mesure et la patiente doit être référée à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal en raison du risque majoré d'issue de grossesse défavorable.

Échographie du 2e trimestre

Cet examen comporte l'estimation de la croissance fœtale, la réalisation d'un examen morphologique complet et

l'appréciation de l'environnement fœtal (cordon, liquide amniotique, placenta).

Biométrie

Pôle céphalique

La biométrie céphalique doit comporter à la fois le BIP et le périmètre céphalique (PC). La coupe de référence pour ces mesures est une coupe axiale passant par le cavum, les thalami et les pédoncules cérébraux. Les callipers sont positionnés au contact externe de la table osseuse (fig. 1.5). La biométrie est notifiée dans le compte rendu et exprimée en millimètres.

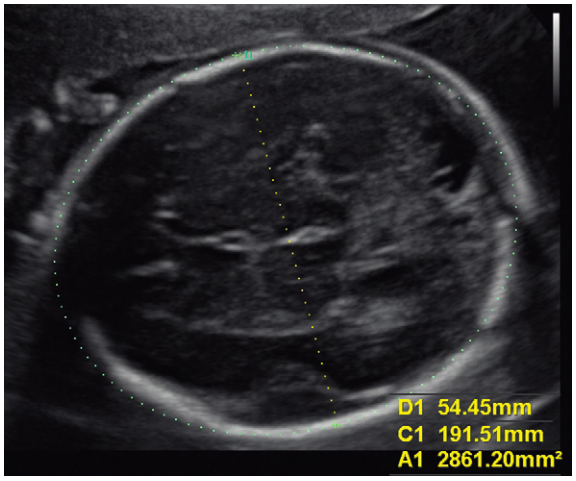


Fig. 1.5. – *Coupe axiale du pôle céphalique passant par le cavum, les pédoncules cérébraux et les thalami, référente pour la mesure du BIP et du périmètre crânien.*

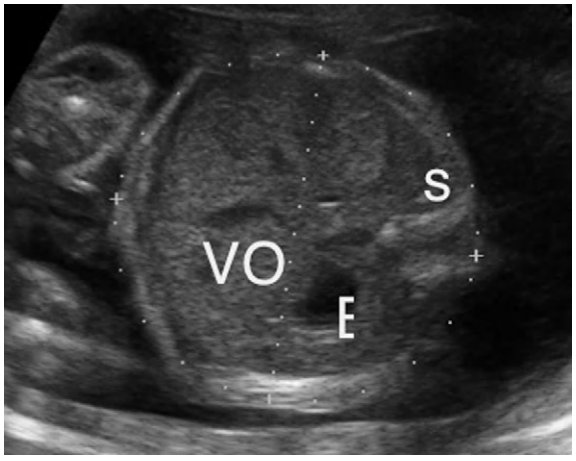


Fig. 1.6. – *Coupe transversale de l'abdomen passant par l'estomac (E), la veine ombilicale (VO) et le pôle supérieur des glandes surrénales (S), utilisée pour la mesure du périmètre abdominal.*

Abdomen

Le diamètre abdominal et le périmètre se mesurent sur une coupe transversale de l'abdomen passant par la veine ombilicale, l'estomac et les surrénales. Les callipers sont positionnés sur la paroi externe du plan cutané. Le diamètre abdominal moyen est calculé par la moyenne des deux diamètres transverses et est exprimé en millimètres (fig. 1.6).

Segments osseux

Classiquement, c'est le fémur qui fait l'objet d'une mesure systématique, les autres os étant mesurés seulement en cas de suspicion de pathologie osseuse. La mesure intéresse l'axe diaphysaire sur une coupe où l'os est le plus horizontal possible, le membre étant abordé par voie antérieure ou inférieure, afin d'éviter les courbures liées à l'incurvation physiologique du fémur (fig. 1.7).

Étude morphologique

L'examen doit être complet, systématique et répété si la position fœtale n'est pas favorable.

Pôle céphalique

L'étude intéresse le contenant et le contenu de la boîte crânienne, c'est-à-dire les contours osseux et les structures cérébrales.

Contours osseux

L'examen des contours osseux étudie d'une part les sutures et d'autre part une éventuelle déformabilité anormale de la boîte crânienne.

Les sutures sont étudiées sur des coupes axiale et frontale pour l'étude de la suture métopique (fig. 1.8). Ces sutures se présentent comme une solution de continuité au niveau des contours osseux de la boîte crânienne et doivent être constamment mises en évidence à 22 SA sur une coupe axiale du pôle céphalique. La suture métopique est visualisée sur une coupe coronale très tangentielle. La

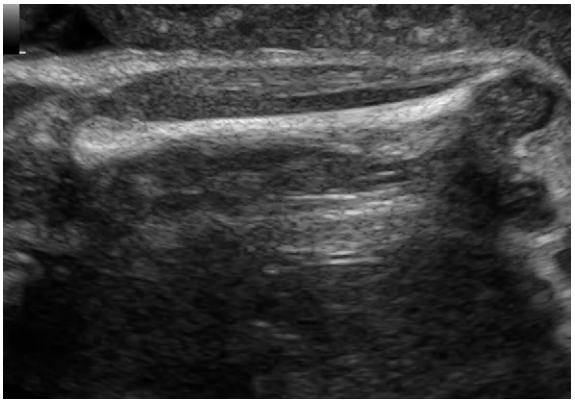


Fig. 1.7. – *Mesure du fémur.*

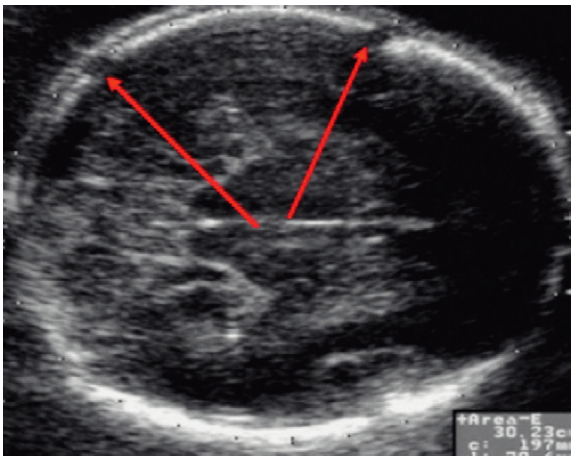


Fig. 1.8. – *Sutures crâniennes sur une coupe axiale.*

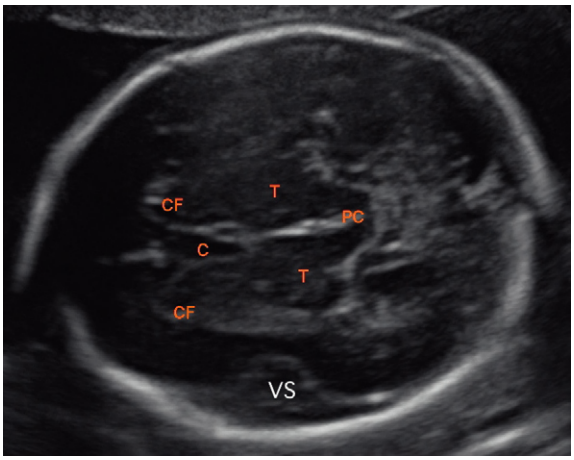


Fig. 1.9. – *Repérage des structures de la ligne médiane sur une coupe axiale : cavum (C), thalami (T), pédoncules cérébraux (PC). La vallée sylvienne (VS) et les cornes frontales (CF) des ventricules sont également visualisés.*

non-visualisation de ces sutures doit faire suspecter une craniosténose et impose un examen attentif des structures cérébrales et du squelette.

La minéralisation de la boîte crânienne doit également être observée et une impression de « trop bonne visualisation des structures cérébrales » doit faire suspecter une pathologie osseuse de type ostéogenèse imparfaite. Dans ce cas, la déformabilité anormale du crâne est importante à vérifier par un appui de la sonde sur le pôle céphalique. En cas de pathologie osseuse, on observe une dépression possible et anormale de la boîte crânienne.

Structures cérébrales

L'examen des structures cérébrales doit être systématique et la coupe de référence passe par un plan axial juste sous la coupe du BIP pour intéresser la fosse postérieure. Sur cette coupe, l'examen des différentes structures doit permettre d'orienter l'examen vers la réalisation de coupes complémentaires en cas de signe d'appel d'anomalies.

L'examen systématique intéresse différents secteurs que sont les structures de la ligne médiane, la fosse postérieure, les cavités ventriculaires et la gyration.

Les structures de la ligne médiane sont examinées d'avant en arrière sur la coupe axiale. L'écho médian est le premier élément à repérer, matérialisant la faux du cerveau sous la forme d'une ligne médiane hyperéchogène, séparant les deux hémisphères en deux. Dans la région antérieure, le cavum du septum pellucidum est visualisé, représenté par deux petites lignes échogènes bordant une cavité médiane anéchogène, centrale. En arrière du cavum, les thalami se présentent comme deux masses ovalaires, formant un angle ouvert en arrière et en dehors, séparés par une fine cavité qui est le troisième ventricule. Enfin, en région plus postérieure, on retrouve les pédoncules cérébraux, réalisant un angle ouvert plutôt en avant et en dehors (fig. 1.9).

En arrière, on observe les structures de la fosse postérieure, composées des hémisphères cérébelleux, du vermis et de la citerne rétrocérébelleuse (fig. 1.10).

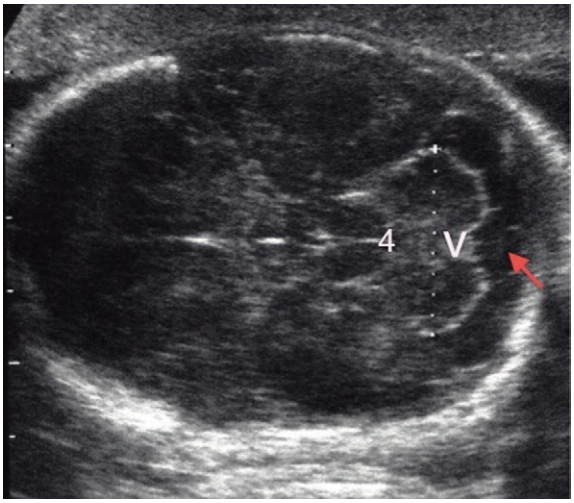


Fig. 1.10. – *Mesure du cervelet sur une coupe axiale, vermis médian (V), citerne rétrocérébelleuse (flèche) et 4e ventricule (4).*

Le diamètre bicérébelleux est mesuré et sa valeur en millimètres correspond approximativement au nombre de semaines d'aménorrhée entre 20 et 26 SA. Il représente à ce titre un élément intéressant pour une datation de grossesse tardive.

Le vermis, sur la coupe axiale, est repéré entre les deux hémisphères, plus échogène. Son anatomie et sa biométrie seront mieux appréciées sur une coupe sagittale médiane.

La citerne rétrocérébelleuse est une structure indispensable à identifier et à noter sur le compte rendu, son absence étant un signe d'appel important pour une anomalie vertébrale. La mesure systématique de cette citerne n'est pas effectuée, mais est importante si visuellement elle apparaît trop large, supérieure à 10 mm.

L'étude du système ventriculaire est également accessible sur une coupe axiale et permet d'apprécier le volume des ventricules latéraux au niveau des cornes frontales et occipitales. Les cornes frontales sont présentes en région antérieure, entourant latéralement le cavum. Il est important d'en préciser l'orientation, normalement convexe, la taille et la symétrie. Les cornes occipitales font l'objet d'une mesure systématique exprimée en millimètres. Cette mesure est effectuée classiquement en regard du sillon pariéto-occipital, n'inclut pas les parois des ventricules et est considérée comme normale jusqu'à 10 mm (12 mm pour certaines équipes). Il est important, dans le compte rendu, de préciser le côté du ventricule mesuré, afin de pouvoir effectuer une mesure comparative lors de l'examen du 3e trimestre. Le 3e ventricule est repéré entre les deux thalami et est normalement très fin. Sa mesure n'est effectuée que s'il apparaît visuellement élargi. Le 4e ventricule, sur la coupe axiale, est présent en avant du vermis cérébelleux, de petite taille et de forme quadrilatère.

L'étude de la gyration est limitée au 2e trimestre et seulement deux sillons sont classiquement étudiés : la vallée sylvienne et le sillon pariéto-occipital. La vallée sylvienne est encore large et peu profonde, ses berges antérieure et postérieure étant encore éloignées l'une de l'autre (voir fig. 1.9). Le sillon pariéto-occipital a une forme triangulaire de part et d'autre de la ligne médiane et est présent dès le début du 2e trimestre.

Cette coupe axiale est complétée par des coupes sagittale et coronale, surtout si un ou plusieurs éléments sont apparus anormaux sur le plan axial.

La coupe sagittale permet une étude du cerveau de droite à gauche par un balayage latéral à partir de la ligne médiane. Elle est intéressante surtout pour l'analyse du corps calleux, dont l'intégrité ne peut être affirmée sur un autre plan (fig. 1.11). L'étude sagittale est également le plan de référence pour l'examen du vermis cérébelleux et du tronc cérébral. Dans cette incidence, le vermis prend une forme arrondie, hyperéchogène, avec l'empreinte du 4e ventricule en avant, le séparant du tronc cérébral. La mesure systématique du vermis n'est pas effectuée si la citerne rétrocérébelleuse et le 4e ventricule ont un aspect normal.

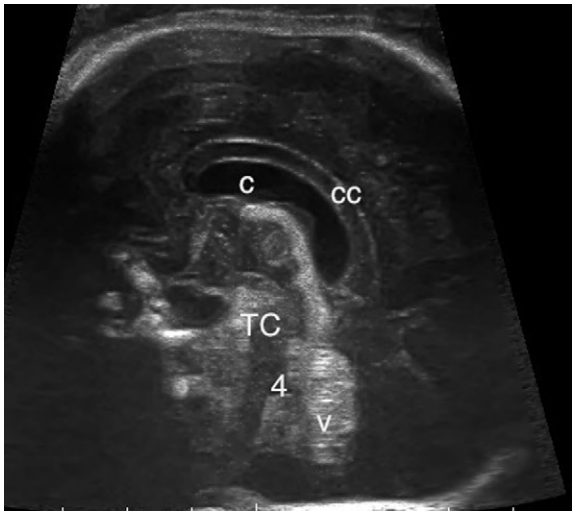


Fig. 1.11. – *Coupe sagittale médiane avec visualisation du corps calleux (CC) surplombant le cavum (C), du vermis cérébelleux (V), du 4e ventricule (4) et du tronc cérébral (TC).*

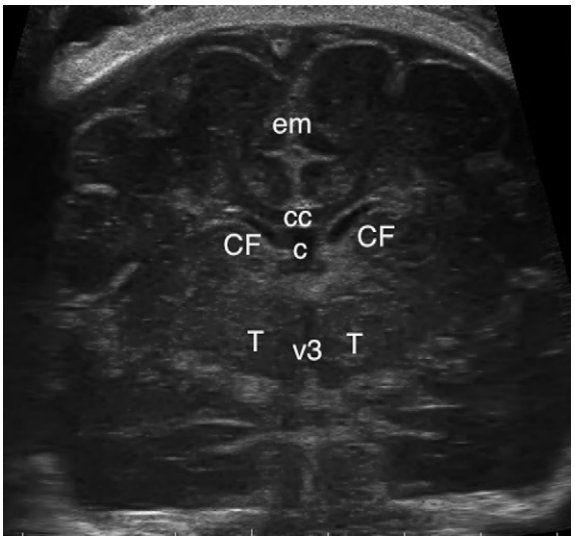


Fig. 1.12. – *Coupe coronale ou frontale passant par la région antérieure du cerveau. On visualise l'orientation convexe des cornes frontales (CF) et le cavum (C) dont le toit est composé du corps calleux (CC). Les masses thalamiques (T) sont séparées par le 3e ventricule (V3).*

L'examen des structures cérébrales se termine par la réalisation de coupes coronales qui permettent un balayage du cerveau d'avant en arrière. En région frontale, il est important d'examiner le cavum surplombé du corps calleux, l'orientation et une éventuelle dilatation des cornes frontales (fig. 1.12).

Face

L'examen de la face intéresse les globes oculaires, les narines et la bouche.

Les globes oculaires sont anéchogènes, mesurant environ 9 mm de diamètre antéropostérieur à 22 SA. La distance interorbitaire (DIO) est mesurée en cas d'anomalie de la biométrie céphalique ou d'anomalie cérébrale. Sa valeur est assez constante et le rapport DIO/BIP est mesuré à 0,47 ± 0,03.

Au sein des globes oculaires, les cristallins sont repérés sous la forme d'une image arrondie, anéchogène, cerclée d'un fin liseré hyperéchogène.

Une coupe tangentielle du bas du visage est nécessaire pour l'examen des narines et de la lèvre supérieure. Le menton est également visible sur cette coupe tangentielle et sa non-visualisation peut être un élément intéressant dans la suspicion d'un rétrognatisme.

Enfin, l'étude du profil en coupe sagittale stricte permet d'apprécier la minéralisation des os propres du nez, la position de la langue, un éventuel recul du menton et l'angle global frontomentonnier.

Rachis

Le rachis est examiné à la fois en coupe sagittale et axiale.

La coupe sagittale va permettre l'analyse du « double rail » vertébral et son parallélisme, l'intégrité du plan cutané et la présence du cône médullaire. La moelle est hypo-échogène et le cône médullaire est repéré en regard de L2-L3 sous la forme d'une image triangulaire, terminée par les nerfs de la queue-de-cheval, hyperéchogènes (fig. 1.13).

La coupe axiale se fait de haut en bas du rachis, permettant ainsi un balayage de chaque arc vertébral. Une vertèbre normale est visualisée sous la forme d'un V inversé.

Abdomen

L'intégrité de la paroi abdominale est vérifiée sur une coupe sagittale avec un balayage latéral de droite à gauche. L'implantation du cordon ombilical se fait sur le tiers inférieur de l'abdomen.

Les interfaces diaphragmatiques sont également examinées sur un balayage sagittal, séparant le thorax de l'abdomen.

L'estomac est constamment visualisé ; son absence à plusieurs examens successifs et prolongés doit faire l'objet de recherches complémentaires afin d'éliminer une pathologie trachéo-œsophagienne.

Le foie est repéré à droite, iso-échogène au poumon dont il est séparé par la coupole diaphragmatique. Les veines sus-hépatiques sont présentes, au nombre de trois, se jetant dans l'oreillette droite. Le réseau porte est également visible au niveau hépatique. La vésicule biliaire, à droite de la veine ombilicale, a une forme classiquement allongée et apparaît anéchogène. Sa taille est variable, pouvant exceptionnellement être volumineuse. Sa présence est constante ; sa non-visualisation nécessite des examens de contrôle répétés et des investigations complémentaires en cas d'absence confirmée.

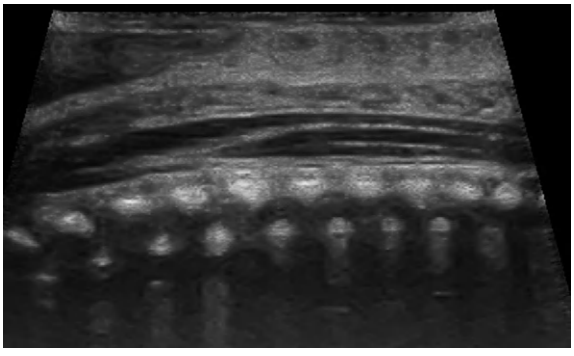


Fig. 1.13. – *Examen du rachis et du cône médullaire.*

La rate est présente à gauche en arrière de l'estomac, iso-échogène au foie, sous la forme d'une image triangulaire de petite taille. Sa mesure est intéressante en cas de suspicion d'infection ou d'anémie fœtales.

Les anses digestives forment un amas iso-échogène, hétérogène, à gauche de l'abdomen. L'échogénicité et une éventuelle dilatation sont importantes à étudier.

Les deux reins sont individualisés. Il convient de préciser la différenciation corticomédullaire grâce à la visualisation des pyramides de Malpighi, hypo-échogènes. Les reins sont surmontés des surrénales, visualisées sous forme d'une « galette », dont la différenciation corticomédullaire est plus difficile à apprécier.

Enfin, en région pubienne, la vessie est toujours présente, anéchogène, arrondie, de taille variable en fonction de son degré de réplétion. À ce terme, la vessie fœtale se remplit et se vide environ toutes les 15 minutes, ce qui implique sa visualisation systématique à tous les examens en l'absence de pathologie. Son repérage est facilité par la présence des deux artères ombilicales de part et d'autre de l'image anéchogène.

Cœur

Il est visualisé dans l'hémithorax gauche, entouré par les deux masses pulmonaires.

L'examen cardiaque normal est détaillé dans le Chapitre 15, « Pathologie cardiaque fœtale ».

Membres

Les quatre membres sont visualisés comportant chacun trois segments. Leur analyse doit intéresser les os longs, les extrémités, les mouvements et l'angulation des extrémités par rapport aux autres segments de membres, essentiellement pour les pieds.

Organes génitaux externes

L'anatomie des organes génitaux externes est vérifiée.

Chez le fœtus de sexe féminin, les deux grandes lèvres sont présentes, séparées par les deux petites lèvres. Le vagin et l'utérus sont plus facilement identifiables au 3e trimestre.

Chez le fœtus de sexe masculin, le pénis et les bourses sont présents. La position du méat urétral est repérable et, en cas de doute, il peut être justifié d'attendre une miction afin de s'assurer de l'absence d'hypospade. Les testicules ne sont habituellement repérables qu'au 3e trimestre.

Compte rendu du comité technique d'échographie

Le comité technique d'échographie a élaboré un nombre de clichés minimal et des images standardisées devant composer l'iconographie minimale accompagnant le compte rendu de l'échographie de dépistage.

Ces clichés sont au nombre de dix et sont composés de :

- une coupe axiale du pôle céphalique avec la mesure du BIP et du PC (voir fig. 1.5) ;
- une coupe transversale de l'abdomen passant par l'estomac avec la mesure du périmètre abdominal (voir fig. 1.6) ;
- une mesure du fémur (voir fig. 1.7), ces trois clichés étant nécessaires pour la biométrie fœtale ;
- une coupe sagittale droite pour la coupole diaphragmatique droite ;
- une coupe sagittale gauche pour la coupole diaphragmatique gauche (fig. 1.14 et 1.15) ;
- une coupe transversale du thorax passant par les quatre cavités cardiaques (fig. 1.16) ;
- une coupe du cœur avec enroulement de l'artère pulmonaire autour de la racine de l'aorte (fig. 1.17) ;
- une coupe transversale de l'abdomen passant par les deux reins (fig. 1.18) ;
- une coupe sagittale du rachis avec visualisation du cône médullaire (voir fig. 1.13) ;
- une coupe tangentielle de la face avec visualisation des narines et de la lèvre supérieure (fig. 1.19).

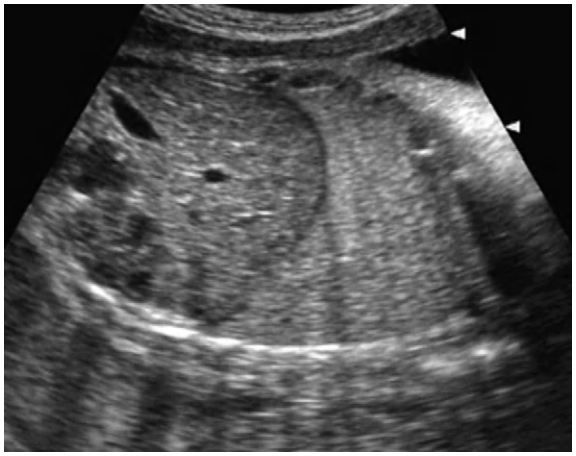


Fig. 1.14. – *Examen de l'interface diaphragmatique droite sur une coupe sagittale.*

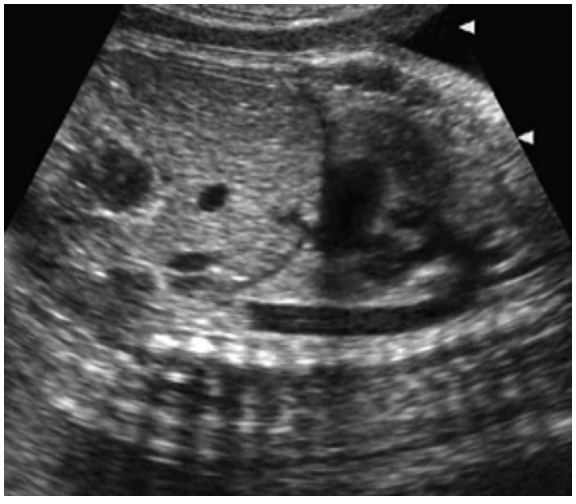


Fig. 1.15. – *Examen de l'interface diaphragmatique gauche sur une coupe sagittale.*

Environnement fœtal

Cordon ombilical

Le cordon ombilical comporte trois vaisseaux, deux artères et une veine. Leur vérification se fait soit sur une



Fig. 1.16. – *Coupe transversale du thorax passant par les quatre cavités du cœur.*



Fig. 1.17. – *Enroulement de l'artère pulmonaire autour de la racine de l'aorte, témoignant de l'absence de transposition des gros vaisseaux.*

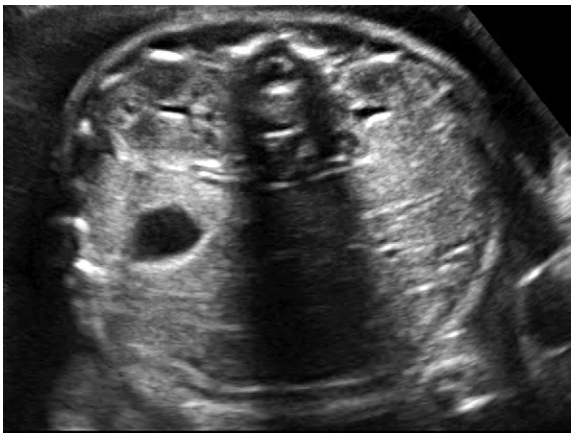


Fig. 1.18. – *Coupe transversale de l'abdomen passant par les deux reins.*



Fig. 1.19. – *Vue inférieure du visage avec les narines et les lèvres.*

coupe transversale du cordon repérant les trois images arrondies, anéchogènes, soit plus simplement sur une coupe transversale de l'abdomen passant par la vessie. L'utilisation du mode Doppler couleur permet de mettre en évidence les deux artères ombilicales de chaque côté de la vessie. Le diagnostic d'artère ombilicale unique est ainsi aisé.

Placenta

Le placenta est visualisé sous la forme d'une « galette » homogène, plus ou moins étendue, dont la position dans l'utérus devra être précisée, mais surtout sa localisation par rapport au col. Le caractère recouvrant par rapport au col est important à signifier à l'obstétricien et un contrôle au 3e trimestre s'avérera nécessaire, surtout en cas de cicatrice d'hystérotomie.

Liquide amniotique

Il n'est pas justifié en pratique courante de mesurer la quantité de liquide amniotique. Son appréciation visuelle est simple et ce n'est que l'impression d'une quantité inhabituelle qui justifie une mesure plus précise. Deux techniques sont alors utilisables :

- la mesure de la plus grande citerne ;
- l'estimation de l'index amniotique en faisant la somme des quatre citernes, mesurées aux quatre extrémités de l'utérus (supérieures et inférieures droites et gauches).

Ces mesures sont exprimées en millimètres et il est important de les colliger dans le compte rendu afin de pouvoir assurer une surveillance par des examens comparatifs.

Doppler

En pratique courante, la réalisation du Doppler ombilical n'est pas systématique si la croissance fœtale est normale. En l'absence d'antécédents personnels ou obstétricaux notables, la réalisation du Doppler des artères utérines est injustifiée.

En revanche, elle semble justifiée si la patiente présente des antécédents de dysgravidie ou des facteurs de risque pour la grossesse en cours (HTA essentielle, maladies auto-immunes).

Cette mesure se fait au niveau du tronc principal de l'artère utérine, au niveau de sa crosse. Son spectre est celui des vaisseaux à basse résistance, avec des vitesses systoliques supérieures à 50 cm/s, et une vitesse résiduelle diastolique d'au moins 40 % de la vitesse systolique. Classiquement, on calcule l'index de résistance, correspondant au rapport (S – D)/S (S : vitesse systolique, D : vitesse diastolique).

En cas d'antécédent pathologique, l'étude Doppler s'applique à rechercher une élévation de l'index de résistance sur le spectre enregistré et une incisure protosystolique ou *notch*. Cette anomalie est le reflet de l'élévation des résistances placentaires et constitue donc un facteur de risque vasculaire nécessitant alors une surveillance accrue de la croissance fœtale en raison du risque d'hypoperfusion placentaire [5], dans les populations à risque.

Échographie du 3e trimestre

La 3e échographie est réalisée entre 31 et 33 SA. Elle a pour but d'apprécier la croissance fœtale et l'évolution des différentes structures déjà étudiées au 2e trimestre.

La croissance est réévaluée par la réalisation d'une nouvelle biométrie : périmètre crânien, périmètre abdominal et fémur. Comme au 2e trimestre, les valeurs obtenues sont exprimées en millimètres et reportées sur des courbes de croissance.

L'étude de la morphologie fœtale au 3e trimestre vise à vérifier l'ensemble des structures déjà examinées au 2e trimestre, mais surtout à suivre l'évolution des organes, notamment du cerveau. À la fin du 2e et tout au long du 3e trimestre, la gyration se poursuit et il est important de vérifier l'apparition des sillons cérébraux [6]. Les sillons temporal supérieur, central, pré- et postcentraux doivent être présents à 32 SA. La vallée sylvienne s'operculise, c'est-à-dire se ferme, prenant alors une forme en Y (fig. 1.20 et 1.21). Ce phénomène est dû à un recouvrement du lobe de l'insula par le lobe temporal. Ce recouvrement se fait progressivement à partir de 26 SA pour devenir complet à 32 SA, témoignant ainsi d'une operculisation complète. Cet aspect de la vallée sylvienne et l'apparition progressive des sillons cérébraux sont un bon marqueur de maturation cérébrale et d'âge gestationnel pour la datation des grossesses de découverte tardive [7, 8].

Certaines pathologies peuvent apparaître tardivement, comme les uropathies, parfois révélées simplement au 3e trimestre, en raison de l'augmentation de la diurèse fœtale.

L'examen des structures cardiaques permet également de vérifier l'absence de pathologie valvulaire aortique ou pulmonaire, souvent tardivement mise en évidence.

L'examen du 3e trimestre est également important pour l'étude du placenta, tant pour sa morphologie, que pour sa localisation dans la cavité utérine. Il convient dans le compte rendu de préciser la position et son éventuel caractère bas inséré et de prévoir un contrôle échographique supplémentaire en cas d'insertion basse ou *a fortiori* praevia. La localisation par rapport à une cicatrice d'hystérotomie est également importante à préciser afin d'orienter l'examen vers la recherche de placenta accreta dont le dépistage reste difficile. La mise en évidence de lacunes placentaires et la perte du liseré hypo-échogène entre la paroi vésicale et le myomètre doivent faire suspecter un placenta accreta et une prise en charge obstétricale orientée.

La quantité de liquide amniotique est réévaluée et notifiée dans le compte rendu, sans pour autant faire une mesure précise de façon systématique. C'est encore une fois l'appréciation visuelle qui est importante et la mesure d'un index amniotique n'intervient que si cette impression est en faveur d'une anomalie quantitative. À noter que la quantité de liquide amniotique est physiologiquement moins abondante au 3e trimestre.

La réalisation des Doppler est systématique au 3e trimestre, en cas de découverte d'un retard de croissance intra-utérin, de pathologie maternelle, d'antécédent d'insuffisance utéroplacentaire ou d'anomalie quantitative du liquide amniotique. Il convient alors de réaliser un Doppler des artères ombilicales, un Doppler veineux au niveau du ductus venosus et un enregistrement des artères utérines [9–11].

Conclusion

Si trois échographies sont recommandées pour la surveillance habituelle d'une grossesse normale, il est important d'adapter la fréquence des examens en fonction de la pathologie fœtomaternelle mise en évidence. Ainsi, certains fœtus présentant une pathologie sévère ou un retard de croissance intra-utérin nécessitent un suivi plus régulier avec surveillance de la croissance et Doppler.

Chacune des échographies requiert une attention particulière et doit faire l'objet de contrôles en cas de doute diagnostique. Il est actuellement difficile de parler d'échographie morphologique pour un examen particulier, chacune d'entre elle devant être considérée comme « morphologique ».

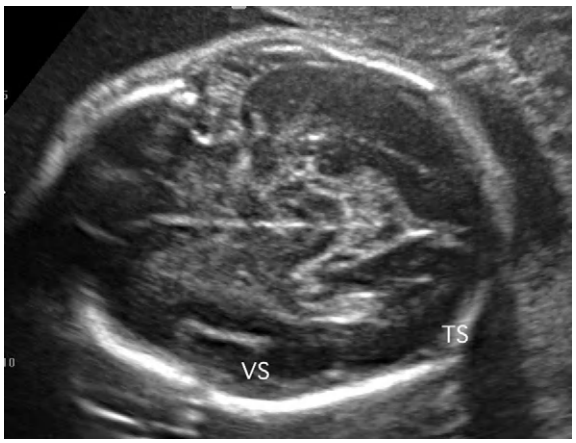


Fig. 1.20. – *Coupe axiale du cerveau à 27 SA mettant en évidence l'évolution de la vallée sylvienne (VS) et l'apparition du sillon temporal supérieur (TS).*

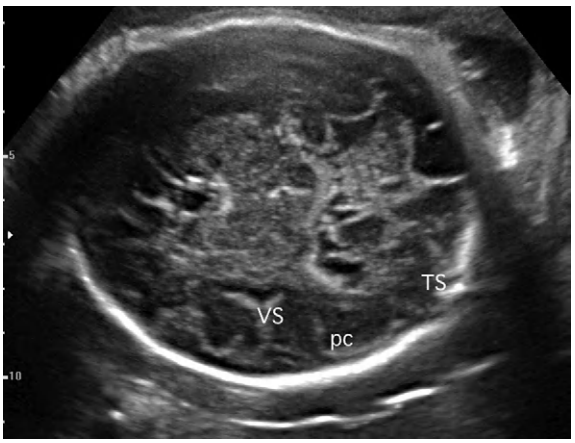


Fig. 1.21. – *Coupe axiale du cerveau à 32 SA. La vallée sylvienne (VS) est operculisée et prend un aspect en Y ; les autres sillons sont apparus, sillons postcentral (pc) et temporal supérieur (TS).*

RÉFÉRENCES

[1] Doubilet PM, Benson CB. Embryonic heart rate in the early first trimester : what is normal ? J Ultrasound Med 1995 ; 14 : 431–4.

[2] Snuders RJ, Johnson S, Sebire NJ, et al. First trimester ultrasound screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 1996 ; 7 : 216–26.

[3] Constant M, Besson P. Échographie transvaginale en obstétrique. Paris : Vigot ; 1991.

[4] Amaru R, Bush MC, Berkowitz RL, et al. Is discordant growth in twins an independant risk factor for adverse neonatal outcome ? Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 71–6.

[5] Chan F, Pun TC, Lam C, et al. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry. Which criterion performs best ? Obstet Gynecol 1995 ; 85 : 596–602.

[6] Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development ? Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 24 : 706–15.

[7] Guibaud L. Contribution of fetal cerebral MRI for diagnosis of structural anomalies. Prenat Diagn 2009 ; 29 : 420–33.

[8] Quarello E, Stirnemann J, Ville Y, Guibaud L. Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks : a subjective approach. Ultrasound Obstet Gynecol 2008 ; 32 : 44–9.

[9] Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth restricted fetus : another step in the right direction. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 23 : 111–8.

[10] Hecher K, Bilardo CM, Stitger RH, et al. Monitoring of fetuses with intra-uterine growth restriction : a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 ; 18 : 564–70.

[11] Bouhanna P, Senat MV. Place des explorations fonctionnelles en cas de pré-éclampsie. In : Bault JP, Coquel P, Ville Y, eds. Pratique de l'échographie obstétricale au troisième trimestre. Montpellier : Sauramps médical ; 2009. p. 229–37.

CHAPITRE

2

Apport de l'échographie 3D en obstétrique

D. Moeglin, B. Benoit, M. Saidi

Après la première analyse expérimentale d'un fœtus en 3D par Szilard en 1974 [1], il a fallu attendre le début des années 1990 et la commercialisation des premiers échographes 3D pour que cette technique bénéficie à l'analyse de l'embryon et du fœtus.

Alors que dans un premier temps les praticiens se limitaient à la seule visualisation du visage fœtal, très vite l'exploitation de la globalité du volume ultrasonore (« matrice volumique ») en mode multiplanaire et l'utilisation de différentes techniques de rendu pour en améliorer l'affichage ont imposé l'échographie 3D dans la compréhension et l'étude du développement fœtal [2].

Depuis le début des années 2000, l'amélioration de la technologie et la standardisation des indications ont définitivement placé le 3D au centre des explorations du fœtus normal ou pathologique [3]. L'objectif de ce chapitre n'est pas de faire un inventaire exhaustif de l'utilisation du 3D en obstétrique, mais de synthétiser à l'intention des praticiens, à partir d'un rappel des techniques et avec en filigrane les recommandations du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal, les indications, la méthodologie et l'intérêt de cette technique.

Bases technologiques

L'obtention d'une image échographique 3D résulte de la succession de trois phases : acquisition d'un volume d'intérêt grâce à la succession de plans de coupes élémentaires 2D centrés sur la zone d'intérêt (tomogrammes), puis constitution d'une matrice volumique 3D et, enfin, visualisation et exploitation de ce volume. Cette visualisation à partir d'un mode élémentaire « multiplanaire » peut ensuite bénéficier de différentes techniques de rendu adaptées et spécifiques du tissu ou de la zone d'intérêt.

Acquisition volumique

On distingue en fonction du mode d'acquisition utilisé le 3D statique, le 4D temps réel et le STIC ou *spatio temporal image correlation*.

3D statique

L'acquisition est unique avec un balayage lent de la zone d'intérêt obtenue en 3 à 5 secondes grâce à des sondes volumiques motorisées, permettant l'obtention d'une image de haute définition pour une analyse fine d'un fragment de l'anatomie fœtale. Elle peut être associée au codage Doppler couleur ou au Doppler énergie pour la visualisation des structures vasculaires.

4D temps réel

À l'inverse de la précédente, cette opération est répétitive, plusieurs fois par seconde, privilégiant l'aspect dynamique à la qualité de l'image (échographie 4D temps réel).

STIC ou *spatio temporal image correlation*

Les techniques plus récentes de corrélation spatiale et temporelle de l'image (STIC) permettent l'analyse de structures mobiles comme le cœur et les vaisseaux. Dans cette technique, l'acquisition du volume du cœur fœtal sur une période de plusieurs secondes (7,5 à 15 secondes) avec des plans de coupe à différents moments du cycle cardiaque permet à la machine de reconstituer un cycle cardiaque « élémentaire » complet visualisé en ciné loop et en mode volumique, en s'affranchissant des artéfacts de mouvements des parois et des valves cardiaques [4].

Visualisation multiplanaire

Après l'acquisition en 3D, 4D ou STIC, la machine reconstitue une « matrice volumique » constituée par un empilement des images 2D et réalisant un assemblage d'éléments volumiques unitaires, les « voxels » (fig. 2.1).

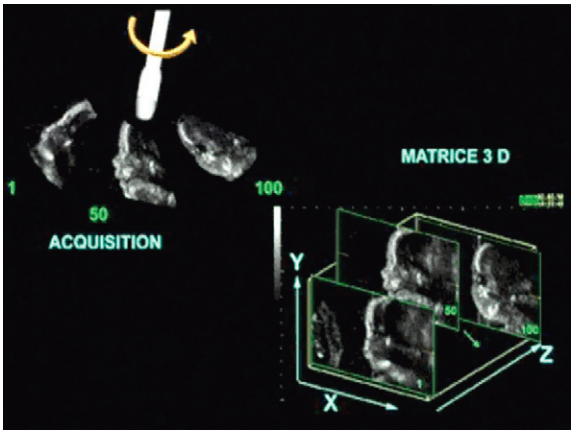


Fig. 2.1. – *Constitution d'une matrice volumique 3D à partir de plans de coupes élémentaires 2D.*

L'affichage multiplanaire apparaît à l'écran sous la forme de trois images (A, B, C) représentant trois plans orthogonaux, le plan A correspondant à l'image 2D d'acquisition initiale. À l'intérieur de chacune de ces images, l'intersection des trois plans de coupe est visualisée par un point dont le déplacement, associé à des mouvements de rotation, permet à l'examinateur de naviguer au sein du volume (fig. 2.2 et 2.3). Cette navigation permet une systématisation des plans de coupe pour un positionnement strict dans l'espace de la zone d'intérêt.

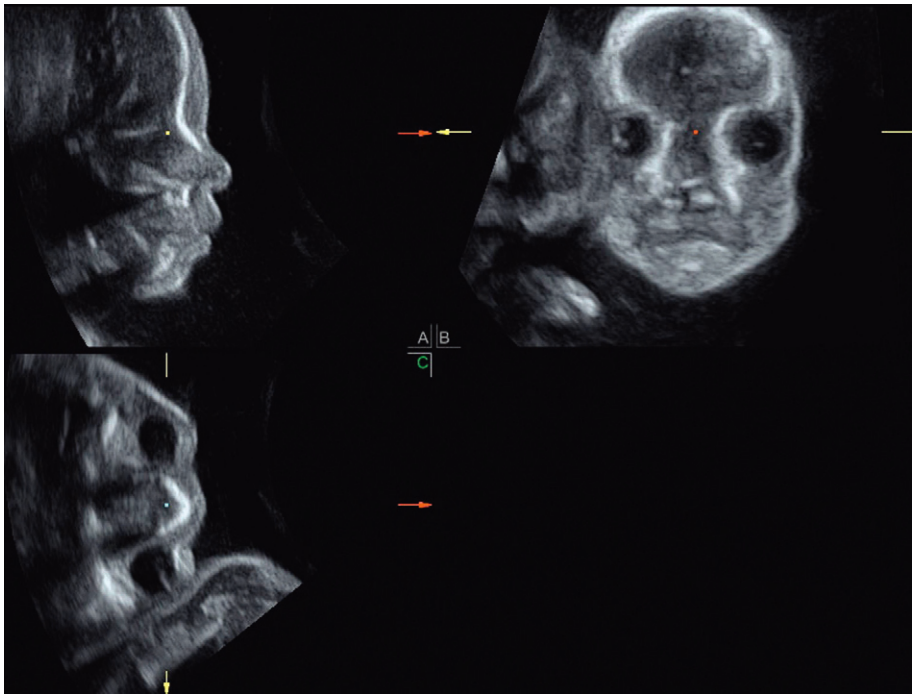


Fig. 2.2. – *Visualisation d'une matrice volumique de face fœtale en mode triplan. Le point visible sur les plans **A**, **B** et **C** représente l'intersection des trois plans orthogonaux et caractérise l'axe de rotation des déplacements affectés au volume par l'opérateur. Il est idéalement placé ici entre les deux orbites.*

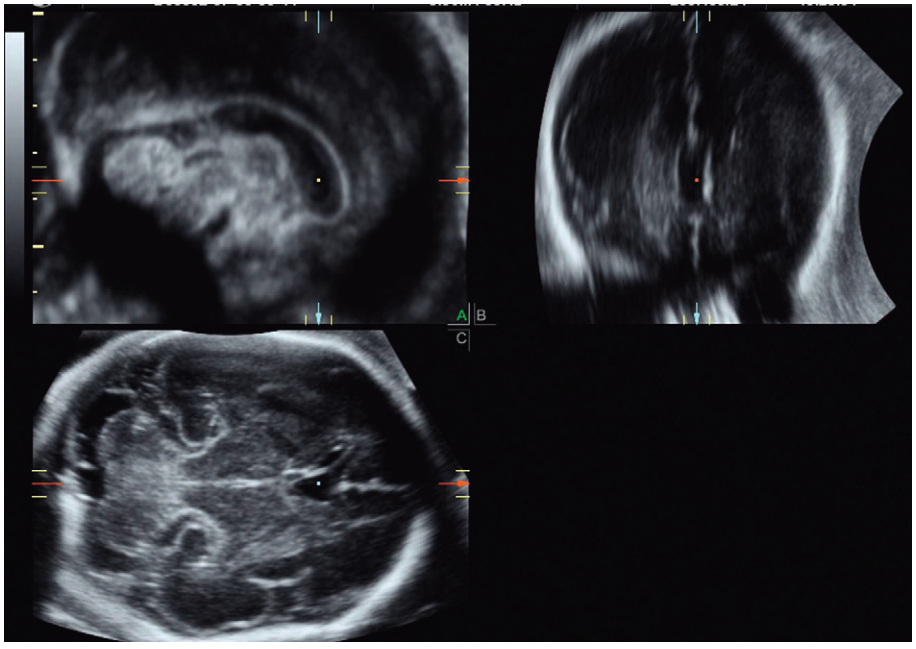


Fig. 2.3. – *Visualisation d'une matrice volumique de face fœtale en mode triplan. Le centre de rotation est placé dans le cavum, dans l'axe de la faux du cerveau.*

D'introduction plus récente, le mode TUI (*tomograpic ultrasound imaging*) permet une visualisation à l'écran proche de celle effectuée sur des consoles de scanner ou d'IRM, l'opérateur choisissant l'épaisseur et le nombre de plans de coupe apparaissant à l'écran (fig. 2.4 et 2.5) [5].

Pour une visualisation, la meilleure possible, d'un plan de coupe de référence, l'acquisition doit, de façon optimale se situer à moins de 45° de la zone d'intérêt en profitant d'une fenêtre acoustique exempte de cônes d'ombre. Ainsi, même si un plan de coupe n'est pas idéalement individualisable au moment de l'acquisition, le déplacement en mode triplan permettra de systématiser ce positionnement et la visualisation de l'organe étudié.

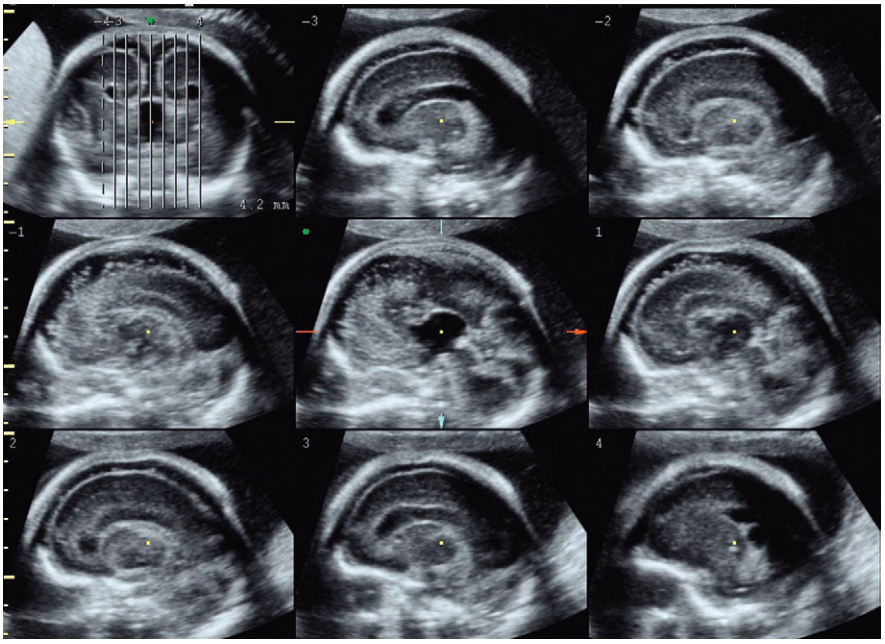


Fig. 2.4. – *Mode TUI (tomographic ultrasound imaging) avec des plans de coupe sagittaux adjacents d'un cerveau présentant une agénésie calleuse complète.*

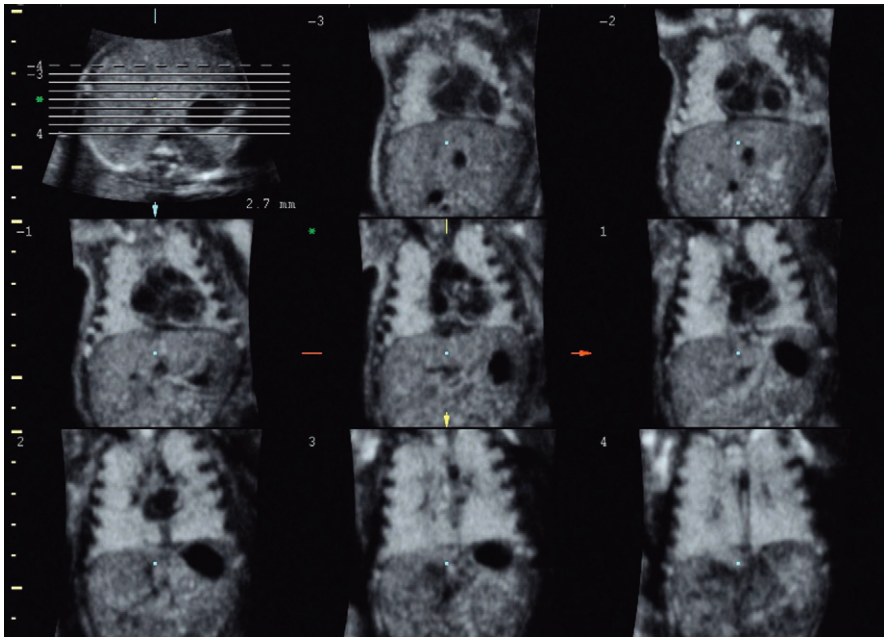


Fig. 2.5. – *Mode TUI d'un thorax fœtal avec des coupes frontales sériées qui objectivent le cœur, les poumons, l'estomac, ainsi que la bifurcation trachéale.*

Le choix précis du positionnement du centre de rotation et l'utilisation d'algorithmes de déplacement et de rotation des différents plans sont variables en fonction de la partie du fœtus examinée et conditionnent la précision et la reproductibilité de l'examen.

Pour l'étude d'un volume de la face (voir fig. 2.2), le centre de rotation est idéalement placé entre les deux orbites à la base de la suture métopique, le plan horizontal idéal étant défini par l'horizontalité de la ligne interorbitaire et le plan vertical par la verticalité stricte de la suture métopique et du front.

Pour l'étude d'un volume cérébral (voir fig. 2.3), le centre de rotation est placé à la base de la faux du cerveau, cette dernière permettant un positionnement vertical strict.

L'analyse d'un volume abdominal (voir fig. 2.5) est facilitée par un centre de rotation située dans l'aorte descendante avec un positionnement vertical strict de cette dernière.

Pour l'étude du cœur et son analyse en mode STIC, des algorithmes de positionnement et de rotation autour des différents axes du cœur sont systématisés de façon précise dans la littérature [6] et permettent une analyse répétitive et précise de l'anatomie cardiaque (fig. 2.6).

Enfin, pour l'étude des os longs (fig. 2.7), une acquisition idéalement réalisée avec un faisceau ultrasonore à 45° de la diaphyse, et non pas perpendiculaire à cette dernière, permet un positionnement dans l'espace autorisant à la fois la visualisation de la diaphyse et des métaphyses.

Quoi qu'il en soit, pour chacune de ces méthodes, il faut bien comprendre que la qualité de l'image 3D finale sera tributaire de la qualité de l'image 2D initiale et du choix judicieux et idéalement adapté du plan de coupe initial de balayage.

Outre l'intérêt de la systématisation des plans de coupe décrite ci-dessus, un intérêt majeur de ces techniques 3D est la possibilité d'analyse *a posteriori* de ces matrices volumiques. Dans un avenir proche, on peut même imaginer que des diagnostics à distance, grâce à des transferts informatiques par Internet des volumes [7, 8], pourront être réalisés au niveau de centres de référence sans nécessiter le déplacement des patientes. Il est cependant primordial de se souvenir que la qualité de la matrice volumique 3D restera toujours tributaire de la qualité de l'image 2D élémentaire et du choix optimal de l'axe et du plan d'acquisition par l'opérateur. De fait, celui-ci, même performant en échographie 2D, ne pourra faire l'économie d'une formation spécifique en 3D.

Modes de rendu (fig. 2.8)

Rendu de surface

Le rendu de surface est le plus connu des techniques de rendu, permettant la visualisation de la surface de l'embryon ou du fœtus.

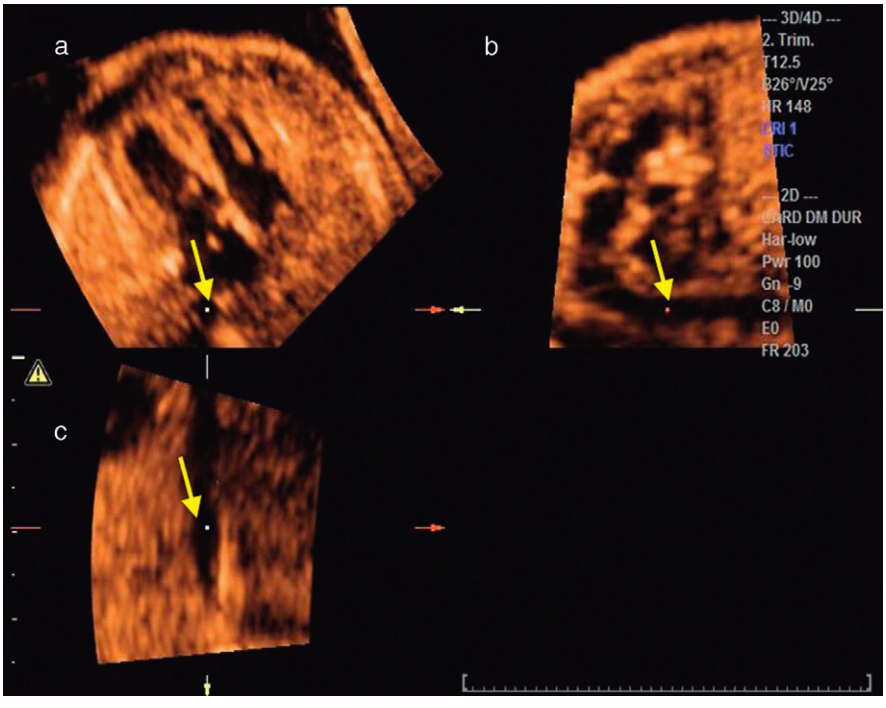


Fig. 2.6. – *Mode STIC d'un cœur fœtal montrant un positionnement systématisé du cœur avec le plan 4 cavités en* ***a*** *(pointe du cœur à 10 heures) et la coupe sagittale de la crosse du canal artériel en* ***b****. Le centre de rotation est placé dans l'aorte descendante, permettant le calage spatial idéal de celle-ci dans le plan* ***c****.*

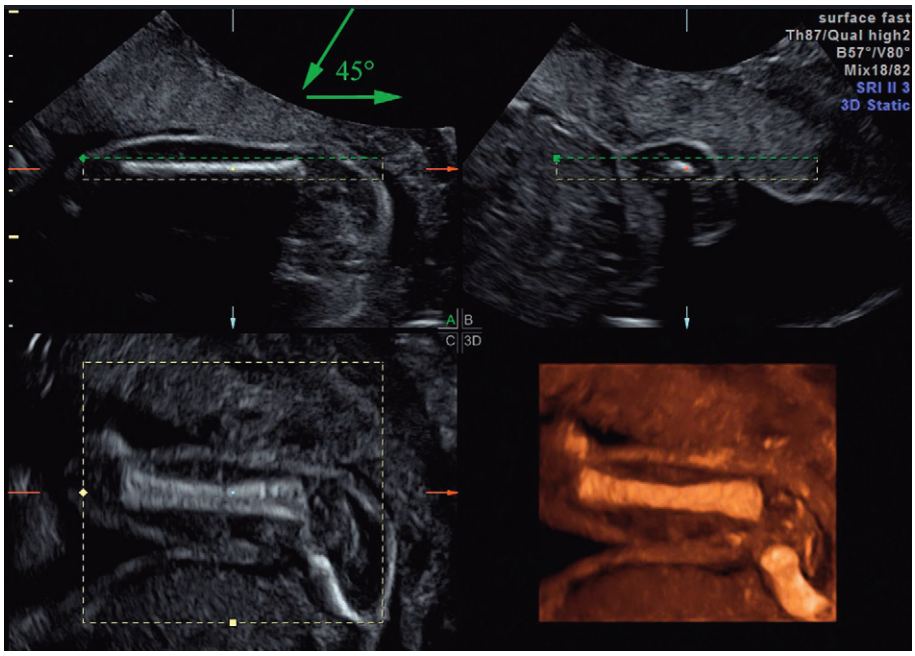


Fig. 2.7. – *Visualisation d'une matrice volumique d'un fémur fœtal en mode triplan et en mode de rendu 3D « maximum transparence ». On note en* ***A*** *l'acquisition initiale réalisée avec un axe idéal de 45° par rapport à la diaphyse.*

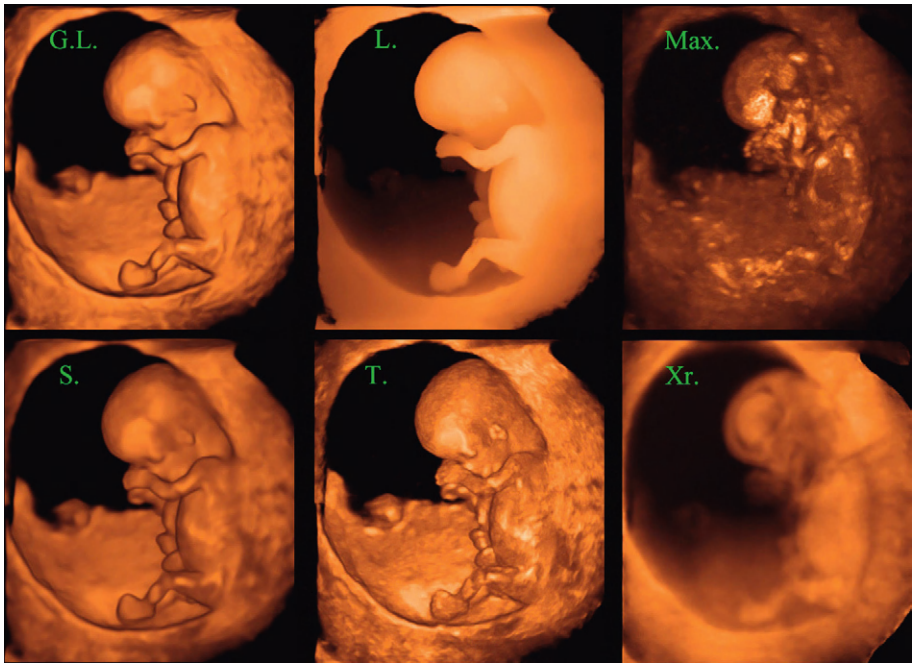


Fig. 2.8. – *Visualisation à partir d'une matrice volumique d'embryon de différents modes de rendu [G.L. : gradient lumière; L. : lumière; Max. : maximum transparence; S. : smooth (lisse); T. : texture; Xr. : X ray (rayon X)].*

Elle nécessite la présence d'une interface acoustique entre une zone hypo- ou anéchogene (liquide amniotique) et la surface du fœtus. C'est une technique d'utilisation facile, permettant la visualisation totale de l'embryon au 1er trimestre puis, plus tard dans la grossesse, l'analyse précise de la face ou des membres pour l'étude des mouvements ou la mise en évidence et l'analyse d'anomalies (fig. 2.9).

Mode maximum transparence

Cette méthode permet d'isoler les formations hyperéchogènes contenues au sein de la boîte volumique avec

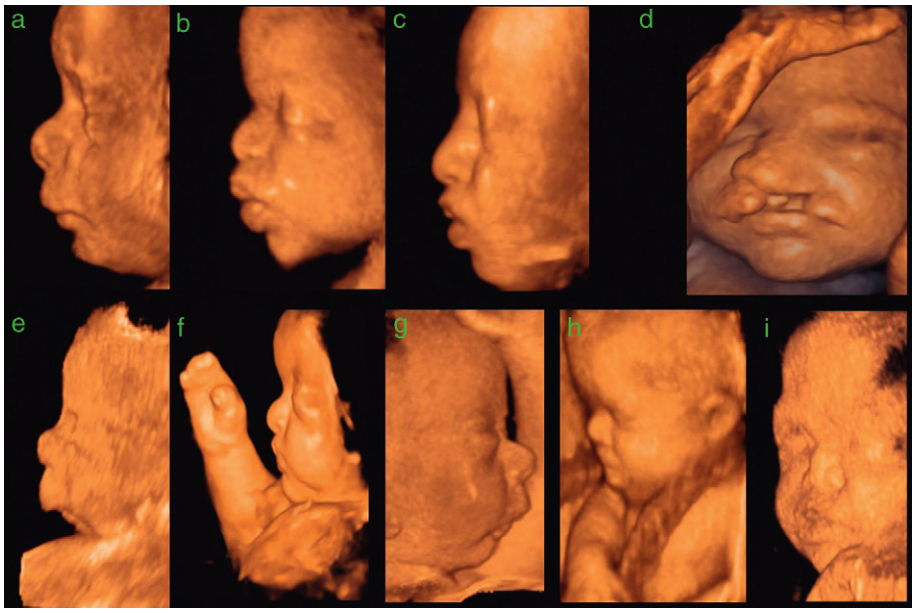


Fig. 2.9. – *Exemples de modes de rendu de surface de la face fœtale.* ***a.*** *Fœtus normal caucasien;* ***b.**** *fœtus normal africain;* ***c.*** *fœtus normal asiatique;* ***d.*** *fente labiopalatine médiane;* ***e.*** *syndrome de Cornelia de Lange;* ***f.*** *syndrome d'Apert;* ***g.*** *syndrome de Pierre-Robin;* ***h.*** *achondroplasie;* ***i.*** *syndrome de Binder.*

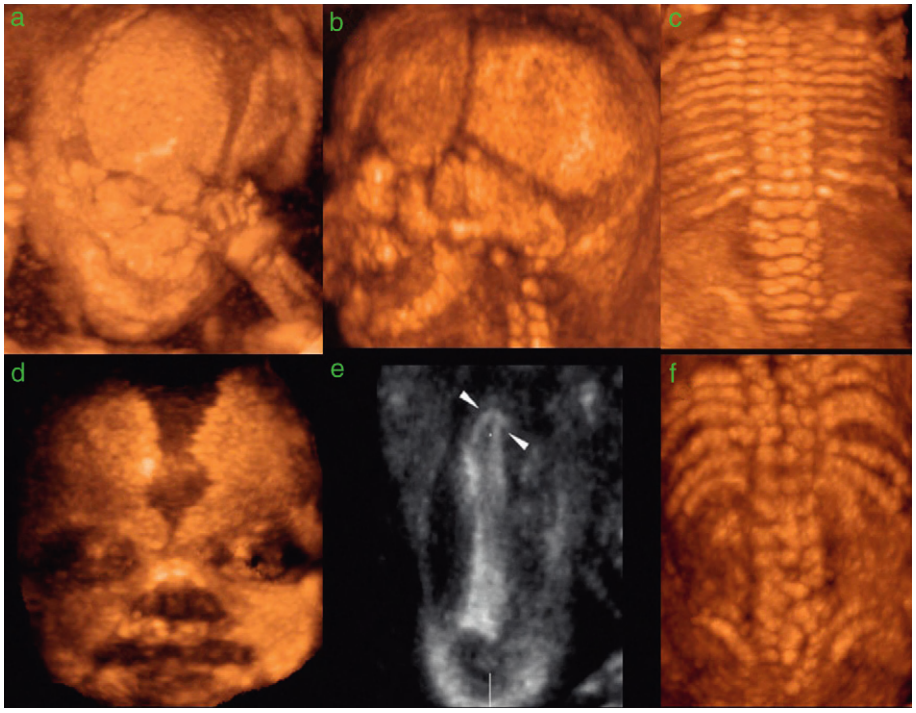


Fig. 2.10. – *Exemples de modes de rendu « maximum transparence » de l'os fœtal.* ***a, b*** *et* ***c.*** *Os normal;* ***d.*** *suture métopique élargie;* ***e.*** *fémur achondroplase;* ***f.*** *syndrome de Jarcho-Levin.*

une visualisation très performante des structures osseuses fœtales [9, 10]. L'image obtenue est proche de celle obtenue en radiologie mode rayon X conventionnelle ou en scanner osseux. On peut ainsi étudier, dans leur ensemble, des structures non étudiables sur un seul plan 2D comme les os du crâne, les côtes, la colonne ou la partie curviligne des os longs (fig. 2.10).

Mode minimum transparence (fig. 2.11)

En isolant les voxels hypo- ou anéchogènes de la zone d'exploration, il permet une exploration précise de l'estomac, de la vessie, des ventricules cérébraux, du cœur et des vaisseaux, mais aussi des structures pathologiques liquidiennes (kystes, dilatations pyélo-urétérales par

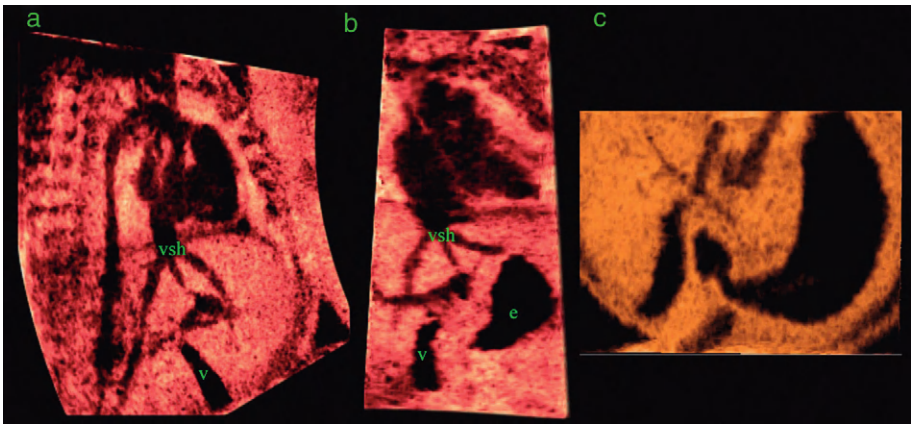


Fig. 2.11. – *Mode « minimum transparence » montrant (**a** et **b**) les structures liquidiennes et vasculaires d'un fœtus de profil (**a**) et de face (**b**); **c.** image en « double bulle » d'une sténose duodénale.*

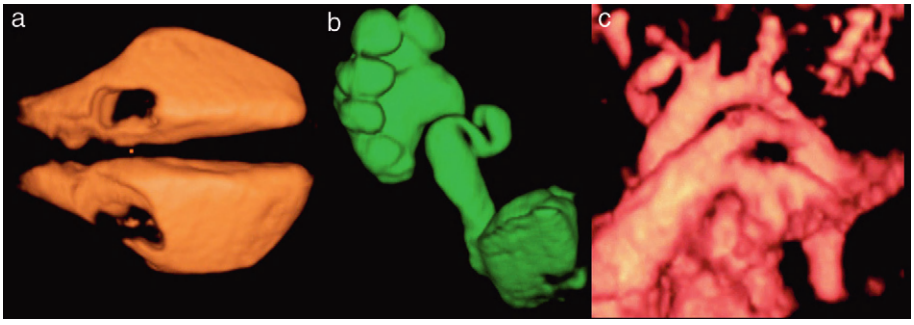


Fig. 2.12. – *Mode « invert » objectivant un moulage (**a**) de ventricules cérébraux en cas d'hydrocéphalie; la structure noire correspondant aux plexus choroïdes; **b.** hydronéphrose avec dilatation pyélo-urétérale; **c.** croisement normal des gros vaisseaux.*

exemple). Pour l'obtention d'images précises, on veillera à utiliser une « tranche » d'exploration fine centrée sur la zone d'intérêt.

Mode inversion (fig. 2.12)

Ce mode inverse la couleur des zones hypo-échogènes (comparable à l'aspect positif/négatif d'une photographie) permettant d'individualiser les structures liquidiennes sous forme d'un « moulage » tout en noircissant les structures avoisinantes [11, 12]. Il est utilisé pour l'étude du cœur et des vaisseaux mais aussi en cas de dilatation des cavités pyélocalicielles ou des ventricules cérébraux. Il permet tout particulièrement de visualiser les structures cardiaques et vasculaires comme en mode Doppler énergie mais avec une meilleure résolution et avec une acquisition plus rapide. Une mesure volumique de ce « moulage » permet enfin d'affiner l'analyse volumique de structures de forme irrégulière.

Conclusion

L'échographie 3D ne se limite pas en dépistage prénatal à la visualisation pour les parents du visage fœtal. L'intérêt majeur est l'obtention d'une « matrice » volumique permettant une exploration multiplanaire et l'application de modes de rendu adapté à la zone fœtale étudiée.

En outre, la conservation de ces volumes permet leur analyse *a posteriori* et à distance, facilitant les prises de décision en cas de pathologie.

RÉFÉRENCES

[1] Szilard J. An improved three-dimensional display system. Ultrasonics 1974; 12 : 273–6.

[2] Chaoui R, Heling KS. Three-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18 : 292–302.

[3] Levaillant JM, Benoit P, Bault JP. Pratique de l'échographie volumique échographie obstétricale. Montpellier : Sauramps; 2009.

[4] Devore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatio-temporal image correlation (STIC) : new technology for evaluation of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22 : 380–7.

[5] Devore GR, Polanko B. Tomographic ultrasound imaging of the fetal heart : a new technique for identifying normal and abnormal cardiac anatomy. J Ultrasound Med 2005; 24 : 1685–96.

[6] Moeglin D. Le STIC 3D (spatio-temporal-image-correlation) : une nouvelle approche de l'étude du cœur. In : Les malformations congénitales; diagnostic anténatal et devenir. Montpellier : Sauramps; 2003, tome 2 p. 267–76.

[7] Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. How sonographic tomography will change the face of obstetric sonography : a pilot study. J Ultrasound Med 2005; 24 : 371–8.

[8] Vinals F, Mandujano L, Vargas G, Giuliano A. Prenatal diagnosis of congenital heart disease using four-dimensional spatio-temporal image correlation (STIC) telemedicine via an Internet link : a pilot study. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25 : 15–31.

[9] Benoit B. The value of three-dimensional ultrasonography in the screening of the fetal skeleton. Child's Nerv Syst 2003; 19 : 403–9.

[10] Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering : a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25 : 19–24.

[11] Lee W, Goncalves LF, Espinoza J, Romero R. Inversion mode : a new volume analysis tool for 3-dimensional ultrasonography. J Ultrasound Med 2005; 24 : 201–7.

[12] Benacerraf BR. Inversion mode display of 3D sonography : applications in obstetric and gynecologic imaging. Am J Roentgenol 2006; 187 : 965–97.

CHAPITRE 3

IRM fœtale

B. Delorme, M.-C. Mas-Caradec, D. Loisel

Le diagnostic anténatal des malformations fœtales repose actuellement sur l'échographie [1]. Elle n'est cependant pas toujours capable d'identifier à elle seule l'ensemble des anomalies présentes chez le fœtus, en particulier en cas de pathologie neurologique [2], mais également en cas de pathologie thoracique ou digestive. L'imagerie fœtale par résonance magnétique (IRMf) se révèle être dans certaines circonstances un complément diagnostique indispensable [3].

Le dépistage d'anomalies fœtales, leur diagnostic et l'établissement de leur pronostic sont absolument nécessaires car lourds de conséquences. Plusieurs études ont montré que l'IRMf a modifié le conseil parental et la prise en charge de la grossesse dans un nombre significatif de cas [4].

Le but de ce chapitre est de décrire et d'illustrer les principales malformations fœtales rencontrées et évaluées en IRM en période anténatale.

Technique

Les examens IRM sont réalisés sur des IRM 1,5 tesla à l'aide d'une antenne en quadrature de phase.

La plupart des équipes s'accordent pour ne plus utiliser de prémédication. L'examen n'excède pas 30 minutes pour limiter l'anxiété de la patiente.

En fonction de l'indication, plusieurs types de séquence peuvent être utilisés, en particulier une imagerie T1 et T2, mais nécessairement avec un temps d'acquisition court (séquences en écho de gradient T1 et single shot ou haste en pondération T2) pour limiter les artéfacts cinétiques étant donné l'absence de prémédication.

Le champ de vue (FOV ou *field of view*) est nécessairement adapté.

Pour ce qui est de l'épaisseur de coupe, elle se situe habituellement entre 3 et 5 mm en fonction des équipes, mais plus on utilise des coupes fines, plus on altère le rapport signal/bruit et donc la qualité de l'image. Il n'est donc pas préconisé d'avoir des coupes de moins de 3 mm, sauf cas particuliers [5].

En pathologie cérébrale fœtale, les trois plans de coupe seront réalisés en pondération T2, associée à une série axiale T1, ainsi qu'une séquence de diffusion dans certains cas, l'examen s'effectuant à un terme entre 30 et 32 SA. L'exploration du poumon fœtal sera réalisée en séquences T2 singles shot en coupe de 4 mm dans les trois plans de l'espace ; elle sera réalisée au terme de 30–32 SA. Des séquences T1 seront effectuées dans l'étude des hernies diaphragmatiques, et dans la caractérisation des masses thoraciques. L'examen de l'abdomen fœtal repose sur l'utilisation de séquences T2 single shot dans les trois plans de l'espace. Enfin, des séquences T1 dans au moins deux plans (coronal et sagittal) sont indispensables pour visualiser le cadre colique et le rectosigmoïde.

Avantages et inconvénients

Tout comme l'échographie, l'IRMf est un examen non invasif, sans rayonnement ionisant [6]. C'est un examen reproductible [7], non opérateur-dépendant, permettant un meilleur contraste tissulaire que l'exploration ultrasonique [8], et notamment la différenciation de la substance grise et de la substance blanche [3, 4, 7, 9]. Contrairement à l'échographie, l'IRMf n'est pas limitée en cas d'oligoamnios, d'obésité ou d'engagement de la tête fœtale dans le bassin en fin de grossesse [3, 7]. De plus, elle apparaît comme incontournable dans l'examen de la fosse cérébrale postérieure dont l'étude par ultrasons s'avère extrêmement limitée en raison des artéfacts d'ossification [3, 8].

La principale limitation initiale de l'utilisation de l'IRM dans la pathologie fœtale était la mauvaise qualité des images acquises en raison des artéfacts cinétiques liés aux mouvements fœtaux et aux contractions utérines [9]. L'arrivée des séquences single shot a permis d'en révolutionner le résultat grâce à l'acquisition d'image en moins d'une seconde [3].

L'IRMf n'est pas un examen en temps réel, contrairement à l'échographie, et demeure un examen de deuxième intention, non de dépistage. Son accès est limité du fait de sa faible disponibilité et de son coût, et aussi parce qu'il n'est pas toujours bien toléré par les patientes (confinement, durée de l'examen) [10, 11]. Ses contre-indications sont les mêmes que celles de tout examen IRM.

L'IRMf apparaît donc complémentaire de l'échographie obstétricale dans les cas difficiles [12]. Elle permet de clarifier une malformation dépistée au cours d'un examen échographique comme les ventriculomégalies, de faire un bilan et de rechercher une pathologie associée [13]. Elle rend possible la détection d'anomalies non visualisables à l'échographie [9], comme les anomalies de la gyration, et apparaît enfin comme la seule technique pouvant explorer une anomalie fœtale lorsque l'échographie ne semble pas contributive [10, 14].

IRMf cérébrale

Rappels anatomiques (fig. 3.1 et 3.2)

L'IRM fœtale permet, tout comme l'échographie, une étude précise de la plupart des structures cérébrales et de leur maturation, en particulier au cours du 3e trimestre.

- Le **parenchyme cérébral** sera au terme de 30–32 semaines d'aménorrhée (SA) en hypersignal en pondération T1 et en hyposignal en T2 avec une interface bien limitée avec la substance blanche qui apparaîtra à l'inverse en hyposignal T1 et hypersignal T2. À ce terme les différents sillons et gyrus primaires sont présents et authentifiables (tableau 3.1), et ce développement sera à confronter à un atlas de la gyration en fonction du terme de réalisation de l'examen.
- Les **ventricules** sont en hyposignal T1 et hypersignal T2 ; les ventricules latéraux ainsi que les 3e et 4e ventricules doivent être identifiables. Un diamètre de plus de 10 mm en coupe transverse au niveau atrial ou dans le plan coronal est considéré comme pathologique pour les ventricules latéraux.
- Le **corps calleux** est la plus importante des structures commissurales ; il est complètement formé aux alentours de 20 SA, formant un fin liseré en isosignal à la substance blanche en pondération T1 et en hyposignal T2, avec une épaisseur de 2,5 mm à 31–32 SA.
- **Fosse cérébrale postérieure.** Le 4e ventricule (V4) est d'aspect triangulaire fermé en hypersignal T2, recouvert par le vermis, bien authentifiable en coupe sagittale T2 avec un aspect en « feuille de fougère ». Le galbe du pont et le sillon bulboprotubérantiel sont marqués dès la 20e SA et donc bien authentifiables sur une coupe sagittale pondérée T2. Les hémisphères cérébelleux sont mieux analysés dans le plan axial et coronal avec une lobulation visible en périphérie.

Malformations du système nerveux central de l'étage sus-tentoriel

Anomalies de la ligne médiane (fig. 3.3)

Agénésies commissurales

Le terme agénésie du corps calleux (ACC) est consacré par l'usage, mais il est plus exact de parler d'*agénésies commissurales*, la commissure hippocampique (fornix) et la commissure blanche antérieure participant du même processus morphogénétique [15].

Il s'agit d'une des malformations cérébrales les plus fréquentes, représentant 3 à 5 % des malformations du

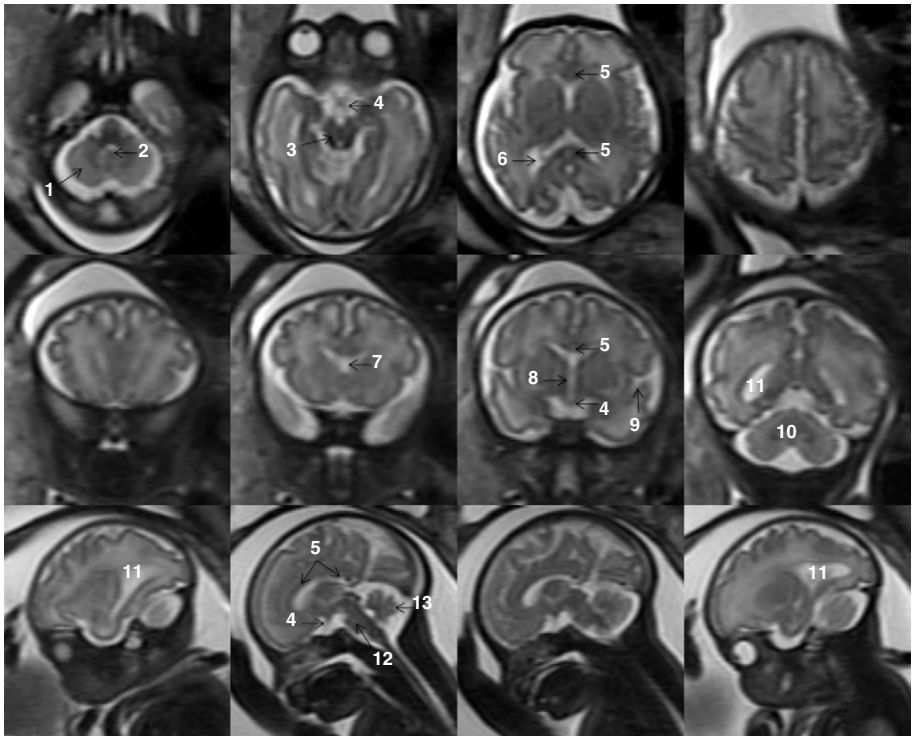


Fig. 3.1. – *Anatomie à 32 SA.*
IRM fœtale réalisée à 32 SA en pondération T2 séquence SSFSE, dans le plan axial (1re ligne), coronal (2e ligne) et sagittal (3e ligne). (1) Hémisphères cérébelleux, (2) 4e ventricule, (3) mésencéphale, (4) chiasma optique, (5) corps calleux, (6) carrefour ventriculaire postérieur, (7) kyste du septum pellucidum, (8) 3e ventricule, (9) vallée sylvienne, (10) hémisphères cérébelleux, (11) ventricule latéral, (12) pont, (13) vermis.

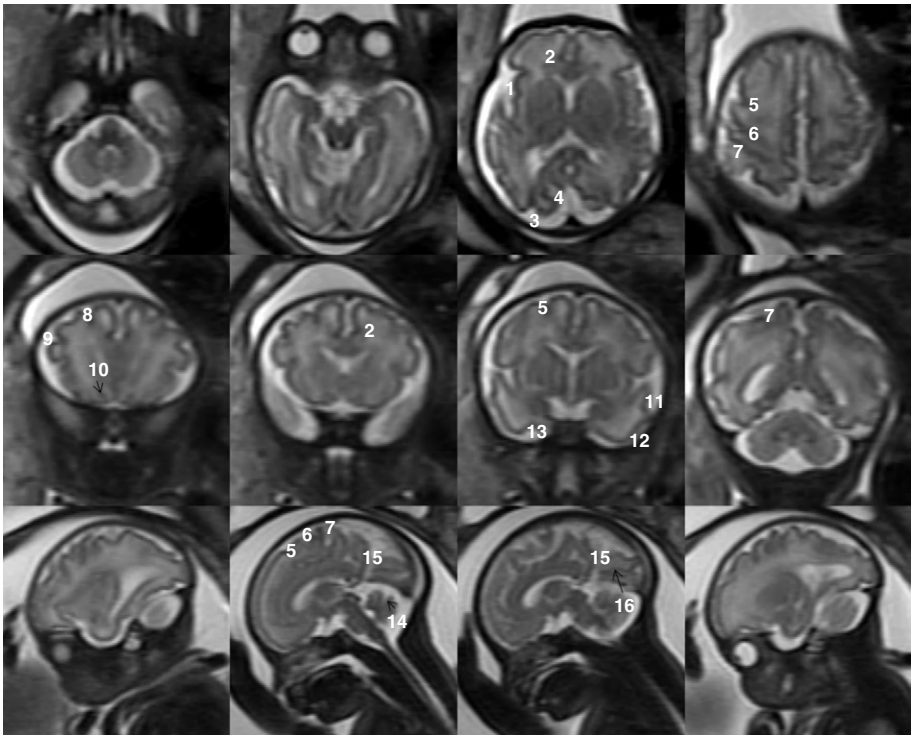


Fig. 3.2. – *Sillons à 32 SA.*
IRM fœtale réalisée à 32 SA en pondération T2 séquence SSFSE, dans le plan axial (1re ligne), coronal (2e ligne) et sagittal (3e ligne). (1) Vallée sylvienne, (2) sillon cingulaire, (3) sillon intrapariétal, (4) scissure pariéto-occipitale, (5) sillon précentral, (6) sillon central, (7) sillon post-central, (8) sillon frontal supérieur, (9) sillon frontal inférieur, (10) sillon olfactif, (11) sillon temporal supérieur, (12) sillon temporal inférieur, (13) sillon collatéral, (14) fissure vermienne supérieure, (15) scissure pariéto-occipitale, (16) scissure calcarine.

TABLEAU 3-1

Gyration selon Levine [21].

Âge gestationnel (semaines)	*Sillon ou circonvolution*
10	Sillon interhémisphérique
14	Vallée sylvienne
16	Scissure calgarine Sillon pariéto-occipital
18	Gyrus cingulaire Sillon cingulaire
20	Gyrus central
23	Gyrus temporal supérieur
24	Gyrus précentral
25	Gyrus postcentral
26	Gyrus temporal inférieur
28	Gyrus temporal moyen
32–35	Insula Gyrus pariétal Circonvolutions frontales secondaires Circonvolutions temporales secondaires
36–39	Circonvolutions pariétales secondaires Gyrus occipital supérieur Gyrus occipital inférieur Circonvolutions frontales tertiaires

système nerveux [15, 16]. La plupart des diagnostics échographiques d'agénésie du corps calleux sont effectués à 22 SA. Elles peuvent être partielles (splénium) ou complètes, isolées ou associées à de nombreuses malformations cérébrales et/ou rentrer dans le cadre de syndromes polymalformatifs.

Le pronostic est extrêmement variable, de l'absence de symptomatologie [17] jusqu'au retard psychomoteur majeur ou l'épilepsie réfractaire. Il dépend non pas de l'agénésie elle-même, mais essentiellement des anomalies neurologiques associées [18], résumées dans le tableau 3.2. L'IRM est ainsi indiquée dans tous les cas, permettant de confirmer le diagnostic mais surtout de détecter les anomalies associées pouvant motiver une interruption médicale de grossesse (IMG) [18–20].

Les signes directs en imagerie sont l'absence (partielle ou complète) de corps calleux.

Les signes indirects sont :

- l'absence de septum pellucidum ;
- la dilatation modérée des ventricules latéraux [19] ;
- l'ascension ou allongement du V3 [9,19] ;
- l'écartement des cornes frontales sur les coupes coronales avec une inversion d'orientation entraînant un aspect en « cornes de taureau » [20] ;
- l'extension vers la ligne médiane des cornes occipitales [21], avec une possible dilatation entraînant un aspect de colpocéphalie [19, 20] ;
- l'absence de circonvolution péricalleuse et de gyrus cingulaire [19] ;

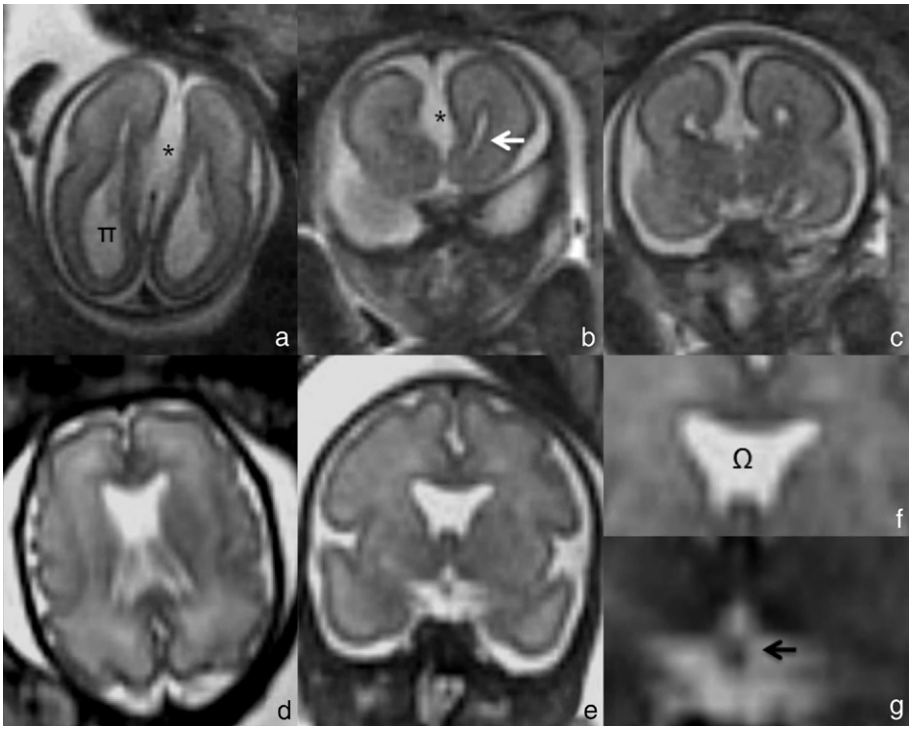


Fig. 3.3. – *Dysgénésie calleuse et dysplasie septo-optique.*
IRM fœtales réalisées à 24 SA (**a**, **b**, **c**) et 32 SA (**d**, **e**, **f**, **g**) en pondération T2 séquence SSFSE, dans le plan axial (**a**, **d**) et coronal (**b**, **c**, **e**, **f**, **g**). Sur les coupes **a**, **b** et **c**, on met en évidence une agénésie du corps calleux associant une absence de commissure interhémisphérique ainsi que des signes indirects comme l'élargissement de la scissure interhémisphérique (*), une inversion d'orientation des cornes frontales (*flèche blanche*) avec l'aspect dit « en corne de taureau » et enfin dilatation des carrefours ventriculaires postérieurs (π). Sur les coupes **d**, **e**, **f** et **g**, on objective une absence de septum pellucidum avec la communication des deux ventricules latéraux (Ω). S'y associe un aspect anormalement grêle du chiasma optique qui apparaît ponctiforme (*flèche noire*). Ces deux signes sont évocateurs d'une dysplasie septo-optique.

- le rapprochement de la ligne médiane des deux faces internes ventriculaires donnant un aspect de triple ligne médiane (signe échographique) ;
- l'élargissement de l'interface interhémisphérique avec possible kyste interhémisphérique associé [19, 22] ;
- la disposition radiaire des sillons médians sur une coupe sagittale ;
- la possible microcéphalie [19] ;
- l'hypoplasie cérébelleuse associée ou non à un élargissement de la grande citerne postérieure [19] ;
- l'interruption ou l'absence totale de l'artère péricalleuse (signe échographique).

Dysplasie septo-optique [23]

Il s'agit d'une malformation rare, difficile à mettre en évidence en échographie. Elle se caractérise par des défects variables des structures médianes du système nerveux central, comme le septum pellucidum, le chiasma et/ou les voies optiques. Le pronostic est relativement sombre même si la symptomatologie est variable, en associant des troubles visuels et un retard psychomoteur. Les causes sont multiples, liées à un défect vasculaire, à une origine génétique ou tératogène (acide valproïque).

Les signes directs sont :
- l'absence de septum pellucidum avec fusion des cornes frontales ;
- l'hypoplasie du chiasma optique (dans environ 50 % des cas).

Les signes indirects sont :
- la position anormalement basse du trigone ;
- l'élargissement de la citerne suprasellaire ;
- une ventriculomégalie.

Recherche de malformations associées :
- une agénésie du corps calleux ;
- une hypoplasie cérébelleuse et une dilatation ventriculaire pouvant faire évoquer le diagnostic de rhombencéphalosynapsis ;
- des troubles de la migration et organisation neuronale : schizencéphalie et hétérotopies [21].

Troubles de la prolifération, de la migration et de l'organisation du cortex (fig. 3.4)

Il existe schématiquement trois stades embryologiques dans la formation du cortex cérébral :
- de 7 à 16 SA : prolifération cellulaire de la zone germinative périventriculaire ;

TABLEAU 3-2

Anomalies les plus fréquentes des ACC non isolées.

Type d'anomalie associée à une ACC	*Détail des anomalies les plus fréquentes*	
Anomalies cérébrales	Dysplasie septo-optique Dilatation ventriculaire évolutive Hypoplasie du cervelet Hypoplasie vermienne Arnold-Chiari de type II Dandy-Walker Microcéphalie Anomalie de la gyration : lissencéphalie-pachygyrie-polymicrogyrie Kyste des plexus choroïdes Kyste interhémisphérique	
Anomalies de la face	Fentes labiales uni- ou bilatérales Hypotélorisme Micrognathie Dysmorphies diverses	
Autres malformations	Cœur	CIV Canal atrioventriculaire Sténose aortique
	Reins	Hydronéphrose Ectopie rénale
	Abdomen	Hernie diaphragmatique
	Squelette	Polydactylie
Anomalies caryotypiques	Trisomie 18 Trisomie 13 Trisomie 8 Trisomie 21 Triploïdie	

ACC : agénésie du corps calleux.

- de 12 à 24 SA : migration des cellules neuronales de la ligne germinative au cortex ;
- de 23 SA à la naissance : organisation des cellules au sein du cortex avec établissement des ramifications axonales et dendritiques.

De ces différents stades embryologiques découlent différentes pathologies [24], réparties de manière schématique dans le tableau 3.3. De manière globale, l'IRM apparaît plus performante que l'échographie [11] notamment grâce à la différenciation substance blanche-substance grise.

Pathologies de la prolifération

Hémimégalencéphalie

C'est une pathologie rare, secondaire à une anomalie de la prolifération neuronale et des cellules gliales. Elle consiste en une augmentation de volume et de taille de tout ou partie d'un hémisphère cérébral associant une prolifération anormale de parenchyme hamartomateux [24]. Il en résulte une désorganisation architecturale du cortex avec un aspect flou des couches cellulaires.

La symptomatologie clinique est assez constante avec un retard psychomoteur, un syndrome épileptique précoce et des signes de localisation neurologique comme une hémiplégie ou une hémiparésie.

L'IRM peut retrouver les signes suivants [24, 25] :

- un élargissement de l'hémisphère cérébral avec anomalie des gyrus et des sillons ;
- un épaississement du ruban cortical : pachygyrie [26] ;
- une délimitation imprécise entre le ruban cortical et la substance blanche [26] ;
- une anomalie de signal variable de la substance blanche ;
- de possibles hétérotopies ;
- des sillons peu marqués ;
- un élargissement du ventricule homolatéral, proportionnel au degré de la malformation cérébrale.

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- la polymicrogyrie, qui présente fréquemment une atteinte controlatérale [26] ;
- la dysplasie corticale focale ;
- les tumeurs dysembryoplasiques neuro-épithéliales ;
- les tumeurs gliales.

Mais, dans ces différentes pathologies, il n'existe pas de dilatation du ventricule homolatéral [26].

Dysplasie corticale focale de Taylor [27]

Il s'agit de la même entité que l'hémimégalencéphalie, avec des lésions plus limitées [26]. Elle correspond à une anomalie cortico-sous-corticale qui ne touche en général qu'un seul lobe.

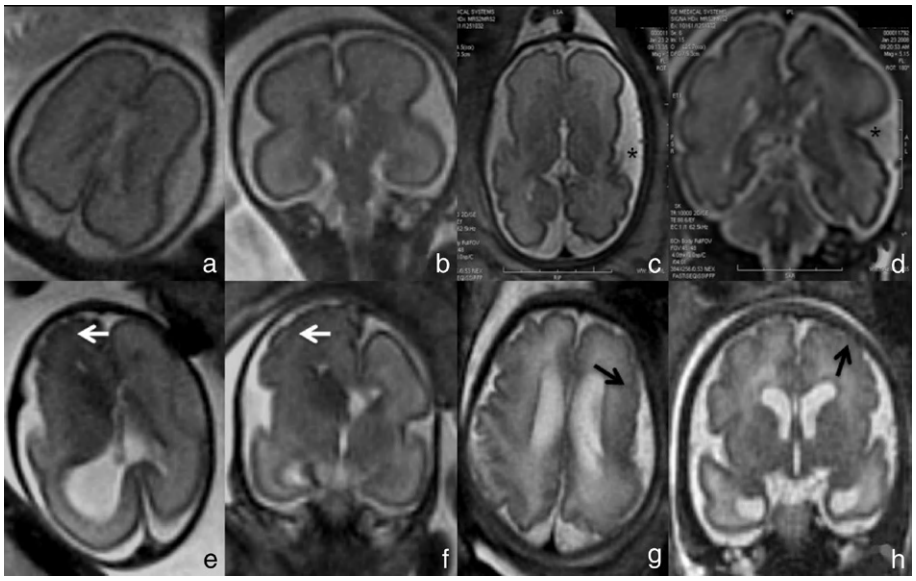


Fig. 3.4. – *Troubles de la gyration.*
IRM fœtales réalisées à 28 SA (**e**, **f**), 30 SA (**a**, **b**) et 32 SA (**c**, **d**, **g**, **h**) en pondération T2 séquence SSFSE, dans le plan axial (**a**, **c**, **e**, **g**) et coronal (**b**, **d**, **f**, **h**). Sur les coupes **a** et **b**, on met en évidence un retard de la gyration avec un aspect anormalement lisse du cortex à ce terme, associé à une microcéphalie. Sur les coupes **c** et **d**, on objective un défaut d'operculisation de la vallée sylvienne gauche (*). Asymétrie très nette des hémisphères cérébraux sur les coupes **e** et **f**, avec un aspect anormalement élargi de l'hémisphère droit et de façon homolatérale une ventriculomégalie. Cette anomalie s'associe à un très net défaut de migration neuronale se traduisant par une plage en hyposignal de la substance blanche et un aspect micropolygyrique en regard (*flèche blanche*). L'ensemble fait évoquer une hémi-mégalencéphalie. Sur les coupes **g** et **h**, on objective une anomalie de la gyration frontale gauche (*flèche noire*). En effet, les sillons sont peu marqués, anormalement nombreux au terme de 32 SA, en faveur donc d'un aspect micropolygyrique localisé. S'y associe une ventriculomégalie bilatérale.

TABLEAU 3-3

Pathologies de la prolifération, de la migration et de l'organisation neuronale en fonction de leur physiopathogénie.

Stade de survenue des anomalies	*Types de pathologie*
Prolifération neuronale	Lissencéphalie de type III Lissencéphalie de type IV Hémimégalencéphalie Sclérose tubéreuse de Bourneville Dysplasie corticale focale de Taylor
Migration neuronale	Lissencéphalie de type I ou agyrie-pachygyrie = migration arrêtée entre 12 et 16 SA Lissencéphalie de type II Hétérotopie de substance grise pouvant être diffuse ou focale
Organisation neuronale	Polymicrogyrie Schizencéphalie Lissencéphalie de type V

Elle se manifestera en postnatal par des crises d'épilepsies pouvant être partielles complexes ou généralisées.

À l'IRM, comme dans l'hémimégalencéphalie, on pourra mettre en évidence un épaississement et un bombement cortical localisé en isosignal au cortex avec un aspect estompé de la limite interne. Les sillons sont à ce niveau peu marqués.

Sclérose tubéreuse de Bourneville [28]

Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante à haute pénétrance ; néanmoins, 80 % des cas sont *de novo*. Elle atteint essentiellement la peau, le cœur et le système nerveux central. Elle associe à des degrés variables un retard mental et une épilepsie.

L'IRM permet la détection d'hamartomes sous-épendymaires et de tubers corticaux apparaissant en hypersignal T1 [18] et en hyposignal T2 [28] au sein de la substance blanche. Leur détection est possible à partir de 28 SA, même si leur visualisation peut être rendue difficile par les hypersignaux de la substance blanche périventriculaire et par le LCS (liquide cérébrospinal). Ils doivent être vus dans deux plans orthogonaux pour éliminer les artéfacts et donnent habituellement des déformations des parois ventriculaires [28].

Les deux principaux diagnostics différentiels à écarter au niveau cérébral sont : les hétérotopies et les hémorragies sous-épendymaires. Les hétérotopies apparaissent en isosignal T1 et T2 au cortex, alors que les hémorragies sous-épendymaires sont hyperintenses en T1 et hypointenses en T2.

Pathologies de la migration neuronale

La migration neuronale se produit entre la 12e et la 24e SA. Elle se produit en six vagues formant six couches différentes. Au cours de leur migration, les neurones vont se développer avec la production de leur axone, entraînant progressivement l'organisation de la substance blanche.

Ces pathologies sont essentiellement représentées par les *hétérotopies de la substance grise*.

Elles se définissent par la présence d'un nodule de substance grise en position anormale suite à un arrêt du processus de migration. Cette hétérotopie peut être focale ou globale. Elle peut également être sous-épendymaire ou en bande.

Le pronostic est variable, les hétérotopies sous-épendymaires pouvant être totalement asymptomatiques [18] ou responsables d'épilepsie, voire de retard intellectuel et d'atteinte neurologique sévère [29]. C'est une pathologie non accessible à l'échographie ; seule l'IRM peut en faire le diagnostic, avec cependant des cas indétectables lorsque les hétérotopies sont de très petite taille, voire microscopiques [9]. Le diagnostic est d'autant plus difficile que l'IRM est effectuée avant la 32e SA.

À l'IRM, les nodules de substance grise au sein de la substance blanche apparaissent en isosignal par rapport au ruban cortical et en relatif hyposignal T2. Ils peuvent donner un aspect de double cortex [18]. Ils doivent être différenciés des nodules hamartomateux sous-épendymaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville et de la matrice germinative.

Pathologies de l'organisation neuronale

Elles sont caractérisées par une anomalie de la gyration corticale avec un volume apparent normal de la substance grise sans arrêt de migration des neurones au niveau de la substance blanche ou au niveau des régions sous-épendymaires [16].

Polymicrogyrie [25]

Elle est caractérisée par des neurones rejoignant correctement le ruban cortical, mais présentant une anomalie dans leur distribution, entraînant la présence de circonvolutions de petite taille et augmentées en nombre [18, 21, 30]. Les circonvolutions atteintes peuvent être localisées ou s'étendre à une large partie d'un hémisphère cérébral, voire diffuses à l'ensemble de l'hémisphère. La polymicrogyrie touche préférentiellement la vallée sylvienne, en particulier sa partie postérieure. Cependant, tous les lobes peuvent être concernés.

En imagerie, le diagnostic repose sur l'analyse du ruban cortical qui peut être irrégulier, lisse, prendre l'aspect d'une pachygyrie ou encore être normal. Les anomalies sont souvent subtiles, pouvant ne pas être détectées à l'IRM. Il faut visualiser l'encéphale dans les trois plans de l'espace pour les mettre en évidence. Une IRM normale ne peut éliminer formellement le diagnostic.

Schizencéphalie

Elle est secondaire à un trouble de la migration et de l'organisation neuronale caractérisée par une fente bordée de substance grise dysplasique [25] allant d'un ventricule latéral au ruban cortical. Il en existe deux types. Le premier est dit « fermé », la fente n'est pas visualisée et les deux rubans corticaux se sont souvent accolés. Le second est dit « ouvert » avec une fente de LCS bordée de part et d'autre par deux rubans corticaux. Sa localisation préférentielle est sylvienne, en regard des circonvolutions pré- et post-centrales [21, 25].

La schizencéphalie peut être d'origine génétique (transmission autosomique dominante à pénétrance variable [30]), vasculaire (accident ischémique ou hémorragique au cours du 1er trimestre) ou virale (infection à cytomégalovirus [31]).

À l'échographie, le mode de révélation le plus fréquent est celui d'une ventriculomégalie le plus souvent unilatérale. Le diagnostic des formes ouvertes larges peut être effectué entre 33 et 38 SA. Cependant, ni le ruban cortical, ni les fentes de faible taille ne sont analysables.

En IRM, il est important d'avoir au minimum deux plans orthogonaux pour faire le diagnostic de schizencéphalie (elle ne peut être visualisée dans l'axe de la fente). Les bandes corticales apparaissent en hyposignal T2, iso-intense au ruban cortical. La fente apparaît, quand elle est présente, en hypersignal en pondération T2, en isosignal au LCS. Elle s'associe à une dilatation ventriculaire homolatérale à la fente (70 % des cas).

On recherchera les signes pouvant y être associés :

- l'absence de septum pellucidum dans 80 % des cas [25] ;
- une dysgénésie calleuse ;
- une hétérotopie ou dysplasie corticale, notamment sur l'hémisphère controlatéral et en regard de la fente [15] ;
- une anomalie de la fosse cérébrale postérieure.

Pathologies associant à des degrés divers des anomalies de la prolifération, de la migration et de l'organisation neuronale : les lissencéphalies [24, 25]

La lissencéphalie correspond à un aspect lisse du cerveau, témoignant de la pauvreté des gyrus et de la faible formation des sillons. Cette entité est subdivisée par Barkovich [25] en cinq types pouvant toucher à la fois la prolifération, la migration et l'organisation neuronale :

- la *lissencéphalie de type I* correspond à l'association d'une agyrie et d'une micropolygyrie se traduisant par

un défaut de développement des sillons et des circonvolutions ; cette pathologie se voit dans le syndrome de Miller-Diecker ;
- la *lissencéphalie de type II* associe à l'aspect pachygyrique un défaut de myélinisation de la substance blanche et est classiquement représentée par le syndrome de Walker-Warburg ;
- la *lissencéphalie de type III* ou microcephalia vera associe une microcéphalie, un cortex fin et des sillons peu marqués, alors que la *lissencéphalie de type IV* correspond seulement à une perte neuronale et donc une microcéphalie avec un ruban cortical fin mais présentant une gyration normale.
- enfin, la *lissencéphalie de type V* correspond à une dysplasie corticale diffuse avec un aspect lisse de l'encéphale à l'IRM.

Lésions infectieuses [32, 33] (fig. 3.5)

Les atteintes infectieuses au cours de la grossesse peuvent entraîner des lésions cérébrales, en particulier au cours du 3e trimestre, qui peuvent être sous-estimées à l'échographie. Les principales pathologies infectieuses retrouvées sont la toxoplasmose, la rubéole, le virus Herpès et le cytomégalovirus formant le complexe TORCH, mais également le virus varicelle-zona, le VIH ou des lésions bactériennes comme la syphilis.

Les lésions cérébrales peuvent atteindre la substance blanche et/ou la substance grise avec une expression variable si l'infection se produit tardivement ou non au cours de la grossesse.

L'IRM permet d'identifier des lésions, en particulier corticales, difficilement détectables à l'échographie. Toutefois, certaines lésions peuvent apparaître avec la maturation cérébrale : une IRM faite précocement peut donc les sous-estimer.

En imagerie, on recherche des anomalies de signal de la substance blanche sous forme de plage en hypersignal hétérogène en pondération T2. Les atteintes corticales ont un aspect de lissencéphalie si l'atteinte est précoce, avant 16 à 18 SA, de polymicrogyrie pour une atteinte entre 18 et 24 SA, alors que la gyration peut être normale pour une atteinte au cours du 3e trimestre.

Les autres signes également authentifiables à l'échographie sont une microcéphalie, une ventriculomégalie, des kystes périventriculaires ou des calcifications intraparenchymateuses (souvent mieux visibles en échographie).

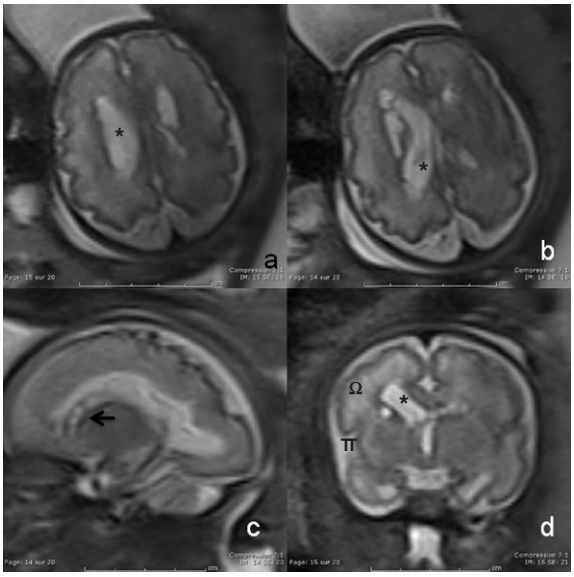


Fig. 3.5. – *Lésions infectieuses.*
IRM fœtale réalisée à 32 SA en pondération T2 séquence SSFSE, dans le plan axial (**a**, **b**), sagittal (**c**) et coronal (**d**), dans un contexte de ventriculomégalie unilatérale avec kystes périventriculaires. Ventriculomégalie droite (*) avec un ventricule présentant des parois épaisses irrégulières avec un aspect « carré » de la corne frontale. Présence de kystes périventriculaires de grande taille associés à des kystes sous-épendymaires (←), associés à un hypersignal de la substance blanche en regard (Ω), à un défaut d'operculisation de la vallée sylvienne (π) et un aspect micropolygyrique localisé (Ω). L'association de ces signes doit faire évoquer une étiologie infectieuse.

Processus expansifs intracrâniens sus-tentoriels (fig. 3.6)

Processus expansifs tissulaires

Les tumeurs cérébrales congénitales sont des pathologies rares. Le tératome est la lésion cérébrale la plus fréquente avec 75 % des cas [34], deux tiers se situant au niveau de l'étage sus-tentoriel [35]. Parmi les autres diagnostics de tumeur cérébrale, on retrouve les *papillomes des plexus choroïdes*, le *craniopharyngiome*, le *sarcome méningé*, le *lipome du corps calleux* et l'*oligodendrogliome* [35, 36].

En imagerie, les tumeurs fœtales intracrâniennes sont souvent associées à une hydrocéphalie, une macrocéphalie et un hydramnios. En ce qui concerne le tératome, il se traduit par des plages liquidiennes et charnues [36].

Le pronostic apparaît très défavorable, le décès survenant habituellement rapidement. Ce mauvais pronostic est lié à la croissance rapide de la tumeur et à la destruction du parenchyme cérébral avoisinant. L'excision chirurgicale se limite aux tératomes de petite taille [37] avec un risque de sévère déficit intellectuel.

L'échographie permet la détection précoce de ces tumeurs [35]. L'IRM apparaît comme un complément nécessaire permettant l'analyse du système nerveux central avec une étude dans les trois plans de l'espace et une meilleure délimitation de la lésion.

Processus expansifs kystiques

Les principaux processus kystiques intracrâniens sont les kystes du plexus choroïde, les kystes arachnoïdiens, les malformations artérioveineuses de la veine de Galien, les kystes porencéphaliques, les schizencéphalies « ouvertes » et les kystes interhémisphériques [29].

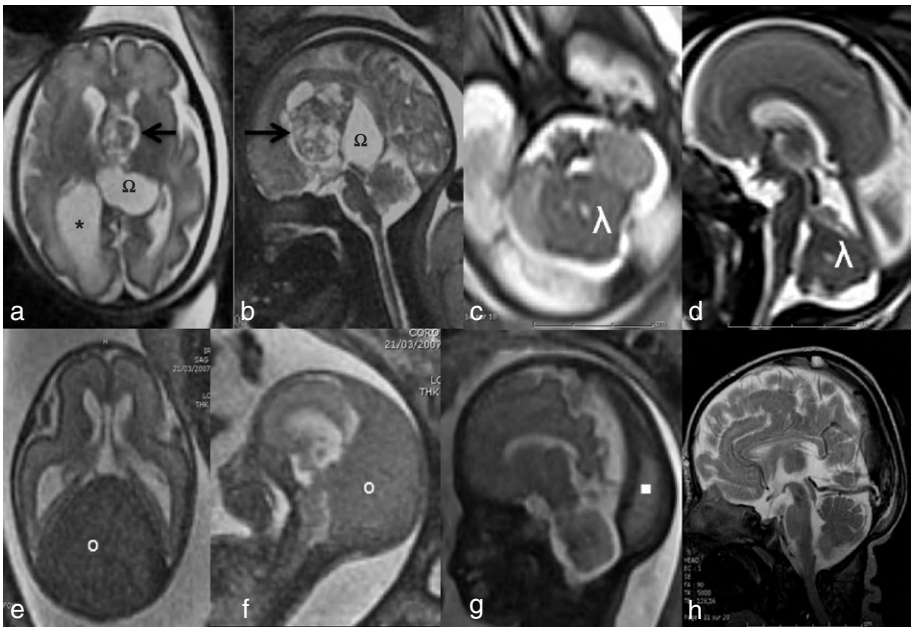


Fig. 3.6. – *Processus expansifs.*
IRM fœtale réalisée à 24 SA (**e**, **f**), 28 SA (**c**, **d**) et 32 SA (**a**, **b**, **g**) et en postnatal (**h**) en pondération T2 séquence SSFSE (**a**, **b**, **c**, **d**, **e**, **f**, **g**) et T2 FSE (**h**), dans le plan axial (**a**, **c**, **e**) et sagittal (**b**, **d**, **f**, **g**, **h**). Mise en évidence d'une lésion tumorale sus-tentorielle de composante mixte charnue se traduisant par un hyposignal T2 (*flèche*) et kystique en hypersignal T2 (Ω). Cette lésion se développe au sein du système ventriculaire, extraparenchymateuse, avec une dilatation ventriculaire associée (*). Cette lésion est fortement évocatrice d'un tératome, qui sera confirmé en postnatal, la grossesse n'ayant pas été interrompue. Sur les images **c** et **d**, on objective un autre cas de tératome, ici de la fosse cérébrale postérieure à composante essentiellement tissulaire (λ). Sur les images **e** à **h**, on met en évidence une plage en hyposignal T2 (o) intéressant à la fois l'étage sus- et sous-tentoriel, refoulant le vermis, mais également les structures cérébrales de l'étage sus-tentoriel, en faveur d'une anomalie extracérébrale. Cette lésion suit le trajet du système veineux et l'hyposignal à 24 SA traduit une structure vasculaire circulante (**e**, **f**). Cette anomalie est fortement évocatrice d'une malformation du sinus dural, anomalie qui apparaît de bon pronostic quand il existe une thrombose spontanée. Cette thrombose se traduit par un hypersignal T2 au sein de la masse circulante (■) avec régression complète à l'examen postnatal (**h**).

Kystes arachnoïdiens

Il s'agit d'une cavité liquidienne provenant d'une anomalie de développement de la membrane arachnoïdienne. Le diagnostic échographique des kystes arachnoïdiens est simple. Mais l'IRM précise leur topographie et les distingue d'une ventriculomégalie ou d'une cavité porencéphalique [9]. Elle permet également d'évaluer le retentissement sur le parenchyme. Même les kystes volumineux sont de bon pronostic. Ils ont habituellement une topographie périphérique.

Malformation anévrismale de la veine de Galien

Les malformations artérioveineuses (MAV) sont dominées chez le fœtus par la malformation anévrismale de la veine de Galien (MAVG) qui représente 92 % des MAV anténatales rapportées dans la littérature. Les autres malformations sont des *malformations du sinus dural*, les *MAV piales* étant exceptionnelles [29].

La MAVG correspond à la dilatation de la veine médiane du prosencéphale, précurseur embryologique de la veine de Galien ; cette dilatation est alors associée soit à des fistules artérioveineuses dans la paroi de la veine (type mural), soit à de nombreux shunts communiquant avec la partie antérieure de cette veine. Facilement dépistée en échographie, le but de l'IRMf est de rechercher des lésions cérébrales (lésions ischémohémorragiques [38], retard de développement du corps calleux [39]) compromettant l'avenir neurologique de l'enfant. En l'absence de traitement, le taux de mortalité atteint 90 %, l'évolution immédiate postnatale étant conditionnée par la survenue d'une défaillance cardiaque [40].

Malformations de la fosse cérébrale postérieure (fig. 3.7)

L'analyse de la fosse cérébrale postérieure repose sur un certain nombre de critères [20] :

- la taille de la fosse postérieure : grande, normale, petite ;
- la position de la tente du cervelet ;
- l'aspect du cervelet : vermis avec trois feuillets, présence des hémisphères et des amygdales cérébelleuses ;

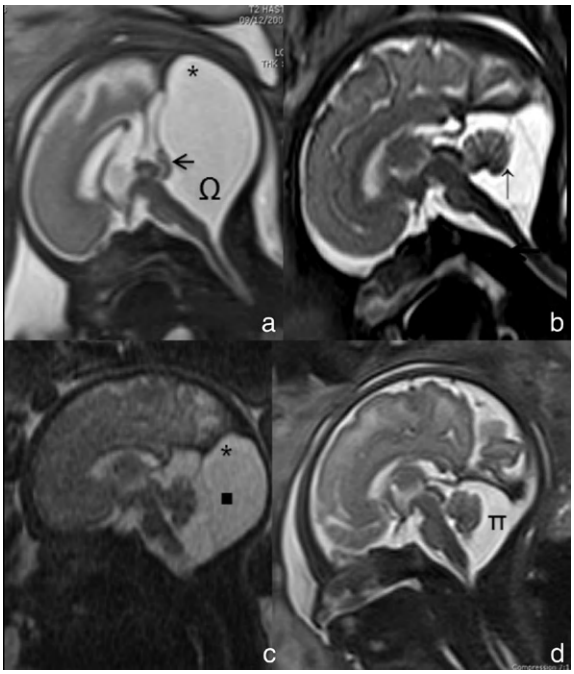


Fig. 3.7. – *Lésions kystiques de la fosse postérieure.* IRM fœtale réalisée à 25 SA (**a**) et 32 SA (**b**, **c**, **d**) en pondération T2 séquence HASTE, dans le plan sagittal. **a**. Syndrome de Dandy-Walker avec une dilatation kystique du V4 (Ω), une dysgénésie vermienne quasi complète (←), une fosse postérieure élargie et une implantation haute de la tente du cervelet (*). **b**. Kyste de la poche de Blake avec une dilatation kystique du V4 entraînant une rotation postérieure du vermis qui reste complet (↑) et une implantation normale de la tente du cervelet. **c**. Kyste arachnoïdien de la fosse postérieure se traduisant par une importante formation kystique (■) refoulant, vers le haut, la tente du cervelet (*), mais avec un vermis respecté en place et sans dilatation ventriculaire, en particulier du V4. **d**. Méga-grande citerne de la base avec une citerne bulbo-cérébelleuse (π) mesurant plus de 10 mm dans son diamètre antéro-postérieur, alors que les autres structures de la fosse cérébrale postérieure sont normales.

- la morphologie du tronc cérébral et en particulier les courbures du pont [41] ;
- la taille, la place et la morphologie du V4 ; est-il ouvert ou fermé ? [41] ;
- le volume des espaces sous-arachnoïdiens et des citernes.

Les principales anomalies de la fosse cérébrale postérieure sont représentées par les petites fosses cérébrales postérieures dans le cadre de la malformation d'Arnold-Chiari de type II associée à un défaut de fermeture du tube neural, par les anomalies congénitales kystiques de la fosse cérébrale postérieure et par un groupe hétérogène d'anomalies exceptionnelles, comme le rhombencéphalosynapsis, les lésions tumorales ou les malformations vasculaires.

L'échographie est l'examen de première intention et permet de dépister les malformations de la fosse cérébrale postérieure [41], notamment le kyste de la fosse cérébrale postérieure, mais ces anomalies sont mieux visualisées par IRMf [20].

En pratique, l'IRM sera indiquée devant une malformation liquidienne de la fosse cérébrale postérieure, examen à réaliser idéalement aux alentours de la 30e–32e SA.

Anomalies congénitales kystiques de la fosse cérébrale postérieure

Malformation de Dandy-Walker

Elle est caractérisée par une aplasie du vermis cérébelleux et une dilatation kystique de la fosse cérébrale postérieure. Elle peut s'accompagner d'une hydrocéphalie obstructive [42]. La sévérité de la malformation est liée au degré de l'hypoplasie vermienne.

Même si le syndrome est isolé, l'évolution sera anormale dans 50 % des cas avec essentiellement un retard mental. La malformation de Dandy-Walker apparaît de très mauvais pronostic si elle s'associe à des malformations cérébrales, faciales, viscérales ou osseuses. Ses causes sont multiples [21] : chromosomiques (trisomies 13 et 18), géniques (syndrome d'Aicardi, syndrome de Walker-Warburg, etc.), tératogènes (anti-vitamine K, alcool, diabète maternel) ou infectieuses.

En IRM, cette malformation est évoquée devant un certain nombre de critères avec des signes directs et indirects [24,41] :

- signes directs :
  - présence d'une agénésie vermienne complète ou partielle [18],
  - communication entre le V4 et la citerne de la base, avec dilatation kystique du V4 [18, 21],
  - hypoplasie des lobes cérébelleux [21] ;
- signes indirects :
  - hydrocéphalie dans 75 à 80 % des cas,
  - surélévation de la tente entraînant un élargissement de la fosse cérébrale postérieure [18],
  - recherche de malformations associées [18, 21, 41] : agénésie du corps calleux, agénésie septale, troubles de la migration (hétérotopie, schizencéphalie), atteintes rénales, atteintes cardiaques, malformations faciales ou osseuses.

Agénésies et hypoplasies cérébelleuses

À distinguer de la malformation de Dandy-Walker, car la fosse cérébrale postérieure n'est pas augmentée de volume et la tente du cervelet est en place.

- ***Hypoplasie ponto-néocérébelleuse*** : en imagerie, on visualise des hémisphères cérébelleux de petite taille avec un aspect en « galette », un vermis de petite taille et l'absence de courbure du pont. Le pronostic de cette pathologie est sombre. L'absence de courbure du pont peut également être en rapport avec des séquelles ischémiques prénatales.

- ***Hypoplasie pontocérébelleuse*** : dans ce cas les hémisphères cérébelleux ne sont pas ou peu touchés. Elles sont d'origines diverses et notamment vasculaires, dégénératives ou chromosomiques. Elles sont de mauvais pronostic.

Mégagrande citerne, kyste de la poche de Blake et kystes arachnoïdiens

Kystes arachnoïdien et de la poche de Blake

Le kyste arachnoïdien correspond à une poche liquidienne non communicante avec les espaces sous-arachnoïdiens. Il faut rechercher un effet de masse sur l'aqueduc de Sylvius et la grande citerne pouvant entraîner une gêne à l'écoulement du LCS.

En IRM, il s'agit d'un kyste de la fosse postérieure (donc en hyposignal en pondération T1 et en hypersignal franc en pondération T2), central, non communicant, avec une morphologie normale du V4 et du cervelet. Plus rarement, il peut être latéralisé, pouvant provoquer une légère asymétrie des hémisphères cérébelleux. Le kyste arachnoïdien de la fosse postérieure apparaît de bon pronostic [22].

En cas de kyste de la poche de Blake, le vermis peut présenter une luxation postérieure et donc faire suspecter à tort une dysgénésie vermienne.

Mégagrande citerne [21]

Elle se définit en prénatal par une citerne bulbocérébelleuse mesurant plus de 10 mm dans son diamètre antéropostérieur, alors que les autres structures de la fosse cérébrale postérieure sont normales. Il convient d'éliminer une atrophie cérébelleuse ou une dysgénésie vermienne. La mégagrande citerne isolée est de bon pronostic. Il faut cependant faire un bilan comprenant la recherche de signes échographiques en faveur d'une infection fœtale et de malformations évocatrices de trisomie 18. Il sera également fait une sérologie du cytomégalovirus, une enquête familiale et une IRM fœtale.

Rhombencéphalosynapsis [25]

Cette pathologie se caractérise par une fusion des hémisphères cérébelleux et une agénésie vermienne. Sa symptomatologie clinique est variable.

Cette anomalie peut s'accompagner :

- d'une fusion des noyaux dentelés cérébelleux ;
- d'une fusion des pédoncules cérébelleux supérieurs ;
- d'une fusion des noyaux thalamiques ;
- de l'absence de septum pellucidum ;
- d'une hydrocéphalie.

En imagerie, on recherchera bien sûr la fusion des hémisphères cérébelleux avec l'agénésie ou l'hypoplasie vermienne, l'absence de septum pellucidum et la ventriculomégalie.

Dilatation ventriculaire (fig. 3.8)

La dilatation ventriculaire ou ventriculomégalie constitue l'anomalie cérébrale la plus fréquemment observée en échographie. Le diagnostic des ventriculomégalies reste échographique ; cependant, cette pathologie est devenue l'une des principales indications de l'IRM anténatale pour éliminer des lésions associées. L'IRMf est effectuée vers 32 SA pour ne pas méconnaître des anomalies cérébrales visibles seulement tardivement [43]. L'IRMf constitue donc un examen décisionnel important dans une discussion multidisciplinaire avant une éventuelle décision d'interruption médicale de grossesse [11].

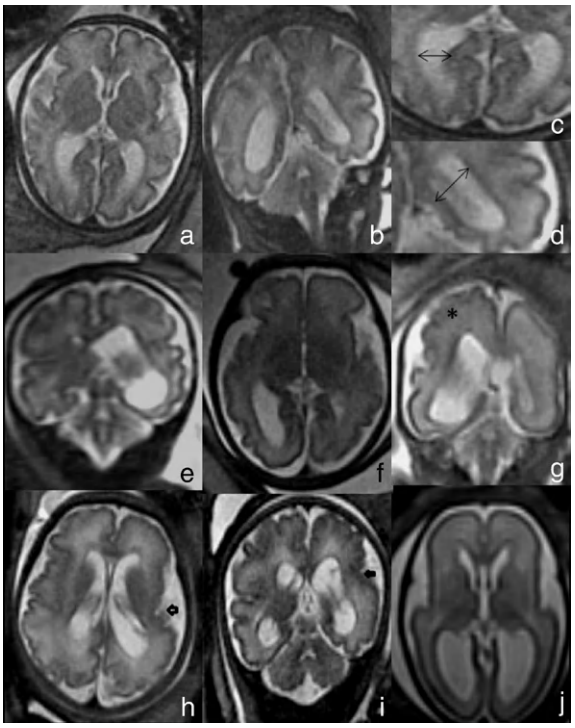


Fig. 3.8. – *Ventriculomégalie.*
IRM fœtales réalisées avec des séquences SSFSE pondération T2 dans le plan axial (**a**, **c**, **f**, **h**, **j**) et dans le plan coronal (**b**, **d**, **e**, **g**, **i**), à l'âge de 23 SA (j), 28 SA (**g**) et 32 SA (**a**, **b**, **c**, **d**, **e**, **f**, **h**, **i**). Les ventriculomégalies non obstructives intéressent essentiellement les carrefours ventriculaires postérieurs comme visible sur l'image **a**. Leur mesure peut se faire dans le plan axial pour se référer aux mesures échographiques (*flèche noire*, image **c**) ou dans le plan coronal comme indiqué image **d**. Ces ventriculomégalies sont le plus souvent modérées, entre 10 et 15 mm, symétriques et isolées (**a**, **b**). Elles peuvent être unilatérales ou asymetriques (**e**, **f**). Elles peuvent toutefois être associées à d'autres malformations comme une dysplasie corticale focale (**h**, **j**, *flèche*) ou être le témoin de malformations majeures telles qu'une hémimégalencéphalie (**g**) se traduisant par un hémisphère anormalement élargi associé à une anomalie de la gyration (*). Enfin, les ventriculomégalies supérieures à 15 mm et évolutives sont également de mauvais pronostic (**j**).

La mesure s'effectue dans le plan transverse sur une coupe coronale passant par les carrefours ventriculaires ou sur une coupe transverse passant au-dessus du plan des thalamus en plaçant la mesure perpendiculairement à l'axe du ventricule [43]. On considère comme pathologique un diamètre supérieur à 10 mm à partir de 25 SA. Elle est considérée comme mineure entre 10 et 12 mm, modérée entre 12 et 15 mm et sévère si supérieure à 15 mm.

L'exploration IRM permet la recherche de pathologies associées :

- agénésie du corps calleux, la plus fréquente ;
- holoprosencéphalie lobaire ;
- anomalie de la gyration ;
- lésions ischémiques ou hémorragiques ;
- spina bifida ;
- syndrome de Dandy-Walker ;
- sténose de l'aqueduc de Sylvius.

Les ventriculomégalies sont de mauvais pronostic en cas de pathologies associées, si elles sont précoces, importantes ou évolutives, ou avec diminution du diamètre biparietal. Les ventriculomégalies d'apparition tardive sont également de moins bon pronostic [44] avec possible retard psychomoteur. Si la ventriculomégalie apparaît isolée, la grossesse peut être poursuivie. De la même façon, les ventriculomégalies unilatérales seraient de meilleur pronostic [45, 46] et seraient liées à un certain degré d'asymétrie physiologique de la taille des ventricules.

Lésions ischémiques et hémorragiques (fig. 3.9)

La fréquence des lésions ischémiques et hémorragiques chez le fœtus n'est pas bien définie. Elles sont de pronostic variable en fonction essentiellement de l'âge de la grossesse, de leur étendue et de leur type. L'échographie et l'IRM ont permis de détecter ce type de pathologie *in utero*. L'IRM est plus sensible [18], permettant une meilleure visibilité des atteintes parenchymateuses (meilleur contraste tissulaire) avec la possibilité de différencier par rapport à l'échographie les lésions hémorragiques des lésions ischémiques.

Lésions ischémiques [18, 47]

Le type de lésion engendrée dépend de l'évolution et donc de la maturation cérébrale. Au cours du 2e trimestre, la destruction du parenchyme entraîne un phénomène de cavitation pouvant se traduire par :

- une **porencéphalie** correspondant à une plage liquidienne de même signal que le LCS qui communique avec les ventricules ;
- des **kystes porencéphaliques** résultant d'une destruction locale de parenchyme. Ces kystes n'apparaissent pas communicants avec les cavités ventriculaires ni avec les espaces sous-arachnoïdiens. Ils ont un signal identique au LCS et apparaissent souvent asymétriques ou unilatéraux [20] ;

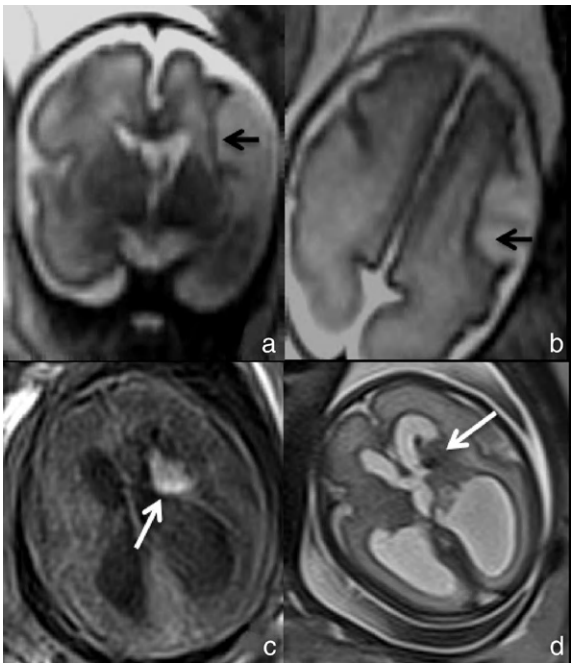


Fig. 3.9. – *Accident vasculaire cérébral et hémorragie.* IRM fœtale réalisée à 30 SA (**a**, **b**) et 28 SA (**c**, **d**), en pondération T1 écho de gradient axial (**c**) et T2 séquence SSFSE, dans le plan axial (**b**, **d**) et coronal (**a**). On met en évidence un défect cortical marqué (**a**, **b**) au niveau de la région fronto-pariétale gauche (*flèche noire*) avec en regard un élargissement des espaces péricérébraux et du ventricule latéral gauche traduisant une perte de substances grise et blanche en faveur d'un accident vasculaire cérébral sylvien. Sur les coupes c et d, on objective en pondération T1 (**c**) un hypersignal (*flèche blanche*) et un hyposignal T2 (**d**) intéressant la corne frontale du ventricule latéral gauche, avec une extension intraparenchymateuse faisant une hémorragie intraventriculaire de stade 4, mais très localisée.

- une **hydranencéphalie** : une grande partie du tissu cérébral est détruite avec la présence de deux sacs contenant du LCS. Seules les amygdales cérébelleuses et les reliquats des lobes temporaux et occipitaux sont retrouvés ;
- des **kystes de leucomalacie**.

Les lésions ischémiques respectent les territoires artériels. Elles apparaissent en hyposignal en pondération T1, et en hypersignal en pondération T2. Les kystes arachnoïdiens et les tumeurs kystiques peuvent simuler des lésions ischémiques.

Les lésions incriminées dans les atrophies cérébrales peuvent être détectées en prénatal par une microcéphalie, un élargissement ventriculaire, un aspect irrégulier des bords externes des ventricules latéraux, un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens et une atrophie du corps calleux résultant d'une dégénérescence des fibres transcalleuses [47], alors que les petites lésions entraînent juste un élargissement ventriculaire.

Lésions hémorragiques

Plusieurs localisations peuvent être mises en évidence : intraventriculaires, parenchymateuses, sous-épendymaires, au niveau des espaces sous-duraux et sous-arachnoïdiens. Toutefois, elles prédominent au niveau de la zone germinative sous-épendymaire. En cas d'hémorragie ventriculaire, on recherchera une dilatation ventriculaire secondaire, même tardive.

Les lésions hémorragiques apparaissent en hypersignal en pondération T1 et signal variable en T2. Le diagnostic différentiel est essentiellement la sclérose tubéreuse de Bourneville avec les hamartomes sous-épendymaires apparaissant en hypersignal T1 et simulant ainsi une hémorragie. Il faut également savoir qu'avant 28 SA, on retrouve un hypersignal physiologique périventriculaire en pondération T1 correspondant à la maturation germinative [9].

IRMf thoracique

L'imagerie fœtale repose dans la plupart des cas sur l'échographie.

Le développement de l'IRM fœtale est en constante progression depuis plusieurs années. Elle s'est imposée comme technique complémentaire dans l'exploration du système nerveux fœtal. Plus récemment, elle s'est développée dans l'étude de la pathologie thoracique et abdominale.

IRM thoracique fœtale [48–52]

Le poumon normal est en hypersignal T2 (fig. 3.10) et hyposignal T1. La vascularisation pulmonaire est visible en hyposignal T2 single shot. La trachée et la bifurcation trachéale, remplies de liquide amniotique, sont toujours visualisées en hypersignal T2. Le thymus est en isosignal T1 et T2. Le cœur est globalement en hyposignal T2, ne permettant pas une analyse des cavités cardiaques. L'aorte, les veines pulmonaires et la veine cave sont en hyposignal T2 single shot.

Hernies diaphragmatiques congénitales [53–55]

Le diagnostic de hernie diaphragmatique congénitale est classiquement porté en échographie ; l'IRM est proposée à visée diagnostique et pronostique ; elle sera réalisée vers 30 SA.

L'IRM permet d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic dans les cas difficiles, et de préciser le contenu herniaire (fig. 3.11), son volume, d'objectiver l'existence d'un défect diaphragmatique et sa taille ; on différencie ainsi une hernie d'une éventration dont le pronostic est différent.

Les séquences pondérées T2 permettent de mieux visualiser l'estomac et l'intestin grêle qui sont de contenu liquidien, en hypersignal T2. Le côlon est mieux visualisé sur les séquences T1 : contenant du méconium, il apparaît en hypersignal.

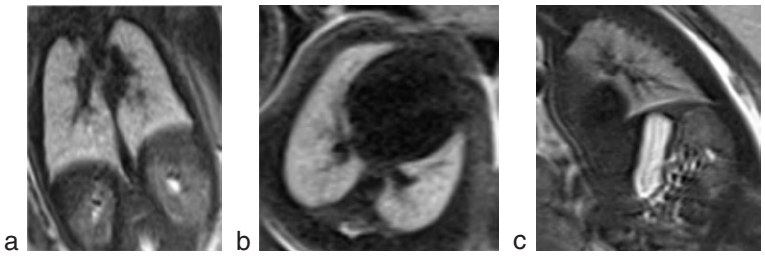


Fig. 3.10. – *Poumon normal en hypersignal T2, fœtus de 32 SA.*
(a) Coupe frontale ; **(b)** coupe axiale ; **(c)** coupe sagittale. Vaisseaux pulmonaires et cavités cardiaques en hyposignal.

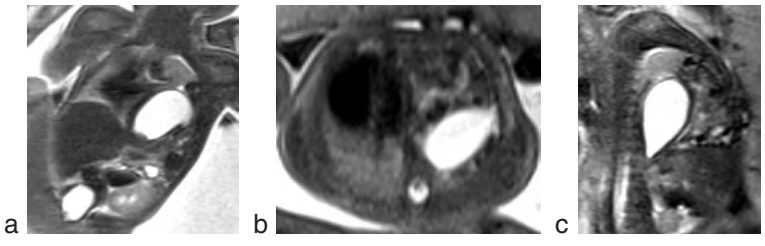


Fig. 3.11. – *Hernie diaphragmatique gauche chez un fœtus de 32 SA.*
(a) Coupe frontale ; **(b)** coupe axiale ; **(c)** coupe sagittale. L'estomac, l'intestin grêle et le côlon sont en position intrathoracique à gauche.

L'IRM est une aide précieuse pour déterminer la position du foie dans les hernies diaphragmatiques congénitales, et son extension intrathoracique est précisée sur des coupes frontales. Le foie apparaît en hyposignal en pondération T2 et en hypersignal en pondération T1.

L'IRM permet également de mesurer le volume pulmonaire [53] qui seraient un facteur prédictif de l'hypoplasie pulmonaire [54, 55]. L'étude du volume pulmonaire est réalisée sur des coupes axiales jointives, par planimétrie manuelle, excluant de la surface pulmonaire les structures vasculaires hilaires. Elle rend aussi possible une étude du signal pulmonaire pour évaluer la maturation pulmonaire, dont l'intérêt est en cours d'évaluation [52].

Malformations pulmonaires [50, 51, 56]

Malformation adénomatoïde kystique pulmonaire (fig. 3.12)

La malformation adénomatoïde kystique pulmonaire (MAKP) est l'anomalie pulmonaire la plus fréquente. Elle est caractérisée par du tissu pulmonaire anormal, dysplasique et immature.

La découverte de cette anomalie sporadique est en générale fortuite au cours de l'examen systématique du 2e trimestre.

L'atteinte est en générale unilatérale, touchant le plus souvent un lobe, mais il existe des formes bilobaire et même bilatérales. Les critères pronostiques sont représentés par le volume des lésions, les formes bilatérales, l'existence d'une déviation médiastinale, avec un risque de détresse respiratoire à la naissance, et la présence d'une anasarque avec risque de décès *in utero*. Le risque d'hypoplasie pulmonaire dans les MAKP est rare en dehors des formes bilatérales et en l'absence de complications et de malformations associées, malgré des lésions de grande taille observées au cours du 2e trimestre.

Le diagnostic de MAKP repose sur la mise en évidence d'images kystiques au sein d'un territoire pulmonaire et l'absence de vascularisation normale au sein de la lésion. L'IRM va préciser la topographie et l'extension lésionnelle ; elle serait supérieure à l'échographie pour mettre en évidence les lobes pulmonaires atteints et respectés. Le signal des lésions varie selon leurs composantes kystique ou tissulaire, en hypersignal T2 pour le type I, de signal intermédiaire pour le type III.

L'IRM permet de rechercher des lésions associées.

Un scanner pulmonaire volumique avec des reconstructions multiplanaires (fig. 3.13) est réalisé lors du bilan postnatal, généralement vers le 3e mois de vie.

Il existe une bonne corrélation anatomique avec l'IRM fœtale.

Séquestrations bronchopulmonaires (fig. 3.14)

Elles correspondent à du tissu pulmonaire non fonctionnel ayant perdu ses connexions vasculaires et bronchiques ; leur vascularisation artérielle est de type systémique au niveau de l'aorte ou de l'une de ses branches.

Dans les séquestrations intralobaires (75 %), le retour veineux se fait dans le système pulmonaire, alors que dans les formes extralobaires (25 %), il se fait au niveau du système azygo-cave.

Les malformations siègent presque exclusivement au niveau des lobes inférieurs, préférentiellement le lobe

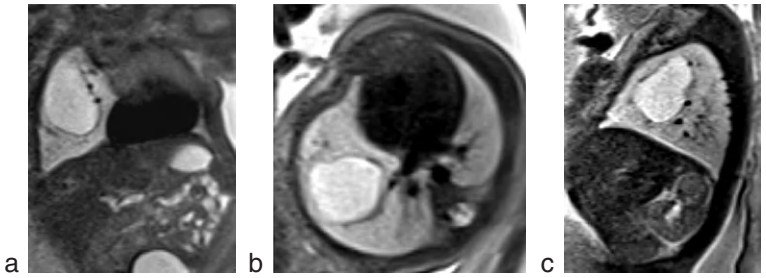


Fig. 3.12. – *Volumineuse lésion kystique du poumon droit chez un fœtus de 32 SA. MAKP du lobe supérieur droit.*



Fig. 3.13. – *Scanner volumique chez le même nourrisson âgé de 3 mois, avec reconstruction multiplanaire. Lésion kystique du lobe supérieur droit, bonne corrélation avec l'IRMf.*

inférieur gauche ; les formes extralobaires peuvent être sous-diaphragmatiques.

Le diagnostic de séquestration repose sur la mise en évidence d'anomalies de signal des lobes inférieurs associés à un pédicule vasculaire anormal naissant de l'aorte ou de l'une de ses branches. L'IRM n'est actuellement pas plus sensible que l'échographie Doppler pour visualiser le vaisseau anormal. Cependant, elle permettrait une meilleure précision de la localisation et de l'extension. En fonction de la taille des lésions et de l'âge gestationnel, certains petits vaisseaux peuvent échapper au diagnostic.

Le bilan postnatal sera réalisé par un angioscanner volumique (fig. 3.15), avec des reconstructions multiplanaires et MIP (projections des points d'intensité maximale) pour identifier les vaisseaux.

Kystes bronchogéniques

Ils peuvent être médiastinaux, de siège paratrachéal, sous-carinaire ou hilaire ; ils sont plus rarement parenchymateux.

Les diagnostics différentiels sont les autres lésions kystiques, les duplications kystiques de l'œsophage et les kystes neuroentériques.

L'IRM va préciser la topographie du kyste, préciser son caractère unique et rechercher un emphysème fœtal dans les localisations sous-carinaires ou hilaires.

Autres malformations pulmonaires

L'emphysème pulmonaire et l'atrésie bronchique sont plus rares ; les agénésies et les aplasies pulmonaires sont, quant à elles, exceptionnelles.

L'indication de l'IRM sera discutée au cas par cas, pour préciser la topographie lésionnelle, rechercher une compression des lobes adjacents ou une compression bronchique extrinsèque (masse, anomalie vasculaire). Dans les agénésies pulmonaires, l'IRM permettra de calculer le volume pulmonaire et d'étudier le signal du poumon.

IRM fœtale abdominale [57–67]

L'aspect du tube digestif fœtal en IRM est assez caractéristique (fig. 3.16)

Le méconium, riche en glycoprotéines, est en hypersignal T1, visible dans le rectum et le sigmoïde dès 23 SA et dans le côlon droit vers 32 SA, contrastant avec

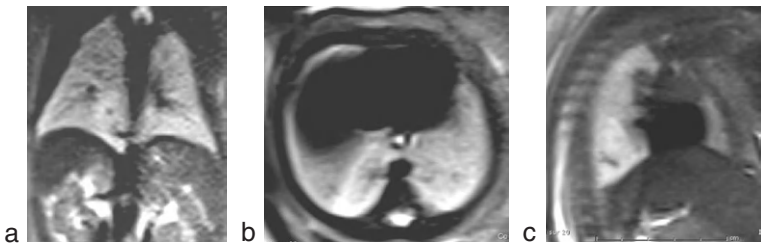


Fig. 3.14. – *Séquestration pulmonaire du lobe inférieur droit, lésion en hypersignal au niveau de la base pulmonaire droite. Vaisseaux systémiques en hyposignal à point de départ de l'aorte descendante.*



Fig. 3.15. – *Angioscanner postnatal chez le même nourrisson âgé de 3 mois, avec reconstruction MIP.*
(**a**, **b**) Vaisseaux systémiques dans l'aorte descendante ; (**c**) retour veineux pulmonaire.

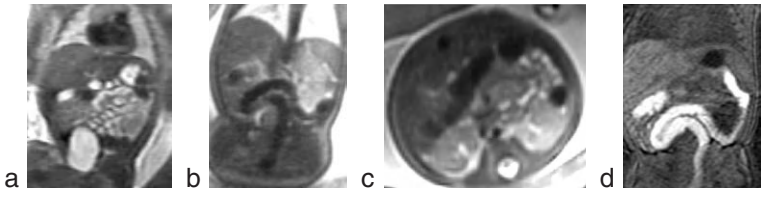


Fig. 3.16. – *IRM fœtale abdominale normale chez un fœtus de 32 SA.*
(**a**, **b**) Coupe frontale T2 ; (**c**) coupe axiale T2 ; (**d**) coupe frontale T1. (**a**, **b**) L'estomac et l'intestin grêle sont en hypersignal T2 ; le côlon est en hyposignal T2 ; (**d**) le côlon est en hypersignal T1 (méconium), le grêle en hyposignal T1.

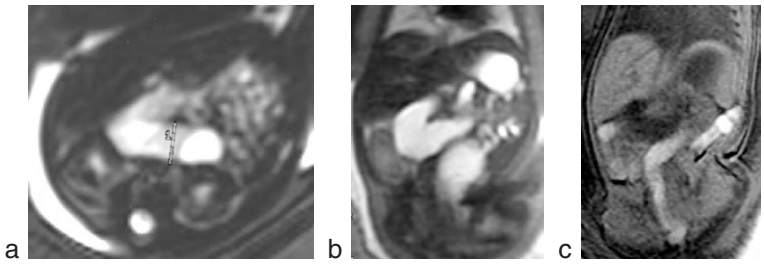


Fig. 3.17. – *Dilatation duodénale chez un fœtus de 32 SA.*
(**a, b**) Coupe axiale et frontale T2 ; (**c**) frontale T1. (**a, b**) Duodénum dilaté en hypersignal T2, anses grêles normales en hypersignal T2 ; (**c**) côlon en place en hypersignal T1.



Fig. 3.18. – *Transit œso-gastro-duodénal postnatal chez le même nouveau-né (fig. 3.17) : opacification d'un duodénum dilaté, obstruction incomplète avec opacification du grêle. Chirurgie : sténose duodénale incomplète par diaphragme incomplet.*

l'hyposignal T1 du grêle. En pondération T2, l'estomac et le grêle proximal de contenu liquidien sont en hypersignal dès 27–28 SA.

Idéalement, une IRM fœtale pour analyser une pathologie digestive doit être réalisée après 32 SA. L'aspect (diamètre et contenu) des anses grêles et du côlon varie avec le terme. L'IRM digestive permet une analyse plus facile des différentes structures digestives, avec l'obtention de coupes coronales et sagittales très informatives.

En cas de suspicion d'obstruction digestive en échographie, l'IRM (fig. 3.17 et 3.18) pourra aider à localiser le niveau de l'obstruction et préciser son caractère complet ou incomplet. Il faut rechercher une éventuelle anomalie du situs, analyser le signal du grêle proximal et distal en T2 et en T1, et analyser le cadre colique et le rectosigmoïde. La présence d'un microcôlon est en faveur d'un obstacle du grêle.

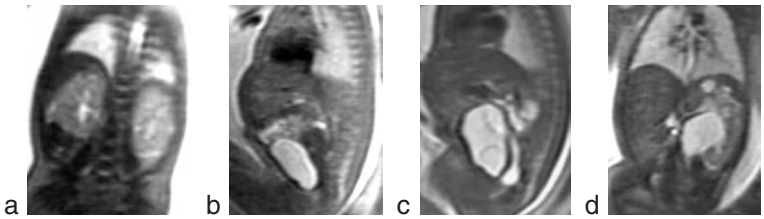


Fig. 3.19. – *IRM abdominale fœtale en pondération T2.*
(**a**) Coupe frontale sur les reins, signal normal en pondération T2, différenciation corticomédullaire visible ; (**b**) coupe sagittale sur la vessie ; la vessie en réplétion a un signal liquidien en hypersignal T2 ; (**c**) coupe sagittale sur la vessie ; dilatation urétérale visible en hypersignal T2 ; (**d**) coupe frontale sur un rein gauche unique : dilatation pyélique gauche, pas de dilatation de l'uretère gauche.

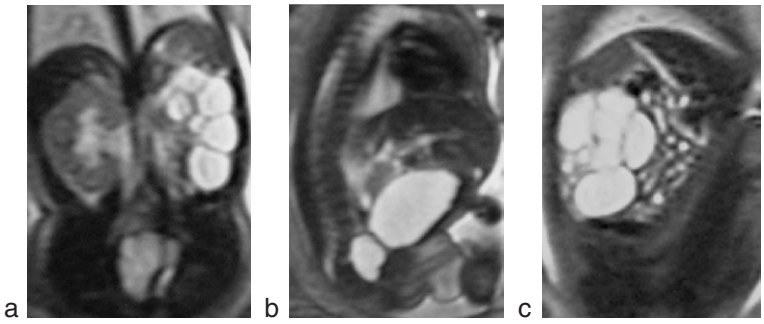


Fig. 3.20. – *Dysplasie rénale multikystique (DRMK) du rein gauche.*
(**a**) Coupe frontale T2 ; (**b, c**) coupes sagittales T2. DRMK gauche avec abouchement ectopique dans une vésicule séminale dilatée en hypersignal T2, sous-vésicale.

Étude des reins et des voies urinaires [63–66]

Elle sera réalisée par des coupes dans les trois plans de l'espace principalement en pondération T2 (fig. 3.19). La différenciation corticomédullaire des reins est bien visible en T2 durant le 3e trimestre. Les voies urinaires de contenu liquidien sont en hypersignal T2 et en hyposignal sur les pondérations T1.

Le diagnostic des uropathies malformatives repose sur l'échographie ; elle est performante dans la grande majorité des anomalies urinaires. Elle peut être prise à défaut dans certains cas d'obésité importante, d'oligoamnios ou d'anamnios.

Dans le cas d'uropathies malformatives complexes et bilatérales (fig. 3.20 à 3.23), l'IRM pourra apporter un complément d'information pour affiner le diagnostic. Elle sera intéressante dans le cadre d'association malformative complexe (syndrome mégavessie-microcôlon, cloaque, sinus urogénital).

L'IRM fœtale sera toujours corrélée au bilan postnatal qui comportera une échographie, une cystographie et une uro-IRM (voir fig. 3.21 et 3.23a).

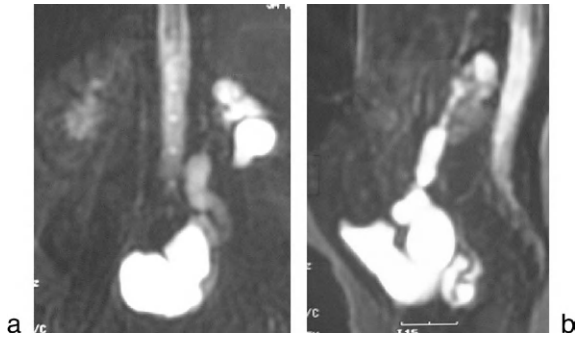


Fig. 3.21. – *Uro-IRM postnatale chez le même nourrisson (fig. 3.20).*
(**a**) Coupe frontale T2 ; (**b**) coupe sagittale T2. Involution partielle de la DRMK du rein gauche, dilatation kystique d'une vésicule séminale en hypersignal T2.

Masses abdominales

L'IRM s'avère un complément pour l'exploration des masses abdominales et pelviennes par la caractérisation tissulaire de la lésion (sang, graisse) et l'analyse topographique qu'elle apporte.

La résolution en contraste permet de préciser les limites de la lésion et de réaliser le bilan d'extension. L'étude dans les différents plans de l'espace rend possible une analyse des rapports entre la lésion et les structures adjacentes.

Conclusion

L'apparition des séquences rapides a révolutionné l'IRM fœtale et a permis de s'affranchir des artéfacts liés aux

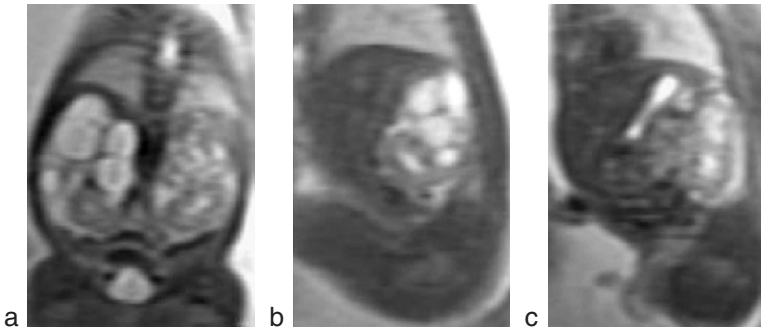


Fig. 3.22. – *IRM rénale en pondération T2 chez un fœtus de 32 SA : dysplasie rénale multikystique (DRMK) au niveau du pôle supérieur du rein droit ; pôle inférieur normal ; aspect de duplicité rénale gauche.*

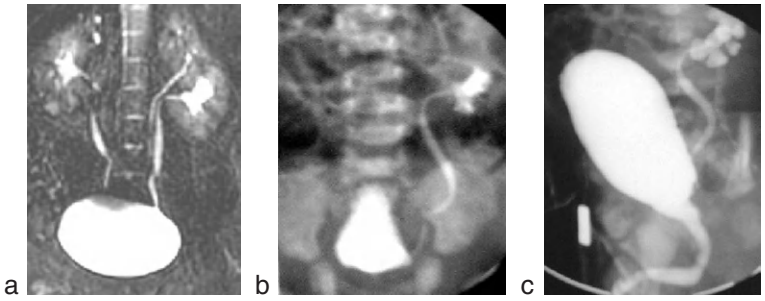


Fig. 3.23. – *Uro-IRM postnatale (**a**) chez le même nourrisson (fig. 3.22) : involution de la DRMK du pôle supérieur du rein droit, hypertrophie compensatrice du pyélon inférieur droit. Duplicité du rein gauche, dilatation du pyélon inférieur (cystographie en **b** et **c** : reflux dans le pyélon inférieur).*

mouvements fœtaux. L'IRM a particulièrement trouvé sa place dans l'exploration des pathologies neurologiques où l'exploration échographique s'avère parfois limitée. L'IRM peut modifier le pronostic d'une grossesse en apportant des informations supplémentaires, et donc aider à guider une attitude pratique en comité multidisciplinaire. Cependant, elle ne constitue pas un examen de dépistage et ne se justifie qu'après un examen échographique détaillé et complété dans certaines circonstances par la réalisation d'un caryotype et d'un bilan infectieux.

RÉFÉRENCES

[1] Frates M, Kumar A, Benson C, et al. Fetal anomalies : comparison of MR imaging and US for diagnosis. Radiology 2004 ; 232 : 398–404.

[2] Raybaud C, Levrier O, Brunel H, et al. MR imaging of fetal brain malformations. Childs Nerv Syst 2003 ; 19 : 455–70.

[3] Glenn O, Barkovich A. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine : an increasingly important tool in prenatal diagnosis. Part 1. Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 1604–11 with late appearance. Prenat Diagn. 2009 ; 29 : 389–95.

[4] Glenn O, Barkovich A. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine : an increasingly important tool in prenatal diagnosis. Part 2. Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 1807–14.

[5] Prayer D, Brugger P, Prayer L. Fetal MRI : techniques and protocols. Pediatr Radiol 2004 ; 34 : 685–93.

[6] Levine D. Ultrasound versus magnetic resonance imaging in fetal evaluation. Top Magn Reson Imaging 2001 ; 12 : 25–38.

[7] Kubik-Huch RA, Huisman T, Wisser J, et al. Ultrafast MR imaging of the fetus. Am J Roentgenol 2000 ; 174 : 1599–606.

[8] Stazzone MM, Hubbard AM, Bilaniuk LT, et al. Ultrafast MR imaging of the normal posterior fossa in fetuses. Am J Roentgenol 2000 ; 175 : 835–9.

[9] Garel C, Brisse H, Sebag G, et al. Magnetic resonance imaging of the fetus. Pediatr Radiol 1998 ; 28 : 201–11.

[10] Chen Q, Levine D. Fast fetal magnetic resonance imaging techniques. Top Magn Reson Imaging 2001 ; 12 : 67–79.

[11] Lair-Milan F, Gelot A, Baron JM, et al. Prenatal MRI of the brain. Retrospective study a propos of 34 tests. J Radiol 1997 ; 78 : 499–505.

[12] Yamashita Y, Namimoto T, Abe Y, et al. MR Imaging of the fetus by a HASTE Sequence. Am J Roentgenol 1997 ; 168 : 513–9.

[13] Robert F, Rodeck O, Rodeck CH. Novel fetal imaging techniques. Obstet Gynecol 1998 ; 10 : 109–15.

[14] Lan LM, Yamashita Y, Tang Y, et al. Normal fetal brain development : MR imaging with a half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequence. Radiology 2000 ; 215 : 205–10.

[15] Raybaud C. Les malformations du système nerveux central. Paris : Edicerf, Neuro-imagerie ; 1995.

[16] Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, et al. A classification scheme for malformations of cortical development. Neuropediatrics 1996 ; 27 : 59–63.

[17] Descamps P, Lewin F, Body G, et al. Prise en charge obstétricale des agénésies du corps calleux. Neurochirurgie 1998 ; 44 (Suppl. 1) : 93–5.

[18] Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, et al. MR imaging of fetal cerebral anomalies. Pediatr Radiol 1998 ; 28 : 212–22.

[19] Maheut-Lourmière J, Paillet C. Diagnostic prénatal des anomalies du corps calleux par les ultrasons : Le point de vue de l'échographiste. Neurochirurgie 1998 ; 44 (Suppl. 1) : 85–92.

[20] Brun M, Chateil JF, Maugey-Laulom B, et al. Malformations cérébrales : de la description postnatale aux capacités du diagnostic anténatal. XXIIIe Journées de radiopédiatrie, hôpital Trousseau, 2002.

[21] Descamps P. Malformations cérébrales. In : Body G, Perrotin F, Guichet A, et al., editors. La pratique du diagnostic anténatal. Paris : Masson ; 2001. p. 63–78.

[22] Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. Radiology 1999 ; 210 : 751–8.

[23] Lepinard C, Coutant R, Boussion F, et al. Prenatal diagnosis of absence of the septum pellucidum associated with septo-optic dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 25 : 73–5.

[24] Bangert BA. Magnetic resonance techniques in the evaluation of the fetal and neonatal brain. Semin Pediatr Neurol 2001 ; 8 : 74–88.

[25] Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull. In : Barkovich AJ, editor. Pediatric neuroimaging. New York : Raven Press Ltd ; 1995. p. 177–275.

[26] Adamsbaum C, Robain O, Cohen PA, et al. Focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly : histological and neuroimaging correlations. Pediatr Radiol 1998 ; 28 : 583–90.

[27] Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis AN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. J Neurol Psychiat 1971 ; 34 : 369–87.

[28] Levine D, Barnes P, Korf B, Edelman R. Tuberous sclerosis in the fetus : second-trimester diagnosis of subependymal tubers with ultrafast MR imaging. Am J Roentgenol 2000 ; 175 : 1067–9.

[29] Garel G. Imagerie du cerveau fœtal. Montpellier : Sauramps Médical ; 2002.

RÉFÉRENCES

[30] Denis D, Maugey-Laulom B, Carles D, et al. Prenatal diagnosis of schizencephaly by fetal magnetic resonance imaging. Fetal Diagn Ther 2001; 16 : 354–9.

[31] Iannetti P, Nigro G, Spalice A, et al. Cytomegalovirus infection and schizencephaly : case reports. Ann Neurol 1998; 43 : 123–7.

[32] Picone O, Simon I, Benachi A, et al. Comparaison between ultrasound and magnetic resonnance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. Prenat Diagn 2008; 28 : 753–8.

[33] Carletti A, Colleoni G, Perolo A, et al. Prenatal diagnosis of cerebral lesions aquired in utero and with late appearance. Prenat Diagn 2009; 29 : 389–95.

[34] Buetow PC, Smirniotopoulos JG, Done S. Congenital brain tumors : a review of 45 cases. Am J Roentgenol 1990; 155 : 587–93.

[35] Chien YH, Tsao PN, Lee WT, et al. Congenital intracranial teratoma. Pediatr Neurol 2000; 22 : 72–4.

[36] Horton D, Pilling DW. Early antenatal ultrasound diagnosis of fetal intracranial teratoma. Br J Radiol 1997; 70 : 1299–13301.

[37] Ulreich S, Hanieh A, Furness ME. Positive outcome of fetal intracranial teratoma. J Ultrasound Med 1993; 3 : 163–5.

[38] Campi A, Scotti G, Filippi M, et al. Antenatal diagnosis of vein of Galen aneurysmal malformation : MR study of fetal brain and postnatal follow-up. Neuroradiology 1996; 38 : 87–90.

[39] Lasjaunias P. In : Vein of Galen aneurysmal malformation. Vascular diseases in neonate, infants and children. Springer; 1997; chap. 2; 67–202.

[40] Brunelle F. Arteriovenus malformation of the vein of Galen in children. Pediatr Radiol 1997; 27 : 501–13.

[41] Adamsbaum C, Mereoug V, André C, et al. Diagnostic anténatal des anomalies isolées de la fosse cérébrale postérieure : tentative d'approche simplifiée. J Radiol 2002; 83 : 321–8.

[42] Robert Y. Échographie en pratique obstétricale. Paris : Masson; 2003.

[43] Launay S, Robert Y, Valat AS, et al. IRM cérébrale fœtale et ventriculomégalie. J Radiol 2002; 83 : 723–30.

[44] Mercier A, Eurin D, Mercier PY, et al. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly : a retrospective analysis of 26 cases. Prenat Diagn 2001; 21 : 589–95.

[45] Farell SA. Transient unilateral ventriculomegaly. Prenat Diagn 1998; 18 : 303–6.

[46] Weiner Z, Bronshtein M. Transient unilateral ventriculomegly : sonographic diagnosis during the second trimester of pregnancy. J Clin Ultrasound 1994; 22 : 59–61.

[47] De Laveaucoupet J, Audibert F, Guis F, et al. Fetal magnetic resonnance imaging (MRI) of ischemic brain injury. Prenat Diagn 2001; 21 : 729–36.

[48] Prayer D, Brugger PC. investigation of normal organ development with MRI. Eur Radiol 2007; 17 : 2458–71.

[49] Garel C. Imagerie thoracique fœtale. J Gynecol Obstet Biol 2005; Suppl. au n° 1 : 2S18–23.

[50] Kasprian G, Ballassy C, Brugger PC, et al. MRI of normal and abnormalities fetal lung development. Eur J Radiol 2006; 57 : 261–70.

[51] Cannie M, Jani J, De Keyzer F, et al. Magnetic resonance imaging of the fetal lung : a pictorial essay. Eur Radiol 2008; 18 : 1364–74.

[52] Balassy C, Kasprian G, Brugger PC, et al. MRI investigation of normal fetal lung maturation using signal intensities on different imaging sequences. Eur Radiol 2007; 17 : 835–42.

[53] Rypens F, Metens T, Rocourt N, et al. Fetal lung volume : estimation at MR imaging-initials results. Radiology 2001; 219 : 236–41.

[54] Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, et al. Groupe de radiopédiatrie de recherche en imagerie fœtale (GRRIF). Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26 : 738–44.

[55] Jani J, Cannie M, Sonigo P, et al. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32 : 793–99.

[56] Levine D, Barnewolt CE, Mehta TS, et al. Fetal thoracic abnormalities : MR imaging. Radiology 2003; 228 : 379–88.

[57] Brugger PC, Prayer D. Fetal abdominal magnetic resonance imaging. Eur J Radiology 2006; 57 : 278–93.

[58] Zizka J, Elias P, Hodik K, et al. Liver, meconium, haemorrhage : the value T1-weighted images in fetal MRI. Pediatr Radiol 2006; 36 : 792–801.

[59] Saguintaah M, Couture A, Veyrac C, et al. MRI of the fetal gastrointestinal tract. Pediatr Radiol 2002; 32 : 395–404.

[60] Veyrac C, Couture A, Sagintaah M, Baud C. MRI of the fetal gastrointestinal tract abnormalities. Abdom Imaging 2004; 29 : 411–20.

[61] Garel C, Dreux S, Philippe-Chomette P, et al. Contribution of fetal magnetic resonance imaging and amniotic fluid digestive enzyme assays to the evaluation of gastrointestinal tract abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28 : 282–91.

[62] Hill BJ, Joe BN, Qayyum A, et al. Supplemental value of MRI in fetal abdominal disease detected on prenatal sonography : preliminary experience. Am J Roentgenol 2005; 184 : 993–8.

[63] Farhataziz N, Engels JE, Ramus RM, et al. Fetal MRI of urine and meconium by gestational age for

RÉFÉRENCES

the diagnosis of genitourinary and gastrointestinal abnormalities. Am J Roentgenol 2005 ; 184 : 1891–7.

[64] Witzani L, Brugger PC, Hörman M, et al. Normal renal development investigated with fetal MRI. Eur J Radiology 2006 ; 57 : 294–302.

[65] Cassart M, Massez A, Metens T, et al. Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. Am J Roentgenol 2004 ; 182 : 689–95.

[66] Hörmann M, Brugger PC, Balassy C, et al. Fetal MRI of the urinary system. Eur J Radiol 2006 ; 57 : 303–11.

[67] Caire JT, Ramus RM, Magee KP, et al. MRI of fetal genitourinary abnomalies. Am J Roentgenol 2003 ; 181 : 1381–5.

CHAPITRE

4

Scanner fœtal

D. Loisel, B. Delorme

L'échographie est l'examen de base du diagnostic du squelette fœtal. Cette technique d'imagerie comporte cependant de nombreuses insuffisances et incertitudes dans l'étude de l'os fœtal.

L'imagerie par rayons X est parfois indiquée pour apporter une précision d'information dans le cadre du diagnostic d'une maladie osseuse constitutionnelle ou d'une anomalie diagnostiquée dès le début du 3e trimestre de grossesse.

L'étude du contenu utérin est souvent fastidieuse, nécessitant de réaliser plusieurs incidences, et présente des limites dans son interprétation du fait de l'existence de phénomènes de superposition des pièces osseuses. Depuis quelques années, le traditionnel « contenu utérin » est remplacé par le scanner du squelette fœtal.

Technique

Le scanner du squelette fœtal doit répondre à une méthodologie rigoureuse. Il ne nécessite pas de sédation maternelle, une apnée courte est possible. L'examen est réalisé sur un appareil multidétecteurs (multibarettes) en acquisition volumique. L'acquisition volumique est obtenue avec des paramètres d'acquisition adaptés (120 kV, 100 mA) afin de limiter l'irradiation du fœtus (CTDI – *computed tomography dose index* – vol affiché = 5,9 mGy) et d'obtenir un compromis entre la dose délivrée et la qualité de l'image obtenue [1, 2]. Après l'acquisition des données, il est réalisé un travail de post-traitement des données avec reformatage et segmentation sur console de traitement (fig. 4.1 et 4.2). Le bistouri électronique élimine les éléments anatomiques de la mère gênant l'interprétation (suppression du squelette maternel). Des reconstructions multiplanaires (MPR – *multiplanar reconstructions*) et des reconstructions 3D (surfacique, volumique) en rendu de volumique et en projection d'intensité maximale (MIP), coupes épaisses ou fines, sont réalisées.

L'analyse de la morphologie de la biométrie osseuse, de la maturation et de la minéralisation du squelette fœtal doit être réalisée en fonction du terme de la grossesse en semaines d'aménorrhée (SA). Il ne faut pas faire le scanner du squelette trop tôt, jamais avant 22 SA. Cet examen est réalisé au terme le plus avancé possible (> 28 SA).



Fig. 4.1. – *Scanner fœtal 3D, reconstruction VRT. Réalisé à 30 SA. Vue d'ensemble selon différents angles : vue frontale antérieure (a), vues de profil (b, c, d, e), vue frontale postérieure (f).*

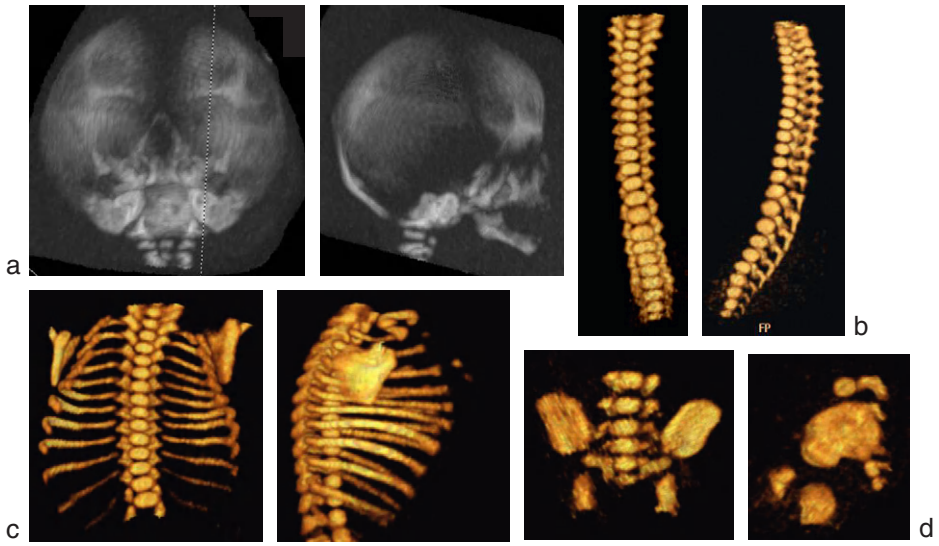


Fig. 4.2. – *Régions anatomiques isolées. (a) Pôle céphalique (face, profil); (b) rachis (face, profil); (c) cage thoracique (face, profil); (d) bassin (face, profil).*

Précautions

L'emploi de rayons X chez un fœtus exposé requiert l'adaptation d'un compromis entre la dose et la qualité de l'image. En accord avec la directive Euratom 97/43, les paramètres d'acquisition sont réduits pour obtenir le meilleur compromis entre la performance diagnostique et la dose d'irradiation minimale. Le scanner fœtal serait, dans ces conditions, une technique d'exploration du squelette fœtal globalement moins irradiante que le contenu utérin. Un CTDI vol entre 5 et 6 mGy correspond à une dose délivrée au fœtus entre 4 et 5 mGy (radiographie du bassin = 2 mGy) [3].

Avantages

Le scanner fœtal présente, comme avantages par rapport à l'échographie, l'absence de contrainte liée au terme tardif et à la position fœtale, et la possibilité d'être réalisé plus précocement que le contenu utérin. L'acquisition des données et le temps d'examen sont courts. Mais le principal avantage est que l'on peut supprimer toutes les superpositions gênant l'analyse du squelette fœtal, permettant au scanner 3D d'augmenter la pertinence de l'étude morphologique des pièces osseuses.

Il permettra une étude plus précise qu'en échographie du rachis, du bassin et des os longs.

Inconvénients

Le scanner fœtal présente, comme inconvénient principal par rapport à l'échographie, l'utilisation de radiations ionisantes avec un risque de cancérogenèse induite chez le fœtus, qui est faible [3] (la dose de 10 mGy expose à un risque estimé de 2,5/1 000 à 3/1 000).

La qualité des images obtenues et des informations dépendent de la minéralisation du squelette et du terme de la grossesse. Il ne permet pas par rapport à l'échographie l'analyse des parties molles. Il existe un risque de déformation des os lié à des artéfacts de mouvements du fœtus. Enfin, le travail de post-traitement sur les consoles est long.

L'obésité maternelle est aussi un inconvénient, aux faibles constantes utilisées, à cause d'une atténuation des rayons X.

Limites techniques

Le rendu volumique est obtenu grâce à un algorithme de reconstruction à partir d'un seuillage arbitraire qui peut créer des artéfacts de reconstruction tendant à « lisser » les images, résultant en des difficultés d'interprétation des anomalies fines. Ces limites techniques des paramètres de reconstruction peuvent perturber l'interprétation de la morphologie et de la minéralisation osseuse. Précisons aussi que cet examen ne permet pas une étude précise des phalanges.

Indications

Les indications du scanner fœtal doivent idéalement reposer sur des décisions d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal après expertise échographique. Les principales indications sont [4–7] :

- le raccourcissement des os longs (fémur), suspicion d'ostéochondrodysplasie (fig. 4.3) ;
- les anomalies osseuses focales : rachis, membres, ceintures, pôle céphalique (craniosténose).

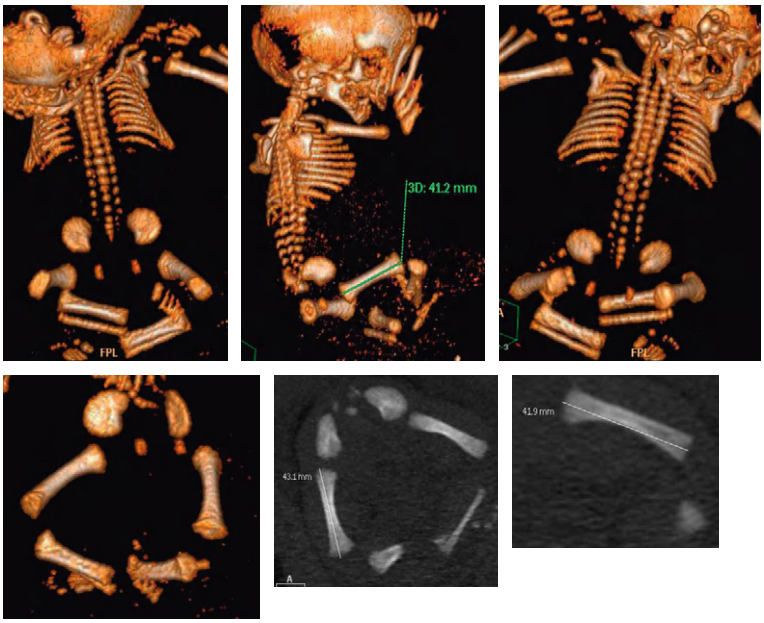


Fig. 4.3. – *Scanner fœtal, fœtus 32 SA : fémurs courts inférieurs au 5e percentile, légèrement incurné, défaut d'ossification de la branche ischiopubienne, retard d'ossification du rachis. Probable ostéochondrodysplasie (dysplasie spondylo-épiphysaire).*

Conclusion

Le scanner fœtal permet l'étude du squelette fœtal en complément de l'échographie.

Il est réalisable sur un scanner multibarettes avec des paramètres d'acquisition réduits pour limiter l'irradiation. Dans ces conditions, c'est une technique d'exploration de l'os fœtal moins irradiante que le contenu utérin. Il permet l'analyse de la morphologie et de la minéralisation osseuse. C'est une technique encore récente et en devenir.

RÉFÉRENCES

[1] Ruano R, Molho M, Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 24 : 134–40.

[2] Cassart M, Massez A, Cost T, et al. Contribution of three-dimensional computed tomography in the assessment of fetal skeletal dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007 ; 29 : 537–43.

[3] Cordoliani YS, Foehrenbach H. Radioprotection en milieu médical. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2008.

[4] Miyazaki O, Nishimura G, Harukiko S, et al. Prenatal diagnosis of chondrodysplasia punctata tibia-metacarpal type using multidetector CT and three-dimensional reconstruction. Pediatr Radiol 2007 ; 37 : 1151–54.

[5] Darmency V, Thauvin-Robinet C, Rousseau T, et al. Contribution of three-dimensional computed tomography in prenatal of lethal infantile cortical hyperostosis. Prenat Diagn 2009 ; 29 : 892–94.

[6] Bonnefoy O, Delbosc JM, Maugey-Laulom B, et al. Prenatal diagnosis of hypochondroplasia : three-dimensional multislice computed tomography finding and molecular analysis. Fetal Diagn Ther 2006 ; 21 : 18–21.

[7] Frulio N, Bonnefoy O, Maugey-Laulom B, et al. Diagnostic anténatal d'un cas familial de syndrome cérébro-costo-mandibulaire. J Radiol 2007 ; 88 : 897–9.

CHAPITRE

5

Prélèvements fœtaux

F. Biquard, C. Lefebvre-Lacœuille, P. Descamps

Depuis quarante ans, les obstétriciens réalisent des prélèvements ovulaires pour le diagnostic d'anomalies chromosomiques, de maladies génétiques mais aussi d'infection fœtale et d'anémie fœtale. Le nombre de prélèvements a augmenté en premier lieu du fait de l'évolution des techniques de cytogénétique, de génétique moléculaire couplée à une meilleure connaissance des maladies génétiques et des anomalies géniques à leur origine, et en second lieu du fait de l'amélioration des performances de dépistage et de diagnostic des échographistes en période prénatale ; il est aussi lié à la mise en place à l'échelle de la France d'une stratégie de dépistage de la trisomie 21. Les prélèvements fœtaux sont des gestes invasifs intra-ovulaires qui présentent des risques maternels et fœtaux. L'objectif du prélèvement ovulaire est d'obtenir des cellules fœtales pour réaliser un diagnostic. Les plus fréquents sont l'amniocentèse qui recueille des cellules cutanées fœtales, la trophocentèse qui recueille des villosités choriales et la ponction de sang fœtal des éléments figurés du sang.

Quel que soit le prélèvement réalisé, sont nécessaires :

- un *consentement écrit de la patiente* : pour tout prélèvement fœtal, l'opérateur doit avoir recueilli le consentement écrit de la patiente après information, en particulier sur les risques maternels et fœtaux du geste (décret du 6 mai 1995, arrêté du 30 septembre 1997, arrêté du 23 juin 2009, arrêté du 19 février 2010) (encadré 5.1) ;
- des *conditions d'asepsie rigoureuse* : le prélèvement ovulaire doit être réalisé dans des conditions d'asepsie rigoureuse. La patiente est installée si possible dans un local réservé aux prélèvements fœtaux. L'opérateur muni de gants stériles, d'un masque chirurgical et les cheveux protégés désinfecte soigneusement le site de prélèvement et le délimite par des champs stériles ;
- un *guidage échographique* : tout geste ovulaire invasif doit être réalisé sous contrôle visuel permanent échographique permettant de diriger l'aiguille à travers la paroi maternelle vers une cible intra-utérine. Cet échoguidage est réalisé soit par une aide, soit par le ponctionneur lui-même. La sonde d'échographie, protégée dans un sac stérile et tenue à angle droit par rapport à la table d'examen, doit permettre de visualiser la paroi abdominale maternelle et la cible intra-utérine placée au centre de l'écran, et être maintenue fixe pendant toute la durée du geste. L'aiguille, devant rester sous contrôle échographique sur tout son trajet, est introduite à 2–3 cm du bord de la sonde avec un angle de 45° avec la table ou l'axe vertical de la sonde.

ENCADRÉ 5.1

Information et consentement de la femme enceinte à la réalisation du prélèvement et d'une ou de plusieurs analyses en vue d'un diagnostic prénatal *in utero* (en référence aux articles R. 2131-1 et R. 2131-2 du Code de la santé publique)

Je soussignée
atteste avoir reçu du docteur
au cours d'une consultation médicale :
1 Des informations relatives :
• aux risques pour l'enfant à naître d'être atteint d'une affection d'une particulière gravité ;
• aux caractéristiques de cette affection ;
• aux moyens de la diagnostiquer ;
• aux possibilités thérapeutiques.
2° Des informations sur les analyses biologiques qui m'ont été proposées en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero* :
• sur les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement de liquide amniotique, de villosités choriales ou de sang fœtal, nécessaire pour réaliser ces analyses ;
• sur la nécessité d'un second prélèvement en cas de mise en culture de cellules fœtales et d'échec de celle-ci ;
• sur le fait que l'analyse peut révéler d'autres affections que celle recherchée dans mon cas ;
• sur le fait que le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué par le médecin qui me l'a prescrit,
consens au prélèvement de
ainsi qu'à l'analyse ou aux analyses de
pour laquelle ou lesquelles ce prélèvement est effectué.
Cette (ou ces) analyse (s) sera (seront) réalisée(s) dans un établissement public de santé ou un laboratoire d'analyses de biologie médicale autorisé à les pratiquer :
L'original du présent document est conservé dans le dossier médical de la patiente.
Une copie de ce document m'est remise ainsi qu'au praticien devant effectuer les analyses.
L'établissement public de santé ou le laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel exerce le praticien ayant effectué les analyses conserve ce document dans les mêmes conditions que le compte rendu de l'analyse.
Date :
Signature du praticien
Signature de l'intéressée

Amniocentèse

C'est la technique de prélèvement ovulaire la plus utilisée en France. En 2003, l'enquête périnatale montre que 15 % des femmes enceintes en ont bénéficié. Selon le terme de réalisation, on distingue l'amniocentèse ultraprécoce de 13 à 15 SA, l'amniocentèse précoce de 16 à 20 SA et l'amniocentèse tardive après 20 SA. La meilleure période est la 17e semaine, où le rapport cellules fœtales desquamées sur amniocytes dans le liquide amniotique est le plus favorable.

Technique

Le prélèvement de liquide amniotique s'effectue en ambulatoire chez une patiente non à jeun et après réalisation d'une échographie permettant de vérifier le terme, la vitalité fœtale, la quantité de liquide amniotique, la position du placenta et l'accessibilité d'une citerne de liquide amniotique.

Après installation de la patiente respectant une asepsie rigoureuse, l'échographie permet de choisir le site de ponction. On le situe si possible au niveau de la plus grande citerne de liquide amniotique et à distance du placenta. La ponction transplacentaire ne peut cependant pas toujours être évitée, notamment en cas d'insertion antérieure du placenta. Sa réalisation pourrait augmenter le risque d'allo-immunisation fœtomaternelle mais ne semble pas exposer à un risque plus grand d'avortement [1–3]. Le site de ponction doit éviter la région de la plaque choriale riche en vaisseaux.

L'aiguille utilisée est le plus souvent une aiguille de 20 gauges de 9 à 15 cm de long. Sous guidage échographique, l'aiguille est introduite par voie transabdominale sans nécessité de réalisation d'une anesthésie locale préalable. Son passage au travers des membranes doit être franc et rapide pour éviter de refouler l'amnios sans le traverser. L'aiguille en place et le mandrin retiré, le liquide amniotique est prélevé. Les deux premiers millilitres, en raison du risque de contamination par des cellules maternelles, ne sont pas utilisés pour les analyses fœtales mais peuvent être adressés en bactériologie en vue de dépister les contaminations peropératoires. Ensuite, 1 mL de liquide amniotique par semaine d'aménorrhée avant 20 SA ou 20 mL après ce terme sont prélevés et rapidement adressés au laboratoire de cytogénétique, de biologie moléculaire ou de biochimie en fonction des analyses demandées.

Après retrait de l'aiguille, l'activité cardiaque fœtale, les mouvements actifs fœtaux et l'absence de saignements sont contrôlés. Au décours d'une surveillance d'au moins deux heures s'assurant de l'absence de survenue d'une hydrorrhée post-amniocentèse, la sortie de la patiente est autorisée.

Après réalisation de ce geste, comme pour tout acte opératoire, un compte rendu est rédigé, signalant notamment la quantité de liquide amniotique prélevé, sa couleur, la réalisation ou non d'un passage transplacentaire, les difficultés techniques et la réalisation ou non d'insertion multiple de l'aiguille.

Complications et risques

Échec de prélèvement

Les échecs de réalisation d'une amniocentèse sont rares et directement liés à l'expérience de l'opérateur. Ils sont le plus souvent en rapport avec des conditions locales difficiles : obésité maternelle majeure, utérus fibromateux avec un ou des fibromes antérieurs s'interposant sur le trajet de ponction, interpositions de la vessie et de l'intestin sur le trajet de ponction en cas notamment d'utérus rétroversé ou cicatriciel, ou d'oligoamnios gênant la visualisation échographique de la cavité amniotique.

Dans ces situations difficiles, la patiente est convoquée une semaine plus tard pour une nouvelle tentative de prélèvement. En cas d'anamnios ou d'oligoamnios très sévère, on peut être amené à ne réaliser le prélèvement qu'après une amnio-infusion préalable.

Risques obstétricaux

Pertes fœtales

Le taux de pertes fœtales lié au prélèvement ovulaire est difficile à évaluer. Les différentes études ne comparent pas les mêmes issues de grossesse, pertes fœtales avant 24 SA, 28 SA ou à terme. Par ailleurs, les interruptions de grossesse secondaires à un caryotype anormal ne sont pas prises en compte. Dans toutes les études, des patientes sont perdues de vue et peut-être à cause d'une perte fœtale. Les facteurs connus d'augmentation du risque sont l'âge maternel supérieur à 35 ans, les saignements ovulaires préalables pendant la grossesse, les antécédents de fausses couches précoces, un taux élevé d'α-fœtoprotéine au dépistage par marqueurs sériques du 2e trimestre et l'inexpérience de l'opérateur. Le taux de perte fœtale attribué au prélèvement est estimé entre 0,06 et 1 % [4, 5].

Dans le cas particulier des amniocentèses du 1er trimestre, les taux de pertes fœtales sont plus importants qu'au 2e trimestre mais aussi par rapport à ceux rapportés pour les trophocentèses [6, 7].

Traumatisme direct du fœtus

Ce type de complication n'a été pas été décrit depuis la systématisation du guidage échographique.

Traumatisme indirect du fœtus

Des pieds varus équins et des luxations congénitales de hanche ont été décrits, en particulier après amniocentèse ultraprécoce [6, 8–10] et fuite chronique de liquide amniotique, et pourraient être secondaires à l'oligoamnios induit.

Perte de liquide amniotique

Sa fréquence est estimée à 2 % des cas [11]. Dans la majorité des cas elle est temporaire et sans conséquence à long terme pour le fœtus. La fuite dure environ une semaine

et s'arrête d'elle-même. En cas de rupture prolongée des membranes, le pronostic est lié à la quantité résiduelle de liquide amniotique avec un risque infectieux materno-fœtal, un risque d'accouchement prématuré, de déformations squelettiques et d'hypoplasie pulmonaire.

Complications infectieuses

L'infection amniotique est rare, de l'ordre de 1 ‰, mais potentiellement grave mettant en jeu le pronostic vital maternel. Son risque de survenue justifie l'application rigoureuse de mesures d'asepsie lors de la réalisation du geste.

Transmission maternofœtale d'agents infectieux chroniques

Il existe un risque potentiel de transmission de certains virus comme le VIH, les virus de l'hépatite B et C ou le cytomégalovirus. Le risque est d'autant plus à envisager que la virémie maternelle est élevée et le prélèvement potentiellement hémorragique, en particulier s'il est transplacentaire.

Allo-immunisation Rhésus

Le risque d'allo-immunisation Rhésus lié au passage transplacentaire d'hématies fœtales est plus important en cas de ponction transplacentaire ou de liquide amniotique sanglant. La prophylaxie de cet accident est indispensable chez les patientes Rhésus négatif par injection d'immunoglobulines anti-D.

TABLEAU 5-1

Principales indications de l'amniocentèse.

Indications	*Analyse demandée*
Femme à risque de trisomie 21 fœtale ≥ 1/250	Caryotype fœtal
Parents porteurs d'une anomalie chromosomique	
Antécédents d'anomalie chromosomique	
Signes d'appel échographiques	
Antécédents de maladie génique	Étude de génétique moléculaire
Maladie héréditaire du métabolisme	Dosages enzymatiques
Suspicion de non-fermeture du tube neural	Électrophorèse de l'acétylcholinestérase
Infection maternofœtale	PCR, culture

Échec de culture et mosaïcisme

Le risque d'échec de culture est estimé à 0,1 %. Le risque de mosaïcisme à 0,25 % [12].

Suivi postnatal à long terme

Aucune conséquence néfaste sur le développement à long terme des enfants n'a été mise en évidence après réalisation d'une amniocentèse standard [13].

Indications

Le prélèvement de liquide amniotique permet trois grands types d'études réalisées sur les cellules fœtales ou sur le surnageant du liquide après centrifugation : génétiques (analyses cytogénétiques et moléculaires), infectieuses et biochimiques (dosages enzymatiques ou d'enzymes digestives).

Les principales indications de l'amniocentèse sont citées dans le tableau 5.1.

Prélèvements de villosités choriales

Développé en France depuis le début des années 1980, le prélèvement de villosités choriales, ou biopsie de trophoblaste, ou choriocentèse, permet d'obtenir un diagnostic chromosomique, cytogénétique ou biochimique dès la 11e SA. Ce prélèvement permet le recueil de cellules cytotrophoblastiques qui ont la particularité d'avoir un index mitotique élevé permettant une analyse des mitoses spontanées sans culture préalable et donc une étude chromosomique par examen direct. Le caryotype fœtal est obtenu en 24 heures et une mise en culture du prélèvement est recommandée pour mettre en évidence les discordances fœtoplacentaires (1 à 2 %).

Technique

Le prélèvement de villosités choriales s'effectue en ambulatoire chez une patiente non à jeun et après réalisation d'une échographie permettant de vérifier le terme, la vitalité embryonnaire, et de localiser le trophoblaste et son accessibilité pour le prélèvement.

Toujours réalisé sous échoguidage, le prélèvement peut être réalisé par voie transabdominale ou transcervicale.

La *voie d'abord transabdominale* est le plus souvent préférée en raison de sa simplicité et de son taux moindre de complications, notamment infectieuses. Après installation de la patiente respectant une asepsie rigoureuse, l'échographie permet de choisir le site de prélèvement localisé au niveau de la portion la plus accessible et si possible la plus large du trophoblaste. Une anesthésie locale à la Xylocaïne® 1 % est réalisée dans un premier temps au niveau de ce site. On introduit ensuite une aiguille de 19 ou 20 gauges préalablement

héparinée dans le trophoblaste. Lorsque celui-ci est atteint, l'aiguille est raccordée, après retrait du mandrin, à une seringue de 20 mL qui contient 2 à 3 mL de milieu de transport. Après création d'une dépression de 10 cm^3 directement par la seringue ou par l'intermédiaire d'une pince à dépression, l'aspiration est réalisée par des petits mouvements de va-et-vient de l'aiguille au sein de la masse trophoblastique. Trois allers-retours sont préconisés pour obtenir un prélèvement de qualité correcte. L'aiguille est retirée tout en maintenant la dépression. Son contenu et celui de la seringue sont vidés dans une cupule contenant du milieu de culture. Les villosités choriales sont alors triées et placées par l'opérateur dans un tube de culture adéquat et rapidement envoyées au laboratoire. La quantité minimale de trophoblaste nécessaire est de 5 à 10 µg pour la réalisation d'un caryotype fœtal et plus importante pour la réalisation de techniques de biologie moléculaire. Dans les cas rares, pour un opérateur entraîné, de prélèvement jugé insuffisant, une nouvelle biopsie est réalisée. Au cours d'une même séance, il est réalise au maximum deux tentatives de prélèvement. Une variante de cette technique utilise une pince à biopsie introduite dans une aiguille de 16–18 gauges. Après retrait de l'aiguille, la vitalité embryonnaire et l'absence d'hématome au niveau du site de prélèvement sont contrôlées par échographie. Au décours d'une surveillance de deux heures satisfaisante, la sortie de la patiente est autorisée.

Le prélèvement de villosités choriales par *voie d'abord transcervicale* s'effectue après mise en position gynécologique de la patiente et désinfection locale, vulvaire puis vaginale, soigneuse. La lèvre antérieure du col utérin est saisie par une pince de Pozzi pour réaliser une traction cervicale et ainsi réduire l'antéflexion utérine. Le remplissage vésical peut être nécessaire pour permettre d'aligner la cavité utérine et l'axe du col utérin. Une pince à biopsie, de 25 cm de long et de 2 mm de diamètre, est introduite dans le canal endocervical et placée au contact du trophoblaste. Le prélèvement est réalisé en ouvrant et en fermant la pince dans l'épaisseur du trophoblaste. Après fermeture, la pince est retirée. Le prélèvement est placé dans un tube contenant le milieu de transport et acheminé au laboratoire. La technique est indolore. Une seule introduction est le plus souvent suffisante. Parfois plusieurs introductions, au maximum trois, sont nécessaires pour réaliser un prélèvement suffisant. Des métrorragies de faibles abondances sont fréquentes après ce geste et s'estompent dès les premières 24 heures. Une alternative à cette technique de prélèvement utilise un cathéter dans lequel sont aspirées les villosités choriales grâce une dépression créée par une seringue de 20 mL appliquée à l'extrémité du cathéter.

Après réalisation de ce geste, comme pour tout acte opératoire, un compte rendu est rédigé, signalant notamment le nombre d'insertions de la pince, le nombre d'aller et retour réalisé au sein du trophoblaste et la quantité de trophoblaste prélevé, appréciée de façon semi-quantitative ou par pesée.

Complications

Échecs de prélèvement

La fréquence de ces échecs est proportionnelle à l'expérience de l'opérateur. Pour des équipes expérimentées, le risque d'échec semble indépendant de la voie d'abord utilisée et est évalué à 2–5 % après une première tentative et à 0–1 % après une seconde [14].

Risques obstétricaux

Taux de pertes fœtales

C'est le risque principal. Le taux moyen de fausses couches spontanées après biopsie de villosités choriales est estimé entre 1,5 et 2,5 % [15]. Il varie notamment avec l'expérience de l'opérateur et avec le terme de réalisation de la biopsie [16]. Ce risque étant estimé à plus de 3 % avant 11 SA, la biopsie de villosités choriales ne doit être réalisée qu'après ce terme et habituellement jusqu'à 15 SA ou, pour certains auteurs, jusqu'à terme.

La réalisation de ce geste par voie transabdominale est associée à un risque moins élevé de pertes fœtales que sa réalisation par voie transcervicale [7, 17].

Bien qu'apportant l'avantage considérable d'un diagnostic prénatal précoce, la biopsie de villosités choriales a longtemps été considérée comme plus dangereuse en termes de risque de pertes fœtales que l'amniocentèse du 2e trimestre. Alors que cette hypothèse est confirmée en cas de prélèvement de villosités choriales réalisées par voie transcervicale, la différence du taux de pertes fœtales après biopsie de villosités choriales réalisées par voie transabdominale et après amniocentèse du 2e trimestre ne semble pas significative [18].

La biopsie de villosités choriales est souvent comparée à l'amniocentèse ultraprécoce. Alors que pour certains le taux de pertes fœtales après ces deux modes de prélèvement est comparable, une étude randomisée a montré l'existence d'un risque significativement plus faible de pertes fœtales après biopsie de villosités choriales réalisées par voie transabdominale qu'après amniocentèse réalisée à 13 SA [8, 10]. Par ailleurs, l'incidence de survenue de déformations des extrémités à type de pieds bots semble supérieure après amniocentèse ultraprécoce [10, 18]. En cas de diagnostic prénatal précoce requis, la réalisation d'une biopsie de villosités choriales par voie transabdominale semble préférable à la réalisation d'une amniocentèse ultraprécoce.

Rupture prématurée des membranes

Cette complication est rare, inférieure à 0,3 % des cas, après prélèvement de villosités choriales lors duquel l'effraction de la poche des eaux est évitée.

Saignements

Le prélèvement de villosités choriales réalisées par voie transcervicale est plus à risque de saignements (4 à 5 % des cas) que celui réalisé par voie transabdominale [19].

Complications infectieuses

Les complications infectieuses à type de chorio-amniotite, voire de choc septique, sont rares et elles aussi plus fréquentes en cas de prélèvements réalisés par voie transcervicale.

Allo-immunisation Rhésus

Au cours d'un prélèvement de villosités choriales, l'hémorragie fœtomaternelle est minime, estimée à 1 mL, mais peut entraîner chez les patientes Rhésus négatif une allo-immunisation. Il est donc indispensable chez ces patientes de réaliser une injection prophylactique d'immunoglobulines anti-D.

Difficultés cytogénétiques

Le risque d'erreur diagnostique par analyse des villosités choriales est lié à l'existence possible d'une discordance entre la formule chromosomique du fœtus et celle du chorion [11]. Les faux positifs sont principalement secondaires aux résultats de l'examen direct du prélèvement. Leur taux est réduit après analyse des cultures cellulaires dont les résultats en cas de discordance sont plus à prendre en compte. Dans les cas d'interprétation difficile, 1/500 à 1/1 000 cas, un contrôle du caryotype fœtal nécessite la réalisation d'une amniocentèse. Le taux de faux négatifs est d'environ 1/10 000.

Indications (tableau 5.2)

Les indications génétiques sont les mêmes que pour une amniocentèse mais permettent d'avoir un résultat plus précoce et éventuellement, si le fœtus est atteint, d'envisager une interruption médicale de grossesse à la fin du 1er trimestre. Compte tenu de la mise en application récente du dépistage de la trisomie 21 au 1er trimestre de la grossesse, il est probable que le nombre de trophocentèses augmentera et celui des amniocentèses diminuera, avec une diminution globale du nombre de prélèvements ovulaires.

TABLEAU 5-2

Indications de la biopsie de villosités choriales.

Indications	*Analyse demandée*
Parents porteurs d'une anomalie chromosomique	Caryotype fœtal
Signes d'appel échographique	
Femme à risque de trisomie 21 fœtale ≥ 1/250	
Antécédents de maladie génique	Analyse de génétique moléculaire
Antécédents de maladie métabolique	Dosages enzymatiques

Prélèvement de sang fœtal

La ponction de sang fœtal, prélèvement de sang fœtal ou cordocentèse, méthode diagnostique et parfois thérapeutique prénatale (transfusion *in utero*), est réalisée depuis le début des années 1980 entre 18 et 40 SA [20]. Elle consiste à ponctionner le cordon ombilical dans la veine ombilicale afin de prélever du sang fœtal.

Technique

La ponction de sang fœtal s'effectue en ambulatoire après réalisation d'une échographie permettant de vérifier le terme, la vitalité fœtale, et de repérer l'insertion du cordon ombilical sur le placenta et son accessibilité pour le prélèvement.

En cas de geste pratiqué au 3e trimestre, la patiente, à jeun et perfusée, est installée au bloc opératoire ou à proximité de celui-ci, pour permettre en cas de souffrance fœtale aiguë la réalisation d'une césarienne en urgence. Une cure de corticoïdes à visée de maturation pulmonaire fœtale peut dans ce cas être envisagée 48 heures avant la réalisation du geste.

Après installation de la patiente respectant une asepsie rigoureuse, l'échographie permet de choisir le site de prélèvement situé de manière à permettre l'abord du cordon ombilical au niveau de son insertion placentaire. En cas d'insertion antérieure du cordon, le geste optimal doit permettre par voie transplacentaire de ponctionner le cordon à son origine sans abord de la cavité amniotique. En cas d'insertion latérale ou postérieure du cordon, ce geste doit permettre, en traversant la cavité amniotique, d'aborder le cordon à 1 cm de son origine.

Une anesthésie locale à la Xylocaïne® 1 % est réalisée dans un premier temps au niveau du site de ponction. La ponction est réalisée, sous échoguidage permanent, avec un trocart de 9 cm de long et de 20 à 22 gauges. Un volume de 2 à 3 mL de sang fœtal est prélevé et réparti sur des tubes héparinés ou citratés en fonction des analyses à réaliser. L'aiguille est retirée tout en contrôlant la survenue d'une hémorragie au point de ponction et en surveillant le rythme cardiaque fœtal.

Le contrôle de la qualité du prélèvement est fondamental, visant à éliminer une contamination par du sang maternel ou du liquide amniotique et à éviter ainsi les erreurs diagnostiques. Ce contrôle peut être réalisé par mesure du volume globulaire moyen, par typage différentiel antigénique i ou I, l'antigène I étant présent chez la mère mais absent chez le fœtus, par la réalisation d'un test de Kleihauer ou par le dosage de *human Chorionic Gonadotrophin* (hCG) dont le taux est inférieur à 20 UI dans le sang du cordon.

Après réalisation de ce geste, comme pour tout acte opératoire, un compte rendu est rédigé signalant notamment le nombre d'insertions de l'aiguille et la quantité de sang prélevé.

Complications

Les complications de la ponction de sang fœtal sont, comme pour les autres prélèvements ovulaires, directement liées à l'expérience de l'opérateur et augmentent avec la durée du geste et le nombre de ponctions nécessaires supérieur à trois. Les difficultés techniques, obésité maternelle, oligoamnios ou hydramnios par exemple, sont des facteurs de risque d'échec de ponction et de survenue de complications.

Risques obstétricaux

Risque de pertes fœtales

La cordocentèse présente un risque de pertes fœtales. Celui-ci est estimé à 1,9 % par Donner, leur étude portant sur des ponctions de sang fœtal effectuées à un âge gestationnel moyen de 30–32 SA [21]. Tongsong et al. [22], dans une étude sur la réalisation de ponctions de sang fœtal entre 18 et 26 SA, estiment ce même risque de 1,5 %.

Le risque de mort fœtale varie avec l'état fœtal au moment de la ponction, étant plus important par exemple en cas de retard de croissance intra-utérin.

Risque de rupture prématurée des membranes et d'accouchement prématuré

Tongsong et al. [22] rapportent, comme dans d'autres grandes séries, un taux d'accouchements prématurés et de rupture prématurée des membranes après ponction de sang fœtal identique à celui de la population générale.

Complications infectieuses

Ces complications sont rares mais potentiellement redoutables, plusieurs cas de décès maternels ayant été décrits. Le respect de mesures d'asepsie rigoureuses est donc indispensable comme pour tout geste ovulaire invasif.

Allo-immunisation Rhésus

La prophylaxie par injection d'immunoglobulines anti-D est indispensable après cordocentèse chez les patientes Rhésus négatif.

Risques fœtaux

Suite à la réalisation d'une cordocentèse, les risques fœtaux sont essentiellement représentés par la bradycardie fœtale et les saignements funiculaires.

La bradycardie fœtale transitoire est une complication fréquente (3 à 12 %). Elle ne semble pas augmenter le risque de pertes fœtales [23].

L'hémorragie funiculaire au point de ponction est fréquente : 41 % dans l'étude Ghidini et al. en 1993, 20,2 % pour Tongsong et al. en 2000 [22, 23]. Elle est le plus souvent bénigne d'une durée inférieure à 2 minutes dans 98 % des cas. Cependant, des cas d'hémorragies fœtales fatales ont été observés chez des fœtus porteurs d'une thrombocytopénie auto-immune et d'une thrombasthénie de Glanzmann [20].

Indications

Différents types d'analyse peuvent être réalisés sur le sang fœtal : dosage biochimique cherchant par exemple à apprécier la fonction rénale fœtale, dosage hématologique permettant le diagnostic d'anémie ou de thrombopénie fœtale, dosages hormonaux permettant par exemple l'exploration de la fonction thyroïdienne fœtale, bilan immunologique dans l'exploration des déficits immunitaires congénitaux ou étude du caryotype fœtal.

Particularités des techniques de prélèvements en cas de grossesse gémellaire

Au préalable à tout prélèvement ovulaire dans une grossesse multiple, il faut envisager la possibilité d'une interruption médicale sélective de grossesse. Dans ce contexte le repérage de chaque fœtus doit être clair, ainsi que le prélèvement qu'on lui attribue. Il est préférable que le médecin qui réalise le prélèvement ovulaire soit celui qui pourrait être amené à faire une interruption sélective de grossesse. Chaque fœtus est identifié par son placenta, l'insertion de son cordon sur le placenta, sa position, son sexe en particulier s'il est différent, ses malformations éventuelles et en fonction de la réplétion vésicale maternelle. La réalisation d'un schéma notifiant ces différents paramètres est utile.

Amniocentèse

Technique

Plusieurs options sont possibles. Une aiguille peut être insérée dans chaque sac gestationnel de façon séquentielle. Pour les grossesses monochoriales, en l'absence de signes échographiques et de discordance de croissance, se discute la réalisation d'un seul prélèvement amniotique ; toutefois des caryotypes discordants ont été décrits ; la décision se prend au cas par cas. Certains opérateurs s'aident d'une teinture rouge carmin qui colore en bleu le liquide amniotique en fin de prélèvement par injection de 2 à 3 mL avant de ponctionner l'autre sac ovulaire dont le liquide est non teinté par le rouge carmin. La coloration au bleu de méthylène est déconseillée, elle présente un risque fœtal d'atrésie de l'intestin grêle, de méthémoglobinémie et de coloration cutanée.

L'autre option est d'utiliser une aiguille pour les deux prélèvements. Après le premier prélèvement le mandrin est remis en place, le septum interamniotique franchi sans hésitation, le mandrin retiré, les 2 mL de liquide amniotique initiaux éliminés puis le prélèvement réalisé.

Complications et risques

Les risques et complications des amniocentèses sur grossesse multiple sont comparables à celles sur singleton, échec de culture, infection, traumatisme fœtal, allo-immunisation Rhésus. D'autres sont plus spécifiques.

Pertes fœtales

Il existe un facteur de risque à 2,42 de pertes fœtales supplémentaires pour une grossesse multiple avec amniocentèse selon une méta-analyse récente [24].

Ponction itérative du liquide amniotique d'un seul fœtus

Le risque est estimé à 3,5 %, en particulier si l'on n'utilise pas le carmin indigo [25]. Pour s'assurer de la fiabilité du prélèvement on utilise la biochimie du liquide amniotique avec dosages des phosphatases alcalines, γ-glutamyl transférase et protéines totales. On peut aussi étudier les polymorphismes de l'ADN des deux fœtus.

Biopsie de villosités choriales

L'intérêt de ce prélèvement du 1er trimestre est la possibilité de faire une réduction embryonnaire précoce si un résultat est anormal. Toutefois, il est techniquement plus difficile qu'une amniocentèse avec le risque principal de contaminer un prélèvement fœtal par l'autre.

Technique

Si la grossesse est monochoriale, un seul prélèvement est réalisé. Son mode de réalisation ne diffère pas de celui d'une grossesse singleton. Si la grossesse est bichoriale, deux prélèvements sont nécessaires. Si les placentas sont séparés, chaque prélèvement est réalisé avec un matériel indépendant. L'aiguille à prélèvement d'un fœtus ne doit pas traverser le sac ovulaire de l'autre. Si les placentas sont fusionnés chaque prélèvement doit être le plus éloigné possible de la zone de fusion placentaire et proche de l'insertion du cordon du jumeau concerné.

Complications et risques

Pertes fœtales

Le risque de pertes fœtales d'une trophocentèse est mal évalué dans les grossesses multiples, les études portant sur de petits effectifs ; toutefois, ces études montrent la faisabilité de la technique, son intérêt pour un diagnostic avant une interruption sélective de grossesse à la fin du 1er trimestre et l'absence d'augmentation significative du taux de pertes fœtales [26]. Ce taux est estimé entre 2 et 4 % avant 24 SA et ne diffère pas significativement de celui d'une amniocentèse [26–29].

Ponction itérative d'un même placenta ou contamination d'un prélèvement

L'erreur de prélèvement est rapportée dans 0,6 à 0,8 % des cas. Ce taux augmente avec les grossesses multiples de haut rang. Les résultats incertains sont plus fréquents par trophocentèse que par amniocentèse, 5 *versus* 0,3 %. Le résultat de l'examen cytogénétique et l'étude de polymorphismes de l'ADN peuvent permettre de différencier les échantillons. En cas de d'incertitude persistante, une amniocentèse au 2e trimestre peut être nécessaire [30].

Autres

Les risques d'une biopsie de villosités choriale sur grossesse singleton s'appliquent aux grossesses multiples : allo-immunisation anti-Rh-1, infection, rupture de la poche des eaux, saignements, etc.

Diagnostic génétique sur sang maternel

Dans le sang maternel circule des cellules et des acides nucléiques fœtaux. Les cellules fœtales sont rares, persistent longtemps dans le sang maternel et peuvent dater d'une grossesse antérieure. Elles ne sont donc pas utilisables pour un diagnostic prénatal en routine. L'ADN ou l'ARN fœtal circulent en abondance, sont spécifiques de la grossesse en cours et ont une demi-vie très courte de quelques minutes. L'ADN et l'ARN fœtaux proviennent du placenta et du fœtus ; ils représentent 3 à 6 % des acides nucléiques circulants. Ils sont détectables à partir de 5 SA, presque toujours après 9 SA. Le principe consiste à détecter des séquences d'acides nucléiques spécifiques du chromosome Y dans le sang maternel qui sont alors forcément d'origine fœtale ou de détecter des séquences d'ADN d'une maladie génétique héritée du père. En pratique, il existe deux indications actuelles : la recherche du sexe fœtal sur sang maternel et la recherche du gène Rh1 fœtal chez les patientes Rh-1 allo-immunisées.

Détermination de sexe fœtal sur sang maternel

La détermination par PCR de séquence spécifiques du chromosome Y est possible dès 7 SA et est certaine après 10 SA pour affirmer le sexe fœtal. Les indications permettent d'envisager un diagnostic prénatal précoce des maladies génétiques liées à l'X comme l'hémophilie ou la myopathie de Duchenne de Boulogne. Par ailleurs si le fœtus est à risque d'hyperplasie congénitale des surrénales, la détermination précoce du sexe fœtal féminin permettra d'éviter, grâce à un traitement préventif par dexaméthasone, le syndrome de virilisation.

Sur le plan pratique, le prélèvement de sang maternel est réalisé à 11–12 SA avant un éventuel diagnostic prénatal. Dans le cas particulier de l'hyperplasie congénitale des surrénales, il est réalisé à 7 SA, les fœtus de sexe féminin sont

traités dès le résultat connu et le diagnostic de sexe recontrôlé à 12 SA avant le diagnostic prénatal invasif [31].

Détermination du statut Rh1 du fœtus chez une mère Rh-1 allo-immunisée

La détermination du statut fœtal permet d'éviter la surveillance intensive de l'évolutivité de l'allo-immunisation maternelle si celui-ci n'est pas porteur de ce gène. En pratique, le prélèvement maternel est réalisé à 12 SA et contrôlé un mois après si le fœtus est Rh-1. La diffusion des techniques à un nombre suffisant de laboratoires national devrait permettre dans un avenir proche de tester toute femme enceinte Rh-1 et éviter ainsi une prophylaxie inutile quand le fœtus est Rh-1 [31].

RÉFÉRENCES

[1] Bombard AT, Powers JF, Carter S, et al. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172 : 868–72.

[2] Giorlandino C, Morbili L, Bilanconi E, et al. Transplacental amniocentesis : is it really a higher risk procedure ? Prenat Diagn 1994; 14 : 803–6.

[3] Nagel H, Vandenbussche F, Keirse M, et al. Amniocentesis before 14 completed weeks as an alternative to transabdominal chorionic villus sampling : a controlled trial with infants follow-up. Prenat Diagn 1998; 18 : 465–75.

[4] Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. Obstet Gynecol 2006; 108 : 1067–72.

[5] Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986; 1 : 1287–93.

[6] Canadian Early Midtrimester Amniocentesis Trial. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 1998; 351 : 242–7.

[7] Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling a systematic review. Obstet Gynecol 2007; 110 : 687–94.

[8] Nicolaides K, Brizot M, Patel F, Snidjers R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10–13 weeks gestation. Lancet 1992; 344 : 435–9.

[9] Roper EC, Konje JC, De Chazal RC, et al. Genetic amniocentesis : gestation-specific pregnancy outcome and comparison of outcome following early and traditional amniocentesis. Prenat Diagn 1999; 19 : 803–7.

[10] Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, et al. Randomized study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. Lancet 1997; 350 : 697–703.

[11] Thoulon JM, Arnould P, Bretones S. Techniques de prélèvements ovulaires pour le diagnostic prenatal. Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Gynécologie-Obstétrique, 5-015-C-1, 1997. p. 140.

[12] ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007; 110 : 1459.

[13] Baird PA, Yee IM, Sadovnick AD. Population-based study of long-term outcomes after amniocentesis. Lancet 1994; 344 : 1134.

[14] Smidt-Jensen S, Hahnemann N. Trans-abdominal chorionic villus sampling for fetal genetic diagnosis : technical and obstetrical evaluation of 100 cases. Prenat Diagn 1988; 8 : 7–17.

[15] Kulliev A, Modell B, Jackson L. Risk evaluation of CVS. Prenat Diagn 1993; 13 : 197–209.

[16] Winjberger L, Van Der Schouw Y, Christiaens C. Learning in medecine : chorionic villus sampling. Prenat Diagn 2000; 20 : 241–6.

[17] Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, et al. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. Lancet 1992; 340 : 1237–44.

[18] Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syt Rev 2003; 3 : CD003252.

[19] Brambati B, Terzian E, Tognoni G. Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods. Prenat Diagn 1991; 11 : 287–93.

[20] Daffos F, Forestier F, Kaplan C, Cox W. Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol 1988; 158 : 939–46.

[21] Donner C, Rypens F, Paquet V, et al. Cordocentesis for rapid karyotype : 421 consecutive cases. Fetal Diagn Ther 1995; 10 : 192–9.

[22] Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, et al. Cordocentesis at 16–24 weeks of gestation experience of 1320 cases. Prenat Diagn 2000; 20 : 224–8.

[23] Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol 1993; 168 : 1339–44.

[24] Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, et al. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009; 200 : 57. e1–6.

[25] Weisz B, Rodeck CH. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. Prenat Diagn 2005; 25 : 751–8.

[26] Brambati B, Tului L, Guercilena S, Alberti E. Outcome of first-trimester chorionic villus sampling for

RÉFÉRENCES

genetic investigation in multiple pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 ; 17 : 209–16.

[27] Simonazzi G, Curti A, Farina A, et al. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations : which is the best sampling technique ? Am J Obstet Gynecol 2010 ; 202 : 365. e1–5.

[28] Wapner RJ, Johnson A, Davis G, et al. Prenatal diagnosis in twin gestations : a comparison between second trimester amniocentesis and first trimester chorionic villus sampling. Obstet Gynaecol 1993 ; 82 : 49–56.

[29] Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, et al. Second-trimester amniocentesis vs. chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations. Ultrasound Obstet Gynaecol 2002 ; 20 : 476–81.

[30] Van den Berg C, Braat AP, Van Opstal D, et al. Amniocentesis or chorionic villus sampling in multiple gestations ? Experience with 500 cases. Prenat Diagn 1999 ; 19 : 234–44.

[31] Wolfberg A, Bianchi DW. Prenatal diagnosis using cell-free nucleic acids in maternal blood. UpToDate ; 2010.

CHAPITRE

6

Génétique médicale et diagnostic prénatal

D. Bonneau

La génétique médicale est une discipline dont le rôle est triple :

1. faire le diagnostic des maladies génétiques ;
2. participer à la prise en charge des sujets qui en sont atteints ;
3. donner un conseil génétique, c'est-à-dire évaluer pour les membres d'une famille le risque de survenue ou de récurrence de la pathologie et proposer aux couples à risque des mesures de prévention pour leur descendance.

En ce qui concerne le diagnostic prénatal, l'activité des généticiens relève d'une démarche médicale originale dans la mesure où (*i*) elle s'adresse à un couple et non à un seul individu, (*ii*) elle peut concerner une tierce personne : le fœtus en gestation, (*iii*) elle ne débouche que dans de très rares cas sur un traitement curatif et (*iv*) les mesures de prévention se limitent le plus souvent à l'interruption médicale de grossesse et plus rarement au don de gamètes ou au diagnostic pré-implantatoire*. *[Les mots marqués d'un astérisque sont définis dans le glossaire, cf. encadré 6.1.]*

Depuis 2007, les généticiens médicaux sont assistés dans leur travail par des conseillers en génétique [1]. Les généticiens et les conseillers en génétique participant de façon active au diagnostic prénatal font obligatoirement partie des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) [2].

Après un rappel sur les maladies génétiques et les malformations congénitales*, nous aborderons dans ce chapitre la génétique médicale sur le versant du diagnostic prénatal à partir de situations cliniques.

Maladies génétiques

Les maladies génétiques peuvent être divisées en (*i*) maladies monogéniques*, (*ii*) anomalies chromosomiques et (*i*) maladies multifactorielles [3].

La répartition de ces différentes étiologies pour les malformations congénitales* est donnée dans le tableau 6.1.

Hérédité monogénique

Elle concerne des maladies ou des caractères dont le phénotype* est déterminé de façon prépondérante par l'altération d'un seul gène*. La base *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [4] référence à l'heure actuelle (mars 2010) 6 852 phénotypes correspondant à ce type d'hérédité, les mécanismes moléculaires n'étant connus que pour moins de la moitié d'entre eux (3 065).

Dans leur majorité, la transmission de ces maladies suit les lois de Mendel et se fait selon plusieurs modes : autosomique dominant (AD), autosomique récessif* (AR), récessif* lié au chromosome X (RLX), dominant lié au chromosome X (DLX).

Hérédité autosomique dominante

Les principales caractéristiques de ce mode de transmission sont les suivantes :

- les gènes* responsables des maladies transmises sur le mode autosomique dominant (AD) sont localisés sur les autosomes*. L'allèle* muté responsable de la maladie est dominant* sur l'allèle normal, la maladie s'exprime chez les hétérozygotes* ;
- dans les formes familiales, les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît verticale sur l'arbre généalogique ;
- les hommes et les femmes sont atteints de façon identique ;
- la transmission de la maladie peut se faire par les deux sexes et l'on peut observer des transmissions père-fils qui sont pathognomoniques de ce mode d'hérédité ;
- tout sujet porteur d'une mutation* AD a un risque de 50 % de la transmettre à ses enfants quel que soit son sexe (fig. 6.1) ;
- certaines mutations* dominantes ont une pénétrance* incomplète : les sujets qui en sont porteurs peuvent n'avoir aucun signe de la maladie ;
- certaines mutations* peuvent avoir une expressivité variable, ce qui explique que les maladies AD peuvent s'exprimer par des signes cliniques différents ou être d'une gravité différente d'un individu à l'autre ;
- les maladies AD peuvent apparaître par néomutation*. Dans ces cas, l'anomalie génétique n'est pas présente chez les parents du sujet atteint mais apparaît de façon accidentelle lors de la gamétogenèse. Dans cette situation, le risque de récidive est faible mais il faut garder à l'esprit la possibilité d'une mosaïque germinale* chez l'un des parents.

Des exemples de pathologies malformatives transmises sur le mode AD sont donnés dans le tableau 6.2.

ENCADRÉ 6.1

Glossaire

Allèle morbide : désigne un allèle porteur d'une mutation* pathogène.
Allèle sauvage : désigne un allèle sans mutation* pathogène.
Allèles : ce sont les différentes formes que peut prendre un gène, à un locus* donné.
Autosomes : ce sont les 22 paires de chromosomes identiques dans les deux sexes.
Congénital : une maladie ou une malformation congénitale est présente à la naissance; elle peut être génétique ou non (par exemple, le virus de la rubéole peut être à l'origine d'anomalies congénitales). À l'inverse, beaucoup de maladies génétiques ne sont pas congénitales et ne s'expriment qu'au cours de la vie; on estime que 10 % des maladies monogéniques ne sont découvertes qu'à l'âge adulte.
Diagnostic pré-implantatoire : recherche d'une anomalie génique ou cytogénétique sur des embryons obtenus par fécondation in vitro. Les embryons non porteurs de l'anomalie sont transférables dans l'utérus.
Dominant : un allèle ou un caractère est dit dominant quand il s'exprime au niveau du phénotype chez les hétérozygotes.
Gène : unité d'information génétique.
Génotype : c'est, au sens strict, la constitution génétique de la cellule ou de l'individu. Par simplification, ce terme désigne la configuration des allèles à un locus* donné.
Gonosomes ou chromosomes sexuels : les chromosomes X et Y.
Hétérogénéité génétique : terme rendant compte du fait qu'une maladie génétique peut être causée par des mutations* dans des gènes différents.
Hétérozygote : individu possédant deux allèles différents à un même locus*.
Hétérozygote composite : individu présentant deux mutations* différentes sur les deux allèles à un même locus*.
Homozygote : individu possédant deux allèles identiques à un même locus*.
Hybridation fluorescente *in situ* : technique consistant à étudier, grâce à un fragment d'ADN (sonde) rendu fluorescent, une région chromosomique spécifique.
Locus : site physique où se situe un gène sur le chromosome.
Monogénique : une maladie monogénique est une maladie génétique due à des altérations dans un seul gène.
Mosaïque germinale : présence d'une mutation* uniquement au niveau gonadique.
Mutation : variation permanente de la séquence d'un gène. La présence d'une mutation n'est pas synonyme de pathologie; en effet, celle-ci peut n'avoir aucune conséquence sur le phénotype (mutation silencieuse ou polymorphisme).
Néomutation : c'est une modification d'un gène touchant de façon isolée et pour la première fois un individu d'une famille.
Pénétrance : c'est la probabilité qu'un individu présente le phénotype pathologique sachant qu'il porte le génotype* à risque. La pénétrance est dite complète si cette probabilité est égale à 1 et incomplète si elle est inférieure à 1.
Phénotype : désigne les caractères observés. En génétique humaine, il peut s'agir aussi bien d'un caractère non pathologique (par exemple, groupes sanguins, groupes tissulaires HLA) que d'une maladie.
Récessif : un allèle ou un caractère est dit récessif lorsqu'il ne s'exprime au niveau du phénotype que chez les homozygotes ou les hétérozygotes composites.
Robertsonienne : définit une translocation entre les chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22).
Syndrome : association non fortuite de signes cliniques.

Hérédité autosomique récessive

Les principales caractéristiques de ce mode de transmission sont les suivantes :

- les gènes responsables des maladies transmises sur le mode autosomique récessif* (AR) sont localisés sur les autosomes. L'allèle morbide* responsable de la maladie est récessif par rapport à l'allèle sauvage; les hétérozygotes* sont sains et la maladie ne s'exprime que chez les homozygotes* ou les hétérozygotes composites*;
- dans les familles, les sujets atteints se retrouvent le plus souvent dans la même fratrie, donnant une répartition horizontale sur l'arbre généalogique;
- les garçons et les filles sont atteints avec la même probabilité;
- les deux parents sont en général sains mais sont le plus souvent porteurs d'une mutation* dans le gène en cause (hétérozygotes);
- un couple d'hétérozygotes a un risque de 25 % d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle conception (fig. 6.2);
- la consanguinité augmente le risque de survenue des pathologies AR.

Des exemples de pathologies malformatives transmises sur le mode AR sont donnés dans le tableau 6.3.

Hérédité liée au chromosome X

Les maladies dont le gène est localisé sur le chromosome X se transmettent le plus souvent sur le mode récessif* lié à l'X; certaines d'entre elles sont transmises sur le mode dominant lié à l'X.

Les principales caractéristiques de l'**hérédité récessive liée à l'X** (RLX) sont les suivantes :

- seuls les garçons sont atteints;

TABLEAU 6-1

Répartition en pour cent des malformations congénitales* en fonction de leur étiologie (d'après Mueller et al. [3]).

Étiologies des malformations congénitales	*%*
Génétiques	
Chromosomiques	6
Monogéniques	7,5
Multifactorielles	20–30
Sous-total	*30–40*
Environnementales	
Toxiques	2
Infectieuses	2
Pathologies maternelles	2
Agents physiques	1
Inconnues	50
Total	**100**

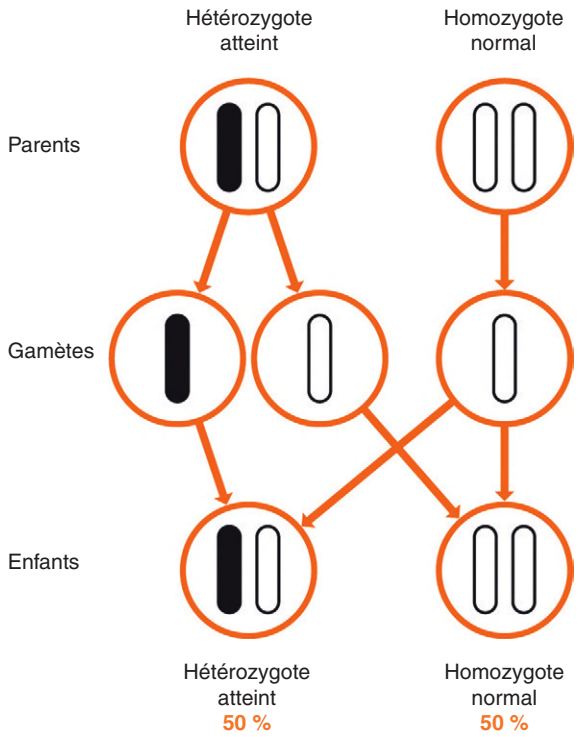


Fig. 6.1. – *Représentation schématique du risque de transmission d'une maladie autosomique dominante (le gène muté est en noir).*
Source : Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale, Génétique médicale, formelle chromosomique, moléculaire, clinique*, Elsevier-Masson, 2004, pp. 47–54.*

- dans les formes familiales, les sujets mâles atteints se retrouvent uniquement dans la lignée maternelle ;
- il n'y a aucun sujet atteint dans la lignée paternelle et il n'y a jamais de transmission père-fils ;
- les femmes porteuses du gène muté sont dites conductrices de la maladie ; elles sont indemnes de la maladie ;
- les risques de transmission pour une femme conductrice sont les suivants (fig. 6.3) : un garçon sur deux est atteint ; une fille sur deux est conductrice ;
- toutes les filles nées d'un homme atteint sont conductrices.

Les principales caractéristiques de l'**hérédité dominante liée à l'X** (DLX) sont les suivantes :

- dans la transmission DLX, l'allèle morbide se comporte comme un caractère dominant et se manifeste aussi bien chez les garçons que chez les filles (souvent à un degré de gravité moindre) ;
- les femmes atteintes peuvent transmettre leur maladie aux enfants des deux sexes avec un risque d'un sur deux (fig. 6.4) ;
- dans la descendance d'un homme atteint toutes les filles reçoivent le gène muté et développent la maladie ; en revanche, il n'y a jamais de garçon atteint (pas de transmission père-fils).

Des exemples de maladies RLX et DLX sont donnés dans le tableau 6.4.

Hérédité multifactorielle

Les maladies multifactorielles sont dues à l'action combinée de facteurs génétiques et environnementaux. C'est le cas de beaucoup de maladies communes comme l'obésité, le diabète de type 2 ou l'hypertension. C'est également le cas de la majorité des malformations congénitales* non syndromiques ne touchant qu'un seul organe (tableau 6.5).

L'exemple le plus parlant à ce sujet est celui des anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida et anencéphalie) pour lesquelles les facteurs étiologiques sont multiples : facteurs génétiques, origine géographique, carence en acide folique, prise d'acide valproïque au cours de la grossesse, etc.

Anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques ont une prévalence globale de 9 pour 1 000 naissances vivantes [5] (tableau 6.6). Elles sont retrouvées chez 6 à 12 % des mort-nés [6] et sont responsables d'environ 6 % des malformations congénitales*. En règle générale, toutes les anomalies de structure touchant les autosomes, comme les délétions, les duplications, les trisomies et les monosomies, entraînent des malformations somatiques et/ou un retard mental. Le niveau de détection d'un caryotype conventionnel est compris entre 3 et 10 mégabases (1 Mb = 1 million de paires de bases). Cependant, certaines anomalies chromosomiques peuvent être de plus petite taille (quelques milliers de paires de bases) comme la microdélétion 22q11 responsable du syndrome vélo-cardio-facial nécessitant d'avoir recours à des techniques d'hybridation fluorescente *in situ** (FISH) pour les mettre en évidence.

Le niveau de détection des anomalies chromosomique peut encore être augmenté par des techniques de cytogénétique moléculaire (CGH-array), mais l'utilisation de ces méthodes est encore limitée en prénatal [7].

TABLEAU 6-2

Exemples de maladies transmises sur le mode autosomique dominant s'exprimant en prénatal.

Maladies	*Signes reconnaissables en prénatal*	*Gène*
Dystrophie myotonique de Steinert	Hydramnios Pieds bots	DMPK
Achondroplasie	Membres courts < 5e centile Macrocéphalie, front bombant, nez plat	FGFR3
Ostéogenèse imparfaite type II	Raccourcissement et déformation majeurs des membres avec fractures osseuses multiples Étroitesse du thorax Densité osseuse diminuée Crâne déformable	Collagène de type I (COL1A1, COL1A2)
Sclérose tubéreuse de Bourneville	Tumeurs cardiaques multiples (rhabdomyomes) Anomalies cérébrales (écho/IRM)	TSC1, TSC2
Syndrome CHARGE	Cardiopathie Absence des canaux semi-circulaires Microphtalmie Absence des bulbes olfactifs Fente labiopalatine Anomalies génitales et rénales	CHD7
Syndrome de Treacher-Collins (Franceschetti)	Micrognathisme Malformations des oreilles externes Hypoplasie malaire Hydramnios (70 % des cas)	TCOF1
Syndrome EEC (*Ectrodactily-Ectodermal-dysplasia Clefting*)	Ectrodactylie Fente labio-palatine	TP63

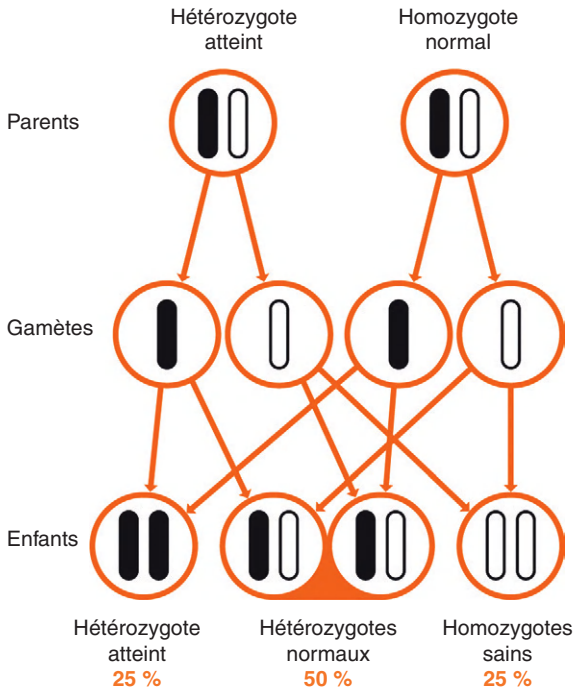


Fig. 6.2. – *Représentation schématique du risque de transmission d'une maladie autosomique récessive (le gène muté est en noir).*
Source : Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale, Génétique médicale, formelle chromosomique, moléculaire, clinique*, Elsevier-Masson, 2004, pp. 47–54.*

Les anomalies chromosomiques surviennent le plus souvent au cours de la méiose, pendant la formation de l'un des deux gamètes. Dans ce cas, les caryotypes des deux parents sont normaux ; il s'agit alors d'une anomalie chromosomique survenue *de novo* et le risque de récidive lors d'une future grossesse est très faible (voir plus loin).

Plus rarement, l'un des parents est porteur d'une anomalie chromosomique dite équilibrée, c'est-à-dire sans conséquence phénotypique pour lui. En revanche, il existe pour cette personne un risque de malségrégation méiotique pouvant conduire à la formation d'un gamète puis d'un zygote porteur d'une anomalie chromosomique déséquilibrée.

Situations pratiques de génétique médicale

Le consultant est atteint d'une maladie génétique ou d'une malformation congénitale*

Il s'agit d'une situation très fréquente de consultation, pour laquelle la démarche du généticien est la suivante :

- faire un diagnostic précis de l'affection en cause. C'est un point crucial car sans diagnostic précis, il n'est pas possible d'évaluer le risque de transmission de la maladie ni de le prévenir. Cela nécessite de faire un examen clinique minutieux de la personne, d'avoir recours à des examens complémentaires orientés et souvent de

TABLEAU 6-3

Exemples de maladies transmises sur le mode autosomique récessif* s'exprimant en prénatal.

Maladies	*Signes d'appel en prénatal*	*Gènes*
Mucoviscidose	Intestin hyperéchogène	CFTR
Syndrome de Bardet-Biedl	Gros reins hyperéchogènes Hexadactylie postaxiale	BBS1-14
Syndrome de Meckel	Encéphalocèle occipital (80 %) Hexadactylie postaxiale (75 %) Gros reins hyperéchogènes Anomalie de la fosse postérieure Fente labiopalatine (30 %) Oligoamnios	MKS1, 3, 4 et 5
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz	Microcéphalie (90 %) Cardiopathie (40 %) Micropénis/hypospade/cryptorchidie (40 %) Fente palatine (40 %) Polydactylie postaxiale (25–50 %) Syndactylie II/III orteils Anomalies rénales	DHCR7

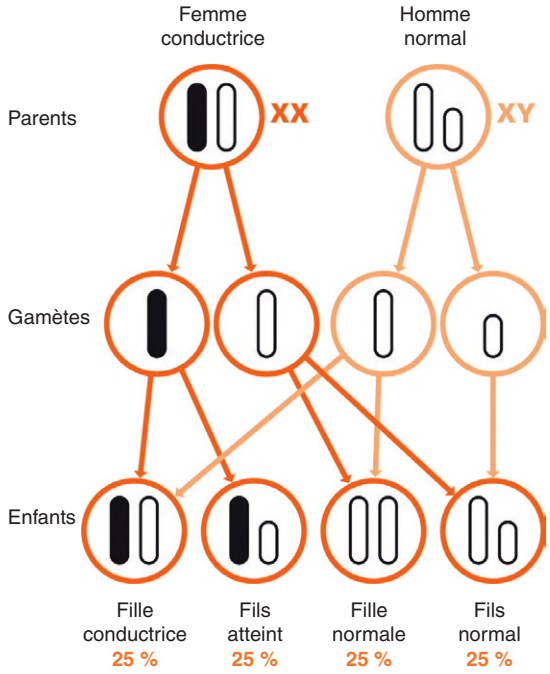


Fig. 6.3. – *Représentation schématique du risque de transmission pour une femme conductrice d'une maladie récessive liée à l'X (le gène muté est en noir).*
Source : Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale, Génétique médicale, formelle chromosomique, moléculaire, clinique*, Elsevier-Masson, 2004, pp. 47–54.*

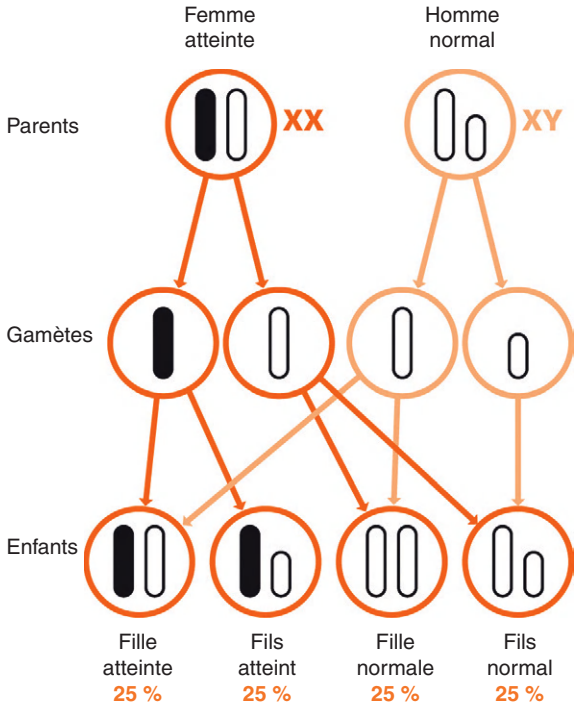


Fig. 6.4. – *Représentation schématique du risque de transmission pour une femme atteinte d'une maladie dominante liée à l'X (le gène muté est en noir).*
Source : Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale, Génétique médicale, formelle chromosomique, moléculaire, clinique*, Elsevier-Masson, 2004, pp. 47–54.*

prendre l'avis d'autres spécialistes. Il s'agit d'un travail long devant être mené bien en amont du projet procréatif du couple ;

- reconstituer les antécédents familiaux et faire un arbre généalogique en utilisant les conventions internationales (fig. 6.5) ;
- tenter d'établir le mode de transmission. C'est facile quand l'affection est connue et/ou lorsque l'analyse de l'arbre généalogique est contributive. C'est plus difficile quand il s'agit d'un cas isolé dans la famille ;
- évaluer le risque pour les futurs enfants ou pour la grossesse en cours ;
- tenter d'apporter la preuve moléculaire de la maladie, c'est-à-dire essayer de mettre en évidence la ou les mutations* dans le gène responsable de l'affection. C'est facile quand le diagnostic clinique est précis, que le gène causal est identifié et qu'il existe un laboratoire pouvant effectuer l'analyse en routine. C'est difficile, voire impossible, quand le diagnostic clinique est incertain, quand le gène causal n'est pas identifié, quand de nombreux gènes peuvent être responsables du même phénotype (hétérogénéité génétique*) ou, enfin, quand aucun laboratoire ne fait l'analyse en routine.

Au terme de cette démarche, il est possible de distinguer deux types de situation : des cas faciles pour lesquels la conduite à tenir est simple et des cas plus complexes pour lesquels la prévention est difficile à mettre en place.

TABLEAU 6-4

Exemples de maladies récessives et dominantes liées à l'X.

Maladies	*Mode de transmission*	*Gène*
Dystrophie musculaire de Duchenne	RLX	Dystrophine
Hémophilie A	RLX	Facteur VIII
Hémophilie B	RLX	Facteur IX
Syndrome de l'X fragile	DLX	FMR1
Déficit en ornithine transcarbamylase (OTC)	DLX	OTC
Incontinentia pigmenti	DLX (létal *in utero* chez le)	NEMO

TABLEAU 6-5

Prévalence des malformations congénitales* ayant une hérédité multifactorielle avec leur risque de récurrence après la naissance d'un enfant atteint.

	Prévalence pour 1 000 naissances	*Risque de récurrence après la naissance d'un enfant atteint (parents non atteints) (%)*	*Risque relatif*
Cardiopathies congénitales isolées	8	1–4	1,25–5
Tétralogie de Fallot	0,3	3	100
Anencéphalie	1,5	4–5	26–33
Spina bifida	2,5	4–5	16–20
Hypospade	2	10	50
Fente labiale +/– fente palatine	1–2	4	20–40
Fente palatine	0,4	4	100
Luxation congénitale de hanche	1	6	60
Pieds bots	1–2	3	15–20

TABLEAU 6-6

Prévalence des anomalies chromosomiques dans une population de nouveau-nés non sélectionnés (d'après Jacobs et al. [5]).

Anomalies chromosomiques	*Incidence pour 1 000 naissances*
Prévalence globale	9,1
Trisomies autosomiques	1,4
Anomalies autosomiques équilibrées	5,2
Anomalies autosomiques déséquilibrées	0,6
Anomalies des chromosomes sexuels chez les nés de phénotype masculin	1,2
Anomalies des chromosomes sexuels chez les nés de phénotype féminin	0,75

Exemple de situation facile

Une femme est atteinte d'une forme modérée de dystrophie myotonique de Steinert. Il s'agit d'une affection autosomique dominante due à une mutation* instable (répétition de triplets CTG de taille variable) dans le gène DMPK. La gravité de la maladie est fonction de la taille de la mutation* qui peut augmenter de façon considérable en cas de transmission maternelle. Les grandes mutations sont responsables de formes néonatales gravissimes de la maladie, entraînant soit un décès de l'enfant en période périnatale (50 %), soit un retard mental sévère (50 %). Le fœtus a un risque de 50 % d'être porteur d'une mutation* de grande taille. Cela justifie la proposition d'un diagnostic prénatal (DPN) par la recherche directe de la taille de la mutation* sur l'ADN fœtal.

Exemple de situation difficile

Le consultant est atteint d'une rétinite pigmentaire ; c'est un cas isolé dans sa famille. Les rétinites pigmentaires sont des affections ophtalmologiques dues à une dégénérescence progressive des cellules photoréceptrices de la rétine

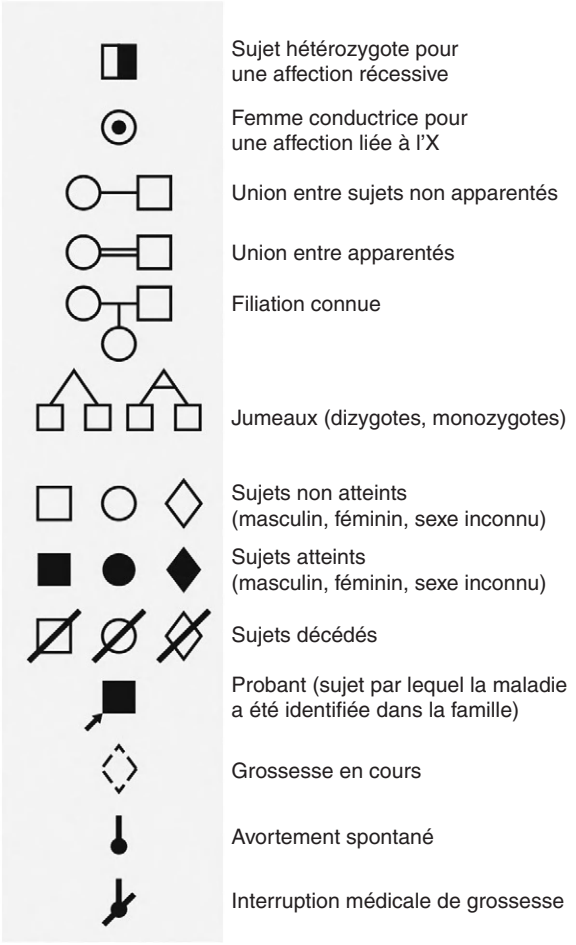


Fig. 6.5.– *Principaux symboles utilisés pour la réalisation d'un arbre généalogique.*
Source : Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale, Génétique médicale, formelle chromosomique, moléculaire, clinique*, Elsevier-Masson, 2004, pp. 47–54.*

conduisant à un handicap visuel de gravité variable. Ce sont des maladies extrêmement hétérogènes sur le plan clinique et génétique. Tous les modes de transmission mendélienne ont été décrits et plus de 50 gènes ont été identifiés.

Devant un cas isolé dans une famille, il est très difficile de déterminer le mode de transmission et le risque pour les futurs enfants. Sauf cas particulier, il est difficile de déterminer la cause génétique en raison de la diversité des gènes impliqués dans ce groupe de maladies.

Dans ces conditions, le conseil génétique est difficile à donner et, dans un grand nombre de cas, aucun DPN ne peut être proposé.

Un apparenté proche du consultant est atteint ou suspect d'être atteint d'une maladie génétique

Là encore, il s'agit d'un motif fréquent de consultation pour laquelle la démarche est proche de celle du paragraphe précédent conduisant à deux types de situations : faciles et difficiles.

Situations faciles

- *Premier exemple :* le premier enfant d'un couple est atteint de mucoviscidose. Il s'agit d'une affection autosomique récessive pour laquelle le risque de récidive est de 25 %. Il faut identifier les deux mutations* causales dans le gène CFTR et rechercher chacune d'elle chez les parents. Une fois cette étape terminée, il sera possible de proposer un DPN lors des futures grossesses en recherchant ces deux mutations sur l'ADN fœtal.
- *Deuxième exemple :* un couple a un enfant atteint de sclérose de Bourneville. Il s'agit d'une affection autosomique dominante donnant un retard mental et une épilepsie dans 50 % des cas. Deux gènes, TSC1 et TSC2, ont été identifiés comme responsables de cette maladie. L'examen clinique soigneux des deux parents, complété par une échographie rénale et une IRM cérébrale, est normal. L'établissement de l'arbre généalogique ne montre aucun autre sujet atteint dans la famille. Une mutation* dans le gène TSC2 est mise en évidence chez l'enfant ; celle-ci n'est pas retrouvée chez les parents. Il s'agit vraisemblablement d'une néomutation. Pour une future grossesse, le risque de récidive est faible ; il faut cependant tenir compte de la probabilité de 2 % de mosaïque germinale* [8] et proposer un DPN par recherche directe de la mutation* chez le fœtus.

Situation difficile

Le frère de la consultante a un retard mental (QI < 50). L'examen clinique de ce garçon et l'arbre généalogique ne sont pas contributifs. Malgré les examens complémentaires approfondis, aucun diagnostic précis n'a pu être posé. La possibilité d'un retard mental récessif* lié à l'X ne peut être exclue. Le conseil génétique ne peut être précis, le risque pour un futur garçon de la consultante variant de 0 à 50 %. Aucun DPN ne peut être proposé.

Le couple a eu un premier enfant porteur d'une anomalie chromosomique

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une anomalie chromosomique survenue *de novo*.

Le risque de récidive pour les futures grossesses, bien que faible, est augmenté par rapport à celui de la population générale. Cela justifie de proposer un DPN cytogénétique pour les grossesses suivantes du couple. Le risque de récidive varie en fonction de l'âge maternel. Par exemple, après une grossesse interrompue pour trisomie 13 ou 18, le risque global du couple est multiplié par 3,8 (risque relatif), mais il est multiplié par 7,8 si la femme est âgée de moins de 35 ans. Pour la trisomie 21, le risque relatif global de récidive est de 2,2 et de 3,5 pour une femme de moins de 35 ans [9].

Par exemple, le risque de survenue à 16 semaines d'aménorrhée d'une trisomie 21 chez une femme de 30 ans est de 1/700. Après la conception d'un fœtus porteur d'une trisomie 21, ce risque est de 1/700 multiplié par 3,5, soit 1/200 pour les grossesses suivantes.

L'un des parents est porteur d'une anomalie chromosomique équilibrée

La présence d'une anomalie chromosomique de structure équilibrée (translocation réciproque, translocation robertsonienne*, inversion, insertion) chez l'un des parents peut être découverte dans le bilan d'une stérilité, d'avortements spontanés à répétition ou après la découverte d'un remaniement déséquilibré chez un premier enfant.

Dans ces situations, il est important d'évaluer le risque pour le couple d'avoir un fœtus viable porteur d'une anomalie chromosomique déséquilibrée dérivée de celle du parent.

Pour les translocations réciproques, ce risque dépend du mode de découverte de l'anomalie. Si la mise en évidence de l'anomalie parentale est faite dans le cadre d'une histoire d'avortements spontanés à répétition, le risque d'avoir un fœtus viable porteur du déséquilibre est faible. En revanche, si la découverte de l'anomalie chromosomique est faite dans le contexte de la naissance d'un enfant polymalformé, le risque de récidive est beaucoup plus élevé, aux alentours de 20 %.

Le risque de transmission d'une anomalie déséquilibrée peut dépendre du sexe du parent qui est porteur de l'anomalie équilibrée [10]. Par exemple, pour la translocation robertsonienne t(14 ; 21), le risque pour un fœtus d'être porteur d'une trisomie 21 est de 15 % si le remaniement est d'origine maternelle, et 2 % s'il est d'origine paternelle.

Découverte d'une anomalie fœtale à l'échographie

La constatation d'anomalies fœtales isolées ou multiples au moment de l'examen échographique prénatal engendre toujours du stress pour la femme enceinte et sa famille. Bien qu'une proportion de ces anomalies puisse être expliquée par la présence d'anomalies chromosomiques (anomalie de nombre, translocation déséquilibrée, délétions ou duplications), d'autres malformations peuvent s'intégrer dans des syndromes* identifiables reposant sur une des bases génétiques différentes (microdélétion ou hérédité dominante, récessive ou liée à l'X).

Une consultation de génétique médicale est nécessaire pour aider au diagnostic de la pathologie fœtale et éclairer le couple sur les décisions à prendre [11].

Cette consultation comporte la reconstitution de l'histoire de la grossesse en notant, en particulier, les éventuelles prises de médicaments et expositions à des toxiques exogènes (alcool, drogues illicites, etc.). Dans les antécédents familiaux, une attention particulière doit être portée aux enfants porteurs d'anomalies congénitales*, aux décès précoces et à la présence possible d'un lien de consanguinité entre les parents.

La consultation comporte également un examen clinique de la femme enceinte et de son conjoint. Cet examen doit se centrer sur l'identification de symptômes en rapport avec l'anomalie fœtale pouvant permettre de déceler une éventuelle pathologie autosomique dominante ou une anomalie chromosomique familiale.

Exemples :

- un fœtus présentant une malformation cardiaque conotroncale peut révéler la présence d'une délétion 22q11.2 familiale ;
- la découverte de tumeurs cardiaques fœtales doit faire rechercher des signes de sclérose tubéreuse de Bourneville chez les deux parents ;
- la découverte chez le fœtus de gros reins hyperéchogènes doit faire rechercher une polykystose rénale AD par l'échographie rénale des deux parents.

Au terme de cette consultation, des examens génétiques sont programmés en fonction de la situation clinique chez les parents et le fœtus ; leur finalité est expliquée au couple et les consentements sont recueillis.

Exemple : découverte d'une hyperéchogénicité intestinale

Un intestin hyperéchogène est dépisté dans 0,1 à 1,8 % des grossesses. Il peut être associé à des pathologies fœtales graves mais peut se voir également chez des fœtus normaux (65 % des cas) [12]. Des anomalies malformatives sont retrouvées dans 7 % des cas, des anomalies chromosomiques dans 3,5 % des cas, une infection virale dans 3 % des cas et une mucoviscidose dans 3 % des cas. Il est donc nécessaire d'obtenir un examen échographique fœtal approfondi, un caryotype fœtal et une recherche de mutation* du gène CFTR responsable de la mucoviscidose chez les deux parents [13].

En cas d'interruption médicale de la grossesse et surtout dans les cas où aucun diagnostic précis n'a pu être porté en prénatal, il est nécessaire de demander aux parents l'autorisation de pratiquer un examen fœtopathologique. Celui-ci peut, en effet, permettre d'obtenir de nouvelles informations sur le fœtus et modifier la prévention pour les grossesses ultérieures [14]. Si cet examen est refusé par les parents, il faut, malgré tout, tenter d'obtenir le maximum de renseignements sur le fœtus par un examen externe, des photographies et des radiographies.

RÉFÉRENCES

[1] Article L. 1132-1 du Code de la santé publique.

[2] Article R. 2131-12 du Code de la santé publique.

[3] Mueller RF, Young ID. Emery's elements of medical genetics. 11th ed. Edinburg : Churchill Linvingston ; 2001.

[4] Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/.

[5] Jacobs PA, Browne C, Gregson N, et al. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. J Med Genet 1992 ; 29 : 103–8.

[6] Silver RM, Varner MW, Reddy U, et al. Work-up of stillbirth : a review of the evidence. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 196 : 433–44.

[7] ACOG Committee Opinion No. 446. Array comparative genomic hybridization inprenatal diagnosis. Obstet Gynecol 2009 ; 114 : 1161–3.

[8] Roberts PS, Dabora S, Thiele EA, et al. Somatic mosaicism is rare in unaffected parents of patients with sporadic tuberous sclerosis. J Med Genet 2004 ; 41 : e69.

[9] De Souza E, Halliday J, Chan A, et al. Recurrence risks for trisomies 13, 18, and 21. Am J Med Genet A 2009 ; 149A : 2716–22.

[10] Harper PS. Practical genetic counseling. 5th ed. Oxford : Butterworth Heinemann : 1998.

[11] Gagnon A, Wilson R, Allen VM, et al. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2009 ; 31 : 875–81 882–9.

[12] Simon-Bouy B, Muller F. Groupe collaboratif français. Étude collaborative française de 682 cas d'hyperéchogénicité intestinale. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003 ; 32 : 459–65.

[13] Muller F, Simon-Bouy B, Girodon E, et al. Predicting the risk of cystic fibrosis with abnormal ultrasound signs of fetal bowel : results of a French molecular collaborative study based on 641 prospective cases. Am J Med Genet 2002 ; 110 : 109–15.

[14] Doyle LW. Effects of perinatal necropsy on counselling. Lancet 2000 ; 355 : 2093.

CHAPITRE

7

Choix d'une technique de laboratoire à la recherche d'une aneuploïdie

A. Guichet

L'obstétricien dispose de différentes techniques de prélèvement : amniocentèse, choriocentèse, ou prélèvement de sang fœtal. Le généticien dispose également de différents outils qui vont de la cytogénétique classique à la cytogénétique moléculaire en passant par des techniques de génétique moléculaire. C'est de leur concertation, s'appuyant sur une bonne connaissance du contexte clinique, voire échographique, que résulte la meilleure option diagnostique. Celle-ci prend principalement en compte d'une part les risques du prélèvement, et d'autre part la rapidité d'obtention du caryotype, la qualité de l'examen chromosomique ainsi que les possibilités du plateau technique moléculaire à disposition.

Caryotype fœtal

Cytogénétique classique ou conventionnelle

Le caryotype consiste à établir la carte chromosomique d'un individu afin d'explorer le nombre et la structure de ses chromosomes. La formule chromosomique normale d'un homme est 46,XY et celle d'une femme est 46,XX.

Pour être visualisés, les chromosomes doivent être étudiés dans un état de condensation important de la chromatine, plus précisément au stade métaphasique de la mitose cellulaire. Il est donc nécessaire que les cellules étudiées puissent entrer en division, ce qui est plus ou moins aisé à obtenir en fonction du type cellulaire utilisé [1].

Principe des techniques

Obtention de cellules en division

Selon le tissu étudié, il existe trois manières d'obtenir des cellules en division :

- soit il existe une activité mitotique spontanée (trophoblaste) ;
- soit on fait entrer les cellules dans le cycle cellulaire en utilisant des mitogènes (la phytohémagglutinine pour la culture de lymphocytes sanguins) ;
- soit on respecte le cycle cellulaire (les amniocytes d'un liquide amniotique).

La durée du cycle cellulaire propre à chaque type cellulaire explique le délai pour l'obtention des résultats pour un caryotype fœtal. En effet, lorsqu'il existe une activité mitotique spontanée, le résultat peut être donné en quelques heures (tissu trophoblastique) ; lorsqu'il existe un mitogène (qui peut agir sur les lymphocytes T), le résultat peut être donné en quelques jours pour le sang veineux. En revanche, lorsque l'on est tributaire du cycle cellulaire, il faut attendre que les cellules adhèrent et se multiplient (culture par adhésion cellulaire) ; ainsi, un délai d'au moins 7 jours est nécessaire pour l'obtention d'un caryotype à partir d'une ponction de liquide amniotique.

Obtention de métaphases analysables

Les chromosomes sont visibles pendant la métaphase de la mitose. On utilise un poison du fuseau mitotique, la colchicine, qui permet de bloquer toutes les cellules entrées dans le cycle cellulaire au stade métaphasique. Un choc hypotonique permet ensuite de faire gonfler les cellules et de disperser les chromosomes au sein de cette cellule [2]. Les mitoses sont ensuite fixées et, s'il s'agit d'une culture en suspension (comme la culture de lymphocytes sanguins), elles sont étalées sur lames.

Marquage des chromosomes

Banding

Pour identifier les chromosomes obtenus par cette technique, on utilise un système de marquage ou *chromosome banding*. Il existe deux systèmes de bandes, les bandes G et les bandes R, qui colorent chacune 50 % de l'euchromatine. Ces deux marquages sont réalisés soit systématiquement, soit pour le diagnostic prénatal, on peut n'utiliser qu'un seul *banding*. Les bandes G, riches en adénine et thymidine, sont obtenues après dénaturation enzymatique par la trypsine et coloration par le Giemsa. Les bandes R correspondent aux régions du génome riches en cytosine et guanine et sont obtenues après dénaturation thermique et coloration par le Giemsa. Les bandes R ont été appelées ainsi pour *reverse banding*, c'est-à-dire qu'une bande qui est noire en bandes G est blanche en bandes R, et vice versa. Le *banding* permet donc d'obtenir une

alternance de bandes sombres et de bandes claires dont la séquence est spécifique de chaque paire chromosomique et constante chez l'homme. Le *banding* d'une paire chromosomique correspond à un véritable code-barres permettant d'identifier cette paire chromosomique.

Résolution

Si l'on compte le nombre de bandes obtenues lors d'une technique cytogénétique, en partant du chromosome 1 jusqu'au chromosome 22 et en comptant les chromosomes X et Y, on obtient un certain nombre de bandes par génome haploïde : cela définit la résolution. Un examen cytogénétique standard permet d'obtenir environ 400 bandes par lot haploïde. Cette résolution peut être améliorée en utilisant des artifices techniques et l'on peut obtenir une haute résolution, c'est-à-dire environ 550 ou 800 bandes par génome haploïde (fig. 7.1).

La résolution obtenue est très différente selon le prélèvement considéré. En effet, l'étude directe d'un trophoblaste permet d'obtenir une résolution entre 300 et 400 bandes, la culture de trophoblaste et celle de liquide amniotique permettent d'obtenir une résolution entre 400 et 500 bandes, alors que le sang fœtal permet d'obtenir une résolution autour de 550 bandes, voire plus si l'on utilise des techniques dynamiques. Cette notion de résolution explique pourquoi l'on peut discuter le type de prélèvement prénatal à réaliser suivant que l'on s'oriente plutôt vers une anomalie de structure ou plutôt vers une anomalie numérique.

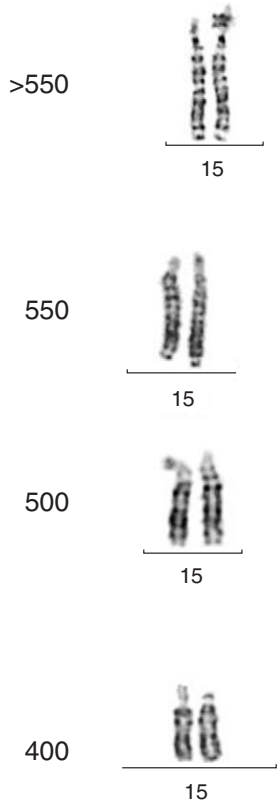


Fig. 7.1. – *Paires de chromosome 15 : exemples de différentes résolutions obtenues entre 400 bandes (prénatals) et plus de 550 bandes (postnatal)*

Le compte rendu d'un résultat de caryotype fœtal doit préciser :

- le type de culture ;
- la technique de marquage chromosomique utilisée selon la codification de la nomenclature internationale ;
- le nombre de cellules examinées, ou le nombre de clones obtenus pour les cultures *in situ* ;
- la formule chromosomique du patient selon la nomenclature internationale. Une formule chromosomique s'écrit comme suit : nombre total de chromosomes, chromosomes sexuels. Ainsi, une formule chromosomique féminine normale s'écrit : 46,XX.
- si un remaniement chromosomique est observé, il est décrit après cette première écriture en précisant le type d'anomalie, le chromosome concerné et enfin les points de cassure. Par exemple, une translocation réciproque équilibrée (t) entre un chromosome 2 et 8 s'écrit : 46,XX, t(2 ; 8)(p21 ; q31) ;
- un commentaire sous forme d'une courte conclusion.

Choix d'une méthode

Les prélèvements ovulaires seront traités dans un chapitre à part ; seront juste citées dans ce chapitre les particularités cytogénétiques de chaque tissu.

Amniocentèse

La culture de liquide amniotique a pour avantage une interprétation plus facile des résultats devant une mosaïque ou une pseudo-mosaïque grâce aux techniques de culture *in situ* et la présence de clones. Elle révèle des mosaïques rares (0,3 %) souvent indétectables sur sang fœtal et, enfin, la résolution obtenue est satisfaisante.

En revanche, le délai d'obtention du caryotype est au minimum de 8 à 10 jours.

C'est le prélèvement le plus pratiqué (environ 85 % des diagnostics prénatals en France sont réalisés à partir de liquide amniotique), car il répond à la très grande majorité des indications.

Choriocentèse

L'avantage de cette méthode est qu'à partir d'un prélèvement de trophoblaste, on réalise un examen direct (résultats en 24 à 48 heures) et une culture du trophoblaste (résultats en 15 jours). Pour l'étude directe, il est nécessaire d'obtenir 10 à 20 mg de tissu ; pour la culture de trophoblaste, 10 mg peuvent suffire.

En revanche, il arrive que la formule chromosomique retrouvée à partir du trophoblaste soit différente de celle observée chez le fœtus. Il s'agit d'une discordance fœto-placentaire qui se rencontre dans 1 à 2 % des examens réalisés. Ces mosaïques confinées au placenta peuvent avoir un retentissement important sur la croissance fœtale

et être responsables de retard de croissance intra-utérin (exemple : chromosome 16). Par conséquent, il est maintenant admis de réaliser systématiquement un examen direct et une culture pour chaque prélèvement de trophoblaste. De plus, la résolution obtenue par l'examen direct est souvent inférieure à celle obtenue sur le liquide amniotique ou le sang fœtal.

Pour notre équipe, la choriocentèse ne constitue pas une indication lorsque l'on recherche une anomalie fine de la structure chromosomique. Elle est réservée à la recherche d'une anomalie numérique.

Prélèvement de sang fœtal

L'avantage de cette méthode est de pouvoir réaliser un caryotype fœtal à partir de 0,5 ml de sang fœtal en sachant que la quantité optimale, pour notre laboratoire, se situe aux alentours de 1 ml. C'est l'examen cytogénétique fœtal qui permet d'avoir la meilleure résolution chromosomique. Il est donc particulièrement indiqué devant un ou plusieurs signes d'appel échographiques, car dans ces cas on recherche autant une anomalie de structure qu'une anomalie numérique. De plus, le résultat du caryotype peut être connu dans un délai très court, de l'ordre de 2 à 3 jours. Cependant, avec les techniques d'hybridation *in situ*, de moins en moins de prélèvements de sang fœtal sont réalisés uniquement pour la seule indication de caryotype fœtal.

Cytogénétique moléculaire ou techniques d'hybridation *in situ*

Principe

L'hybridation *in situ* (HIS, ou FISH en anglais) consiste à hybrider des sondes sur des préparations cytologiques, « *in situ* », en l'occurrence sur des préparations de chromosomes métaphasiques [3]. L'intérêt de cette méthode d'hybridation est qu'elle repose sur l'utilisation de sondes froides, non radioactives ; de plus, elle permet de respecter la morphologie des préparations étudiées.

Les sondes sont marquées avec des fluorochromes, ce qui permet, selon le fluorochrome utilisé, d'observer au microscope à fluorescence des signaux verts (FITC) ou rouges (Cy3, rhodamine, *texas-red*). Les sondes utilisées peuvent être commercialisées ou bien synthétisées par chaque équipe. Les sondes commercialisées concernent :

- la peinture chromosomique ou *chromosome painting* : il s'agit d'un ensemble de sondes spécifiques d'un chromosome entier qui permet d'obtenir un signal fluorescent de l'ensemble de ce chromosome, c'est-à-dire de l'extrémité du bras court à celle du bras long du chromosome ;
- des sondes centromériques ou télomériques spécifiques de chaque chromosome ;
- des sondes spécifiques d'une partie du génome correspondant principalement à des syndromes microdélétionnels. Il s'agit de délétions qui ne sont pas visibles sur un caryotype standard, ou à la limite de la visibilité en technique haute résolution, mais dont le diagnostic devient possible en utilisant les techniques d'HIS. C'est ainsi, par exemple, que l'on réalise le diagnostic du syndrome de Prader-Willi en utilisant la sonde 15q11, celui du syndrome de Wolff-Hirschhorn en utilisant la sonde 4p16, et celui du syndrome de DiGeorge en utilisant la sonde 22q11.

Il est également possible de construire ses propres sondes, en utilisant des vecteurs qui sont par ordre de taille croissante des plasmides, des cosmides et des BAC. Ces vecteurs permettent de cloner un fragment plus ou moins grand d'ADN génomique humain. Ils permettent de rechercher un microremaniement non observé sur le caryotype mais que l'on suspecte devant les signes échographiques. Par exemple, devant une anophtalmie fœtale, une délétion du gène SOX2 sera recherchée avec une sonde spécifique de la région 3q26.

Les résultats des techniques d'HIS sont écrits après la formule chromosomique conventionnelle et débutent par « ish » (*in situ hybridization* en anglais). Par exemple, si une recherche de syndrome de DiGeorge a été réalisée devant une cardiopathie conotroncale, le résultat des examens réalisés est écrit de la façon suivante : 46,XX. ish 22q11.2(TBX1X2)

Indications

Les indications des techniques d'HIS sur préparations chromosomiques sont soit l'identification de remaniements chromosomiques complexes, de microremaniements chromosomiques non visibles avec la résolution utilisée ou de chromosomes surnuméraires, soit une aide précieuse à la cartographie physique du génome.

Les techniques d'HIS peuvent être également réalisées sur des noyaux interphasiques, sans nécessité d'obtenir des mitoses. Une utilisation particulière de cette technique en diagnostic prénatal chromosomique repose sur l'hybridation d'une sonde spécifique du chromosome 21, sur des noyaux interphasiques d'amniocytes non cultivés. Le but est de répondre spécifiquement à la présence ou à l'absence de trisomie 21 sur l'échantillon testé et de donner une réponse rapide en moins de 48 heures. Les résultats de cette technique dépendent du nombre de cellules présentes dans l'échantillon étudié qui est corrélé au terme de l'amniocentèse. En outre, il existe dans les échantillons de nombreuses cellules mortes avec de l'ADN dégénéré ainsi que de nombreuses cellules avec du cytoplasme, ce qui empêche une hybridation parfaite et diminue le rendement de la technique. Depuis sa mise en place en diagnostic de routine [4], de nombreux essais ont validé cette technique en termes de sensibilité et de reproductibilité. Sur la figure 7.2, on observe un amniocyte non cultivé sur lequel une hybridation avec

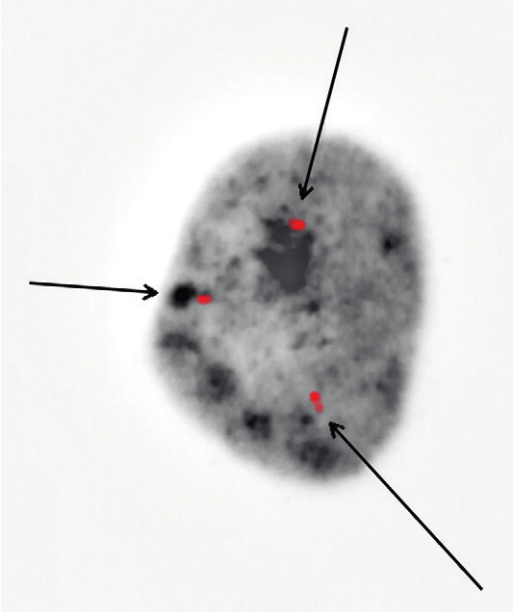


Fig. 7.2. – *Hybridation d'un noyau d'amniocyte non cultivé avec une sonde spécifique du chromosome 21q22. Présence de trois signaux rouges* (flèches) *en faveur du diagnostic de trisomie 21.*

une sonde spécifique du chromosome 21 (signal rouge) permet de dire que l'examen est en faveur d'une trisomie 21. L'inconvénient des techniques d'HIS sur noyaux est qu'elles permettent uniquement de répondre à la question présence ou absence de la séquence génomique reconnue par la sonde. En aucun cas on ne peut avoir d'information sur la morphologie du chromosome étudié par la sonde ni sur le nombre et la structure des autres chromosomes. À ce jour, un caryotype fœtal est réalisé systématiquement en complément des techniques d'HIS interphasique.

Hybridation génomique comparative

Le principe de l'hybridation génomique comparative (CGH) est de comparer l'ADN du patient avec un ADN contrôle et d'observer le ratio de ces deux ADN. Si le patient étudié n'a aucune anomalie, il est donc identique à l'ADN contrôle et le ratio observé est de 1. Si l'ADN du patient est délété, le ratio est de 0 ; si l'ADN du patient est dupliqué, le ratio est de 2.

Les débuts de cette technologie ont commencé avec la CGH dite classique qui consiste à cohybrider l'ADN d'un patient à tester marqué avec un fluorochrome rouge et l'ADN contrôle ou normal marqué avec un fluorochrome vert. Ce mix d'ADN est ensuite déposé sur une

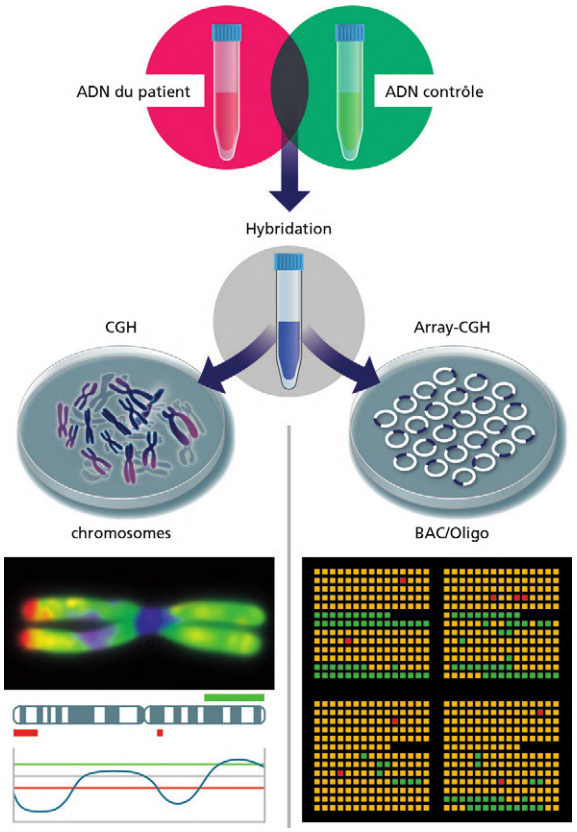


Fig. 7.3. – *Schéma de réalisation d'une CGH dite classique et d'une CGH-array.*

lame cytogénétique où des mitoses sont étalées. Un déséquilibre d'une région chromosomique apparaît en vert pour une délétion et en rouge pour une duplication. Cette technique avait une résolution comparable à un caryotype haute résolution, ce qui lui a fait perdre son attractivité première (fig. 7.3).

À la fin des années 1990, la CGH est devenue « *array* » grâce aux progrès intervenus avec les nanotechnologies qui ont permis de mettre sur une lame de verre des centaines puis des milliers de sondes cibles.

Ces lames sont appelées des « puces à ADN » et sont constituées de fragments d'ADN immobilisés sur un support solide selon une disposition ordonnée. La miniaturisation, rendue possible par l'utilisation d'un support solide, de marqueurs fluorescents et par les progrès de la robotique, permet aujourd'hui de fabriquer des puces comportant une très haute densité de sondes susceptibles de recouvrir l'intégralité du génome d'un organisme sur une simple lame de microscope. On distingue plusieurs types de puces selon la densité des sondes, le mode de fabrication, la nature des fragments fixés à la surface et les méthodes d'hybridation, ce qui va définir également la résolution de la puce, c'est-à-dire la taille minimale d'un microremaniement chromosomique observable. Les puces « pangénomiques » (voir fig. 7.3), c'est-à-dire celles qui explorent l'ensemble du génome humain, se

différencient par la nature des sondes déposées sur la lame :

- de larges fragments d'ADN génomique avec dépôts de clones (BAC, PAC et cosmides) (taille de 100 à 200 kb). La résolution est de l'ordre de 100 kb à plusieurs centaines de kb ;
- de petits fragments d'ADN synthétisés soit par PCR soit d'oligonucléotides (60 à 75 bases) synthétisés *in situ* par des sociétés spécialisées. Ce sont les puces à « oligo » commercialisées par les sociétés Affymetrix ou Agilent qui ont une résolution de 60 kb à 100 kb ;
- de petits fragments d'ADN (oligonucléotides de 20 bases) spécifiquement synthétisés pour mettre en évidence des variations d'un seul nucléotide dispersées dans tout le génome et que l'on appelle SNP (prononcer « *snips* ») pour *single nucleotide polymorphism* : ce sont les puces SNP (Illumina, Affymetrix). Leur résolution va de 10 kb à 50 kb. Ces puces permettent également de séquencer un fragment d'ADN et de mettre en évidence la présence d'une unidisomie parentale, c'est-à-dire la perte d'hétérozygotie dans une région donnée du génome.

La contrainte d'utilisation des puces commercialisées est qu'elles utilisent des méthodes et des équipements imposés par le fournisseur (type de lecteurs, de logiciels d'analyse, etc.) avec pour corollaire qu'une fois équipé d'un système de CGH-array, un laboratoire n'a pas la possibilité de changer de type de puce sauf à racheter un dispositif entier de CGH-array.

La difficulté fréquemment observée dans l'interprétation des résultats de ces puces est la mise en évidence des changements de taille du génome (>1 000 bases) appelés « CNV » (*copy number variations*), que ce soit en délétion ou en duplication, pour lequel il est difficile de savoir s'il s'agit d'un polymorphisme sans conséquence ou d'une mutation vraie responsable du phénotype [5].

Cette difficulté d'interprétation explique que cette technologie ne soit pas encore appliquée en routine pour le diagnostic prénatal même s'il existe de réelles indications comme, par exemple, la découverte d'un marqueur chromosomique surnuméraire ou d'une translocation réciproque équilibrée *de novo*.

Autres techniques

Techniques invasives

Nous parlerons d'abord de méthodes de mise en évidence d'une aneuploïdie utilisant la technique de *polymerase chain reaction* (PCR) qui nécessitent un prélèvement fœtal classique avec le risque lié à ce geste.

Technique de PCR quantitative

La technique de PCR quantitative (QF-PCR) permet de rechercher rapidement des aneuploïdies fréquentes (trisomies 21, 13, 18, X et Y) dans une seule réaction dite multiplex.

La PCR est une méthode d'amplification génomique qui se fait à l'aide d'un couple d'amorces (séquences connues) avec trois étapes consécutives (dénaturation, hybridation et élongation) qui constituent un cycle. Si l'on réalise n cycles, on obtient une amplification exponentielle de l'ADN initial, soit 2^n. Le principe d'une PCR quantitative repose sur le fait que pendant la phase exponentielle d'amplification, la quantité du produit d'amplification obtenue est proportionnelle à la quantité de la séquence cible initiale [6]. Cette technique permet de déterminer le nombre d'allèles correspondant à un locus chromosomique défini et de quantifier l'ADN correspondant à chaque allèle. Il est donc essentiel de trouver des marqueurs hautement informatifs pour le locus chromosomique que l'on veut étudier. Les marqueurs utilisés sont principalement des séquences microsatellites, c'est-à-dire des séquences non codantes spécifiques d'un chromosome et qui consistent en des répétitions de quelques nucléotides. La taille de ces répétitions est très variable d'un individu à un autre et même d'un chromosome à un autre, ce qui explique le polymorphisme des marqueurs. Si l'on prend, par exemple, un marqueur polymorphe du chromosome 21 étudié par PCR quantitative, il existe trois types de réponse après amplification :

- présence de trois allèles distincts qui permettent d'affirmer qu'il existe trois chromosomes 21 distincts et donc une trisomie 21 ;
- présence de deux allèles distincts : si le marqueur utilisé est moins informatif et qu'il ne permet de mettre en évidence que deux allèles, alors la possibilité de savoir s'il existe deux ou trois chromosomes est d'observer si un allèle correspond à une quantité d'ADN double par rapport à l'autre ;
- présence d'un seul allèle : il n'est pas possible de conclure à l'existence d'un ou de plusieurs chromosomes. Dans ce cas, il faut recourir à un autre marqueur polymorphe, plus informatif, situé dans une autre région du chromosome 21.

La limite de la technique est due à l'informativité des marqueurs utilisés et à la difficulté à réaliser une co-amplification d'un autre chromosome que celui que l'on cherche à étudier, afin d'avoir un contrôle interne de réussite de la technique. Cependant, certaines équipes réalisent des PCR multiplex, c'est-à-dire qu'elles réalisent la technique de PCR quantitative en utilisant des amorces appartenant à des chromosomes différents, principalement les chromosomes 13, 18, 21 et X [7].

Il s'agit d'une méthode fiable, rapide qui donne un résultat en 24 à 48 heures et qui peut être réalisée à partir d'une faible quantité d'ADN fœtal obtenue entre 9 et 12 SA, que ce soit à partir de cellules amniotiques ou à partir d'un prélèvement de trophoblaste sans la nécessité d'une culture cellulaire. Cependant, cette méthode automatisable nécessite un appareillage lourd et ne peut pas être mise en place dans tous les laboratoires. Elle est orientée sur les aneuploïdies fréquentes mais ne constitue pas un diagnostic de dépistage des remaniements chromosomiques comme le fait un caryotype.

Technique par multiplex ligation-dependent probe amplification

La *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) est une technique semi-quantitative qui consiste à détecter une variation du nombre de copies de plusieurs séquences spécifiques d'un chromosome. Elle consiste en la réalisation simultanée de 41 réactions de PCR qui comprennent huit amplifications au niveau des chromosomes 13, 18, 21 et X, et quatre au niveau du chromosome Y. Cinq réactions d'amplifications témoins sont également réalisées. Les amorces sont choisies de telle sorte que les produits PCR soient de tailles différentes, identifiables après électrophorèse capillaire. La quantité de fragment PCR obtenue permet de déterminer une addition ou une délétion chromosomique. Les avantages de cette technique sont le faible coût, la réalisation technique rapide (moins d'une journée dans un laboratoire organisé à cet effet) et l'analyse simultanée de plusieurs régions génomiques. Ses inconvénients sont (*i*) la nécessité pour le laboratoire de miniaturiser les techniques d'extraction d'ADN pour s'adapter à de faibles volumes de liquide amniotique et (*ii*) le taux d'échec de la méthode qui est de l'ordre de 3,6 % dans la littérature.

Techniques non invasives

Le réel progrès en diagnostic prénatal serait de pouvoir utiliser des techniques non invasives pour rechercher une aneuploïdie.

Pour la recherche d'une aneuploïdie, il s'agit de techniques :

- soit qui ont une diffusion limitée parce qu'elles comportent des risques importants (recueil de cellules trophoblastiques au niveau du col utérin) ;
- soit qui sont difficilement réalisables (recherche de cellules fœtales dans le sang maternel) ;
- soit qui nécessitent une technologie lourde comme pour l'utilisation de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et/ou de leurs applications : dosage chromosomique relatif par ratio de SNP, séquençage à haut débit du génome.

Détection de cellules trophoblastiques au niveau du col utérin

Il s'agit de la détection de cellules fœtales au sein de cellules cervicales obtenues par différentes méthodes (aspiration, brossage du col, lavage de l'endocol, lavage intra-utérin) [8]. Théoriquement, il s'agit d'une technique « modérément invasive ». À partir des cellules récoltées, on peut faire un diagnostic de sexe fœtal en faisant la détection de séquences spécifiques du chromosome Y par PCR ou d'aneuploïdie en réalisant les techniques d'HIS. Cette technique, particulièrement employée en Asie, peut être utilisée dès 6 SA et jusqu'à 15 SA.

En revanche, des réductions sévères des membres ont été rapportées chez des fœtus avec cette procédure [9]. De ce fait, les équipes de Taïwan ont par la suite réalisé le lavage utérin avec des volumes plus faibles (de 3 à 10 ml) de solution saline, afin d'éviter ce type de complication. Le terme auquel cet examen doit être réalisé n'est pas encore bien établi mais, par comparaison avec ce que l'on connaît des biopsies de trophoblaste, il semblerait se situer au-delà de 10 SA.

Recherche de cellules fœtales dans le sang maternel

Le nombre de cellules fœtales présentes dans le sang maternel est estimé à 1 pour 10^4 à 1 pour 10^8, soit une à six cellules fœtales par millilitre de sang maternel. Ces cellules sont détectables à partir de 8 SA. Les cellules nucléées de la lignée rouge sont particulièrement intéressantes car leur demi-vie est limitée, ce qui exclut pour une femme d'avoir des érythrocytes fœtaux persistants d'une grossesse antérieure. La difficulté principale de cette technique non invasive est l'enrichissement en cellules fœtales, puisque certains auteurs ont estimé que pour une détection efficace d'aneuploïdie, une proportion de 20 % de cellules fœtales dans l'échantillon étudié est nécessaire.

Après avoir prélevé 20 ml de sang maternel, les cellules nucléées de la lignée rouge d'origine fœtale sont isolées en utilisant des anticorps dirigés contre le récepteur de la transferrine ou contre un récepteur de la glucophorine. Ces cellules sont ensuite recueillies soit par un cytomètre de flux fluorescent *(fluorescent activated cell sorting)*, soit par un tri cellulaire magnétique *(magnetic activated cell sorting)*. Une fois les cellules fœtales recueillies, on applique soit les techniques de PCR, soit les techniques d'HIS pour rechercher respectivement une maladie monogénique ou une aneuploïdie concernant les chromosomes X, Y, 21, 18 et 13. Cependant, cette méthode est délaissée depuis la mise en évidence d'ADN fœtal libre circulant.

Étude de l'ADN fœtal dans le sang maternel

En 1997, Lo et al. [10] ont démontré la présence d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel. Il ne s'agit pas de cellules fœtales mais bien d'acides nucléiques fœtaux libres, circulants (de l'ordre de 3 à 6 %). La quantification de cet ADN fœtal chez des femmes enceintes de 7 à 16 SA a montré une moyenne de 36,5 génomes équivalents d'ADN fœtal par millilitre de plasma maternel. L'origine de cet ADN fœtal provient soit (*i*) de la destruction du trophoblaste villeux qui borde l'espace intervilleux, soit (*ii*) d'un transfert transplacentaire d'ADN fœtal, soit (*iii*) de la destruction de cellules fœtales dans le sang maternel.

Actuellement, les applications en routine par PCR quantitative en temps réel sur l'ADN fœtal sont la détermination du sexe fœtal sur sang maternel et la détermination du Rhésus fœtal [11].

La détermination du sexe fœtal peut être réalisée à partir de 10 SA. Elle consiste à rechercher la séquence SRY qui, si elle est présente, indique un fœtus de sexe masculin et, si elle est absente, indique un fœtus de sexe féminin. La spécificité de cet examen est de 100 % et la sensibilité de 97 %. Ainsi, la valeur prédictive positive est de 100 % et la valeur prédictive négative de 97 %. On recommande

de toujours vérifier ultérieurement la concordance du sexe fœtal diagnostiqué sur sang maternel avec le sexe échographique. Cette nouvelle méthode non invasive de détermination du sexe fœtal est adoptée par toutes les équipes et n'est plus désormais réalisée à partir d'un prélèvement fœtal. Ensuite, seuls les garçons diagnostiqués ont un prélèvement fœtal pour réaliser le diagnostic moléculaire de la maladie liée au sexe.

Pour éviter l'allo-immunisation maternelle, la détermination du Rhésus fœtal chez des mères Rhésus négatif (15 % des femmes d'origine caucasienne) est indispensable. Cette recherche effectuée sur sang maternel permet de faire une administration d'immunoglobulines anti-D uniquement chez les mères porteuses d'un fœtus Rhésus positif.

En revanche, la recherche d'une mutation liée à une maladie monogénique fœtale n'est possible que si la mère ne porte pas la mutation et que si cette mutation n'est présente que chez le fœtus [12]. La mutation est soit (*i*) *de novo*, soit (*ii*) d'origine paternelle, soit (*iii*) la mutation d'origine maternelle peut être différenciée de la mutation fœtale (par exemple par une méthylation différente). Ainsi, des diagnostics prénatals sur sang maternel d'achondroplasie et de myotonie de Steinert ont été rapportés. En revanche, pour des maladies autosomiques récessives comme la bêta-thalassémie, l'hyperplasie congénitale des surrénales ou la mucoviscidose, il n'a été possible sur sang maternel que de faire des diagnostics d'exclusion.

Cette méthode est donc d'indication limitée pour les maladies monogéniques fœtales héritées [13].

La recherche d'une aneuploïdie fœtale sur sang maternel par étude de l'ADN fœtal libre circulant est difficile au vu de la grande disparité entre la quantité d'ADN maternel et celle de l'ADN fœtal. Une première technique consiste à réaliser un dosage chromosomique relatif par ratio de SNP entre l'ADN fœtal et l'ADN maternel [14]. Une deuxième, décrite par Lo, utilise la quantification de l'ADN fœtal par une technique plus performante que la PCR quantitative qui s'appelle la *Digital PCR* : il faut enrichir l'ADN fœtal (nécessité d'avoir 25 % d'ADN fœtal) afin d'augmenter le seuil de détection du ratio ADN fœtal/ADN maternel qui est de 1,02 chez un fœtus porteur d'une trisomie 21. Une troisième méthode consiste à réaliser un séquençage massif de petites séquences d'ADN fœtal circulant (25-35 paires de bases) [15], puis par l'étude statistique de ces millions de données informatiques, il est possible de mettre en évidence un nombre de séquences de trisomie 21 plus important s'il s'agit d'un fœtus trisomique 21 (de 4 à 18 % de taux supérieur suivant le terme de la grossesse) par rapport aux autres chromosomes.

Enfin, une nouvelle stratégie de méthode non invasive est privilégiée par certaines équipes et consiste à utiliser l'ARN fœtal, ce qui permet de lever l'obstacle maternel. Les ARN fœtaux spécifiquement exprimés au niveau placentaire sont également retrouvés dans le sang maternel circulant. Cette méthode sur ARN fœtal circulant serait plus prometteuse que celles utilisant l'ADN pour diagnostiquer les aneuploïdies fœtales par dosage chromosomique relatif.

RÉFÉRENCES

[1] Dutrillaux B, Couturier J. La pratique de l'analyse chromosomique. Paris : Masson ; 1981.

[2] Verma RS, Babu A. Human chromosomes : manual of basic techniques. NewYork : Pergamon ; 1989.

[3] Muleris M, Richard F, Apiou F, Dutrillaux B. Hybridation in situ en cytogénétique moléculaire. Principes et techniques. Cachan : Tec et Doc/EM Inter ; 1996.

[4] Cacheux V, Tachdjian G, Druart L, et al. Evaluation of X, Y, 18, and 13/21 alpha satellite DNA probes for interphase cytogenetic analysis of uncultured amniocytes by fluorescence in situ hybridization. Prenat Diagn 1994 ; 14 : 79–86.

[5] Pinkel D, Segraves R, Sudar D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. Nat Genet 1998 ; 20 : 207–11.

[6] Pertl B, Weitgasser U, Kopp S, et al. Rapid detection of trisomies 21 and 18 and sexing by quantitative fluorescent multiplex PCR. Hum Genet 1996 ; 98 : 55–9.

[7] Hsiung H, Chang JG, Lin SP, et al. Rapid detection of trisomy 21 by homologous gene quantitative PCR (HGQ-PCR). Hum Genet 1997 ; 99 : 364–7.

[8] Imudia AN, Kumar S, Diamond MP, et al. Transcervical retrieval of fetal cells in the practice of modern medicine : a review of the current litterature and future direction. Fertil Steril 2010 ; 93 : 1725–30.

[9] Chou MM, Lin SK, Ho SC. Severe limb reduction defects after uterine lavage at 7-8 weeks'gestation. Prenat Diagn 1997 ; 17 : 77–80.

[10] Lo YMD, Lun FM, Chan KC, et al. Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. Proc Natl Acad Sci U S A 2007 ; 104 : 13116–21.

[11] Bianchi DW, Avent ND, Costa JM, van der Schoot CE. Non invasive prenatal diagnosis of fetal RhesusD : ready for prime(r) time. Obstet Gynecol 2005 ; 106 : 841–4.

[12] Lun FM, Tsui NBY, Chan KCA, et al. Non invasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma. Proc Natl Acad Sci USA 2008 ; 105 : 19920–5.

[13] Lo YMD. Non invasive prenatal detection of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis : a review of the current state of the art. Br J Obstet Gynecol 2009 ; 116 : 152–7.

[14] Dhallan R, Guo X, Emche S, et al. A non invasive test for prenatal diagnosis based on fœtal DNA present in maternal blood : a preliminary study. Lancet 2007 ; 369 : 474–81.

[15] Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y, et al. Non invasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. Proc Natl Acad Sci USA 2008 ; 105 : 20458–63.

CHAPITRE

8

Diagnostic génétique pré-implantatoire

R. Frydman, N. Achour-Frydman

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) est une procédure permettant à des couples à risque d'éviter la naissance d'enfants atteints d'une maladie génétique connue, sans avoir recours au diagnostic prénatal et à l'interruption médicale de grossesse, le cas échéant. Il consiste en l'analyse génétique de cellules embryonnaires avant le transfert d'embryons dans l'utérus. Sa mise au point a pu être réalisée grâce à l'association de la pratique de la fécondation *in vitro* et du développement des technologies de génétique moléculaire. Les premiers DPI ont été réalisés en Angleterre dès le début des années 1990 [1]. En France, la législation a autorisé sa pratique par la loi du 29 juillet 1994, et les décrets d'application sont parus seulement en 1999. La première naissance après DPI en France a été obtenue dans le centre parisien Necker-Clamart en 2000 [2]. Actuellement, trois structures sont autorisées à pratiquer le diagnostic pré-implantatoire : Strasbourg, Necker-Clamart et Montpellier.

Procédure [3] (fig. 8.1)

Afin de pouvoir biopsier des embryons au stade pré-implantatoire, il convient tout d'abord d'avoir recours à une fécondation *in vitro* avec une technique d'injection intracytoplasmique (ICSI – *intracytoplasmic sperm injection*). Au troisième jour de développement, une ou deux cellules embryonnaires (blastomères) sont biopsiées (fig. 8.2) sous microscope après ouverture de la zone pellucide. Une analyse d'ADN est ensuite pratiquée sur cette ou ces cellules. Seuls les embryons indemnes de l'affection recherchée sont transférés dans l'utérus (indemnes ou porteurs sains). On comprend dès lors une des ambiguïtés du DPI qui consiste à avoir recours à une assistance médicale à la procréation pour des couples fertiles. Il s'agit également d'une des limites de la procédure ; en effet, une patiente ayant une réserve ovarienne trop altérée pour envisager une fécondation *in vitro* ne pourra être prise en charge en DPI. Le nombre d'embryons obtenu doit être suffisant pour passer l'épreuve de la sélection des embryons indemnes de la maladie avec succès. Il est à noter que le taux d'implantation en diagnostic pré-implantatoire est de 17 à 20 %, soit un taux inférieur à celui observé lors des cycles de fécondation *in vitro* avec ICSI [4].

Les techniques utilisées pour l'analyse génétique sont différentes selon le type d'affection que l'on veut éviter. Pour les anomalies de structure chromosomiques, la technique d'hybridation fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) est utilisée (fig. 8.3). Le diagnostic de sexe, nécessaire pour certaines maladies liées au chromosome X (lorsqu'un diagnostic

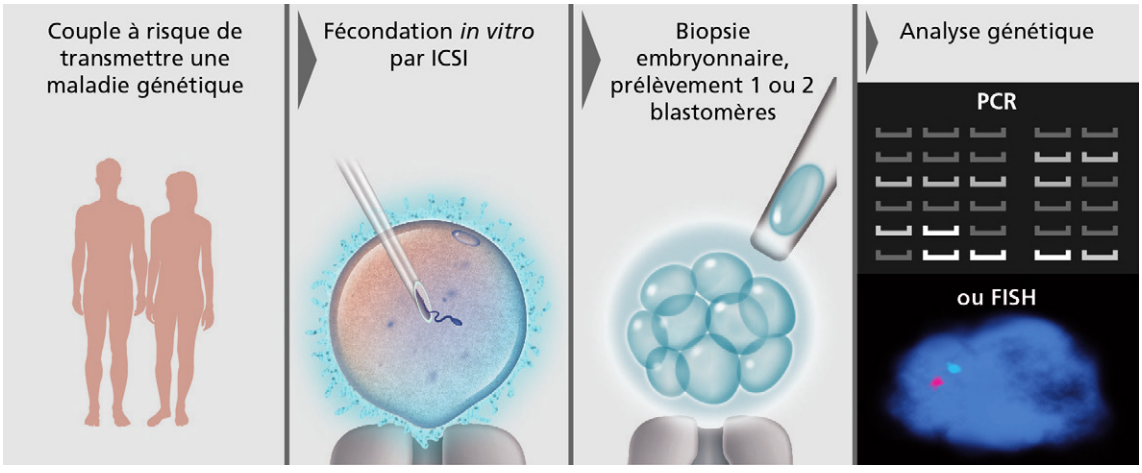


Fig. 8.1. – *Procédure du diagnostic pré-implantatoire.*

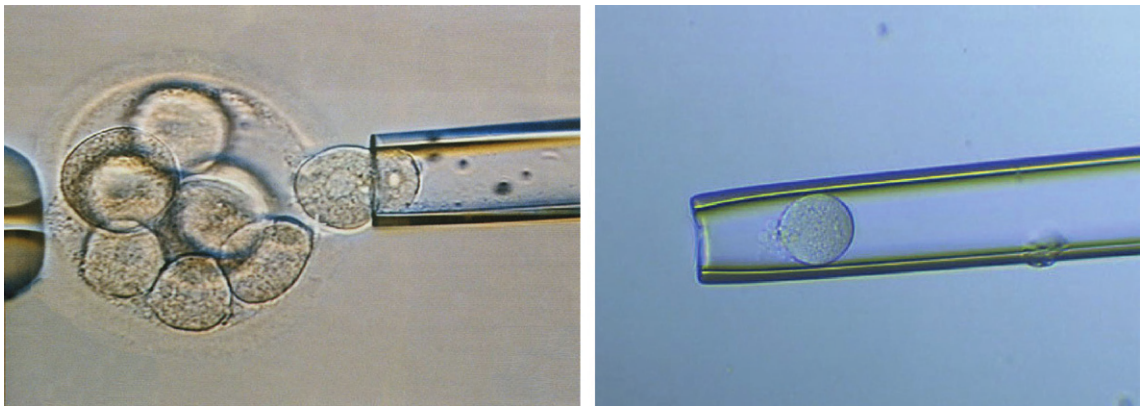


Fig. 8.2. – *Au troisième jour de développement, une ou deux cellules embryonnaires (blastomères) sont biopsiées.*

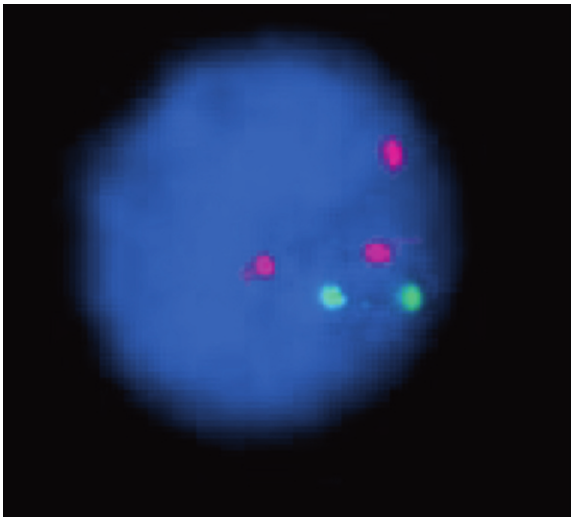


Fig. 8.3. – *Technique de FISH (*fluorescent in situ hybridization*) – pour trisomie 21.*

spécifique n'est pas disponible), se fait en général par FISH. En analyse moléculaire, le DPI est réalisé grâce à la technique de *polymerase chain reaction* (PCR) qui permet d'amplifier *in vitro* des séquences d'ADN connues porteuses de la mutation responsable de la maladie et/ou des marqueurs indirects de ségrégation des allèles.

Pour des indications bien spécifiques, la biopsie des globules polaires peut être une alternative à la biopsie du blastomère [5, 6]. L'étude génétique de l'ovocyte est réalisée par l'analyse des premier et second globules polaires, et permet une étude de la contribution génétique maternelle pour l'embryon dans la recherche d'une mutation génique et/ou d'une translocation chromosomique d'origine maternelle.

Les embryons surnuméraires biopsiés qui ne sont pas transférés peuvent être congelés soit immédiatement, soit au stade de blastocyste [7, 8].

Indications

La loi française stipule que l'indication du DPI est posée si, et seulement si, le couple est jugé « avoir une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ».

Les couples demandeurs d'un DPI sont deux populations distinctes. Il peut s'agir de couples ayant connaissance d'une maladie familiale génétique grave, causes géniques s'étant ou non manifestées dans leur propre descendance antérieure, avec une histoire obstétricale lourde (naissance d'un enfant atteint d'une maladie génétique, ou une ou plusieurs interruptions médicales de grossesse après diagnostic prénatal). Mais ce peut être aussi une découverte d'anomalie génétique chez un couple infertile au cours d'un bilan d'infertilité masculine, une anomalie chromosomique ou génique (absence bilatérale de canaux déférents chez les patients porteurs de mutations du gène CFTR, et donc à risque de transmettre la mucoviscidose).

Les indications du DPI sont donc : une anomalie chromosomique, une affection héréditaire liée à l'X ou une maladie monogénique identifiée [9]. En cytogénétique, la majorité des indications de DPI correspond aux translocations chromosomiques robertsoniennes et aux translocations réciproques ; des inversions ou insertions peuvent également être rencontrées, ainsi que des mosaïques germinales. En biologie moléculaire, les principales indications mentionnées sont l'amyotrophie spinale, la drépanocytose et la mucoviscidose pour les maladies autosomiques récessives, la myotonie dystrophique de Steinert, la chorée de Huntington et la neurofibromatose pour les maladies autosomiques dominantes. Sur le plan national, une certaine spécificité existe pour chaque centre et les maladies pour lesquelles un DPI est disponible dans chacun d'eux est consultable sur le site de l'ABM (http://www.agence-biomedecine.fr). Les indications ne cessent de s'allonger en fonction des demandes émises par les couples et des découvertes des généticiens moléculaires. Ainsi, le DPI a aussi été appliqué dans le risque d'allo-

immunisation fœtomaternelle [10] et pour les maladies mitochondriales [11].

Résultats

En France, selon le rapport 2006 de l'ABM (fig. 8.4 et 8.5), la demande de DPI pour des maladies monogéniques est en recul (–18 %). En revanche, celle en cytogénétique croît (+30 %), dépassant une demande sur deux. Si l'activité augmente en termes de cycles débutés (+8 %) et de ponctions (+9 %), le nombre de transferts est stable (134 en 2005 et 137 en 2006). En revanche, on constate en 2006 une augmentation de 15 % de naissances et 25 % d'enfants nés vivants. Il est à noter que ces pourcentages ont été calculés sur des effectifs assez restreints.

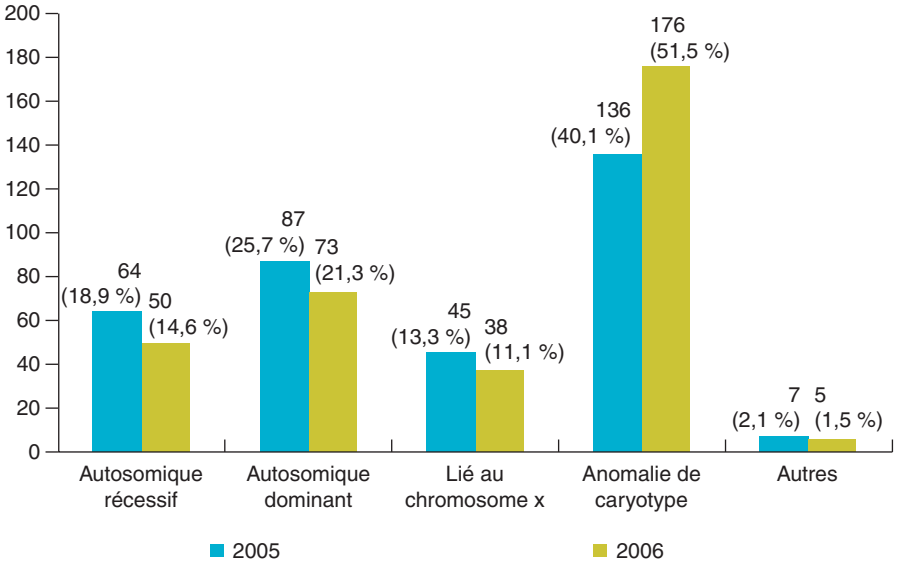


Fig. 8.4. – *Évolution des demandes examinées entre 2005 et 2006.*
Source : ABM, Rapport annuel 2007, Synthèse des activités de procréation et génétique humaine en France en 2006.

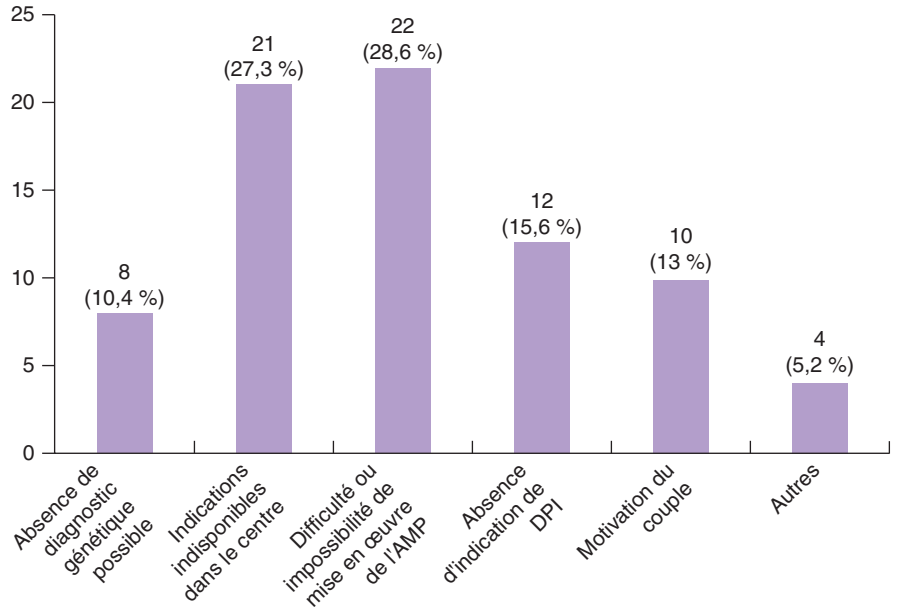


Fig. 8.5. – *Motifs de refus en 2006.*
Source : ABM, Rapport annuel 2007, Synthèse des activités de procréation et génétique humaine en France en 2006.

Les principaux motifs faisant obstacle à la mise en œuvre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) sont l'âge maternel et/ou une réserve ovarienne insuffisante pour la pratique d'une fécondation *in vitro* (FIV). Parmi les motifs de refus, il faut entendre par défaut de motivation du couple autant la réticence à se soumettre aux contraintes de la prise en charge que la prise en compte d'un délai d'attente jugé trop long.

Quatre-vingt-dix pour cent des embryons biopsiés ont fait l'objet d'un diagnostic ; 60 % des embryons ayant fait l'objet d'un diagnostic ont pu faire l'objet d'un transfert. Pour un couple donné, ces chiffres sont à moduler en fonction de la pathologie recherchée et de son mode de transmission. Le nombre moyen d'embryons replacés est de 1,9 par tentative. Les résultats sont de 23 % en 2005 et 27 % en 2006 d'accouchements par transfert. L'absence de transfert représente un objectif de cette méthode lorsque tous les embryons sont atteints.

Dans le rapport européen du consortium de DPI, pour l'année 2006, le taux de grossesse clinique pour 57 centres européens est de 21 % par ponction et 29 % par transfert. Il y a ainsi eu en Europe, de 1999 à 2007, 15 158 ponctions d'ovocytes en vue d'un DPI, qui ont permis d'obtenir 2 881 grossesses cliniques [4].

Il y a encore peu d'études de cohorte sur le suivi des enfants conçus après un DPI. Les données disponibles mettent en évidence un développement psychomoteur et intellectuel à l'âge de 2 ans similaire à celui d'enfants témoins conçus par FIV-ICSI [12–17].

Diagnostic prénatal de contrôle

Étant donné que le risque d'erreur après analyse sur une seule cellule, voire deux, n'est pas négligeable, un diagnostic prénatal doit théoriquement être recommandé pour confirmation du diagnostic lors d'une grossesse issue d'un cycle de DPI. Cela est à moduler en fonction du nombre de cellules biopsiées, de la précision du diagnostic, des chromosomes impliqués (risque de disomie uniparentale éventuel), ainsi que des possibilités de diagnostic non invasif pour les maladies liées au sexe notamment. Les couples sont souvent réticents à l'idée d'un diagnostic prénatal après le lourd parcours du DPI.

Perspectives

La possibilité de sélectionner des embryons selon les antigènes d'histocompatibilité lymphocytaire (HLA) a été proposée pour qu'un enfant à naître soit compatible avec un frère ou une sœur malade nécessitant une greffe de moelle. Cela en vue d'un don de sang de cordon à la naissance. La première mondiale a eu lieu en 2001 aux États-Unis ; un diagnostic couplé d'embryons indemnes d'anémie de Fanconi avec typage HLA des embryons a abouti à la naissance d'un enfant sain, compatible avec sa sœur malade [18]. La loi française de 2004 ouvre la possibilité, avec l'article L. 2131-4-1, de recourir à un DPI dans de telles indications. Une autorisation préalable de l'Agence de la biomédecine est requise. Notons que la probabilité qu'un embryon soit sain d'une affection hématologique et HLA-compatible avec un frère ou une sœur atteint est de 3 sur 16 seulement. La recherche de compatibilité HLA sur des embryons, en vue de traiter une affection non héréditaire, carcinologique par exemple, reste interdite en France.

La révision de la loi de 2004 introduit également la possibilité de réaliser le DPI pour des maladies à révélation tardive mettant en jeu le pronostic vital, telle la maladie de Huntington, et autorisant aux parents à ne pas être informés sur leurs propres risques s'ils ne le souhaitent pas (droit de ne pas savoir).

Controverses

Le DPI ouvre des perspectives formidables mais soulève aussi des questions pratiques et éthiques sur son utilisation.

Il a été utilisé dans certains pays pour la prévention de l'aneuploïdie chez les femmes avec un âge maternel élevé, comme alternative au diagnostic prénatal [19–23] ; on parle alors plus de « *screening* » ou de sélection pré-implantatoire que de diagnostic pré-implantatoire. Dans les cas d'échecs de FIV, l'hypothèse est que le transfert d'un embryon euploïde permettrait d'augmenter le taux d'implantation [22, 23] et éventuellement de proposer le transfert électif d'un seul embryon, diminuant ainsi le risque de grossesse multiple. Cependant, deux études randomisées contrôlées ne mettent pas en évidence de bénéfice de cette pratique, en termes de taux d'accouchement en particulier [24, 25]. Pour les couples avec une histoire clinique de fausses couches à répétition, la sélection d'embryons euploïdes diminuerait également le taux de fausse couche [26, 27]. Ces indications ne sont pas retenues en France faute de preuves. Il ne faut pas oublier que le DPI reste une technique lourde pour les couples et les équipes médicales, avec un coût important. De plus, il nécessite un geste invasif sur l'embryon qui diminue le taux d'implantation et, dans ces indications, le risque de mosaïcisme n'est jamais exclu.

D'autres indications sont très controversées sur le plan éthique. La gravité de certains cancers et leur survenue précoce en cas de prédisposition génétique font discuter l'utilisation du DPI pour sélectionner des embryons indemnes de cette prédisposition [28, 29]. Seule la prise en charge de familles atteintes d'un cancer d'origine génétique, de type monogénique et survenant à un âge précoce, a été retenue de façon consensuelle. En revanche, les susceptibilités d'origine multifactorielle ou la révélation tardive (faisant espérer des innovations thérapeutiques) ne sont pas des indications retenues, sauf exception.

Un point de controverse est le choix du sexe de l'embryon pour convenance du couple ou pour équilibrer le ratio fille/garçon qui peut être obtenu dans certains pays. Il n'est pas autorisé en France, les équipes françaises ayant d'ailleurs

manifesté leur désaveu [30] d'une pratique qui sous-entendrait qu'être de tel ou tel sexe pourrait être une maladie.

Plus récemment encore, en 2010, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a suggéré de lever l'interdiction de procéder à la détection d'une trisomie 21 avant le transfert des embryons indemnes de la maladie qui a justifié le DPI. Ce point est actuellement en discussion et est très controversé.

Conclusion

Le DPI est encore limité à trois centres en France. La demande des couples pour cette prise en charge des maladies génétiques est importante. Malheureusement, la limitation à trois centres aboutit à une saturation de ces derniers, et donc à une attente de près d'un à deux ans pour une possibilité de prise en charge. Cette situation doit changer car il deviendra non éthique de proposer un espoir à des couples mais une réalisation qui n'en finit pas de s'éloigner.

Le DPI est un progrès médical puisqu'il offre aux couples une vraie chance d'avoir un enfant indemne sans passer par l'épreuve d'interruptions médicales de grossesse. Cette avancée technologique pose aussi de nombreuses questions éthiques qui sont encadrées par les limites fixées par une loi qui, cependant, est soumise à réévaluation.

RÉFÉRENCES

[1] Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature 1990; 344 : 768–70.

[2] Ray PF, Gigarel N, Bonnefont JP, et al. First specific preimplantation genetic diagnosis for ornithine transcarbamylase deficiency. Prenat Diagn 2000; 20 : 1048–54.

[3] Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS). Guidelines for good practice in PGD : programme requirements and laboratory quality assurance. Reprod Biomed Online 2008; 16 : 134–47.

[4] Goossens V, Harton G, Moutou C, et al. ESHRE PGD consortium data collection IX : cycles from January to December 2006 with pregnancy follow-up to October 2007. Hum Reprod 2009; 24 : 1786–810.

[5] Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP, et al. The combination of polar body and embryo biopsy does not affect embryo viability. Hum Reprod 2004; 19 : 1163–9.

[6] Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of common aneuploidies by polar body fluorescent in situ hybridisation analysis. Preimplantation Genetics Group. Fertil Steril 1996; 66 : 126–9.

[7] El-Toukhy T, Kamal A, Wharf E, et al. Reduction of the multiple pregnancy rate in a preimplantation genetic diagnosis programme after introduction of single blastocyst transfer and cryopreservation of blastocysts biopsied on day 3. Hum Reprod 2009; 24 : 2642–8.

[8] Lathi RB, Behr B. Pregnancy after trophectoderm biopsy of frozen-thawed blastocyst. Fertil Steril 2009; 91 : 1938–40.

[9] Feyereisen E, Steffann J, Romana S, et al. Five years' experience of preimplantation genetic diagnosis in the Parisian Center : outcome of the first 441 started cycles. Fertil Steril 2007; 87 : 60–73.

[10] Verlinsky Y, Rechitsky S, Ozen S, et al. Preimplantation diagnosis for Kell gentotype. Fertil Steril 2003; 80 : 1047–51.

[11] Gigarel N, Ray PF, Burlet P, et al. Single cell quantification of the 8993T>G NARP mitochondrial DNA mutation by fluorescent PCR. Mol Genet Metab 2005; 84 : 289–92.

[12] Nekkebroeck J, Bonduelle M, Desmyttere S, et al. Mental and psychomotor development of 2-year-old children born after preimplantation genetic diagnosis/screening. Hum Reprod 2008; 23 : 1560–6.

[13] Banerjee I, Shevlin M, Taranissi M, et al. Health of children conceived after preimplantation genetic diagnosis : a preliminary outcome study. Reprod Biomed Online 2008; 16 : 376–81.

[14] Desmyttere S, de Schepper J, Nekkebroeck J, et al. Two-year auxological and medical outcome of singletons born after embryo biopsy applied in preimplantation genetic diagnosis or preimplantation genetic screening. Hum Reprod 2009; 24 : 470–6.

[15] Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W, et al. Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod 2010; 25 : 275–82.

[16] Foix-L'Hélias L, Ducot B, Frydman N, et al. French national cohort of children born after PGD. Comm. Orale. 24th Annual Meeting of the ESHRE, Barcelone, Espagne, 6-9/07/2008.

[17] Foix-L'Hélias L, Frydman N, Ducot B, et al. French national cohort of children born after oocytes maturation in vitro (IVM). Comm. Orale. 65th Annual Meeting of the ASRM, Atlanta, Georgia, 17-21/10/2009.

[18] Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, et al. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. JAMA 2001; 285 : 3130–3.

[19] Ferraretti AP, Magli MC, Kopcow L, Gianaroli L. Prognostic role of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in assisted reproductive technology outcome. Hum Reprod 2004; 19 : 694–9.

[20] Kuliev A, Verlinsky Y. Place of preimplantation diagnosis in genetic practice. Am J Med Genet A 2005; 134 : 105–10.

RÉFÉRENCES

[21] Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munné S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis : identification of the categories for which it should be proposed. Fertil Steril 1999 ; 72 : 837–44.

[22] Munné S, Sandalinas M, Escudero T, et al. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. Reprod Biomed Online 2003 ; 7 : 91–7.

[23] Twisk M, Mastenbroek S, van Wely M, et al. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 1 : CD005291.

[24] Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. N Engl J Med 2007 ; 357 : 9–17.

[25] Staessen C, Platteau P, Van Assche E, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age : a prospective randomized controlled trial. Hum Reprod 2004 ; 19 : 2849–58.

[26] Collins JA. Preimplantation genetic screening in older mothers. N Engl J Med 2007 ; 357 : 61–3.

[27] Rubio C, Rodrigo L, Mercader A, et al. Impact of chromosomal abnormalities on preimplantation embryo development. Prenat Diagn 2007 ; 27 : 748–56.

[28] Jasper MJ, Liebelt J, Hussey ND. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1 exon 13 duplication mutation using linked polymorphic markers resulting in a live birth. Prenat Diagn 2008 ; 28 : 292–8.

[29] Spits C, De Rycke M, Van Ranst N, et al. Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition syndromes. Prenat Diagn 2007 ; 27 : 447–56.

[30] Ray PF, Munnich A, Nisand I, et al. French GETDPI. The place of 'social sexing' in medicine and science. Hum Reprod 2002 ; 17 : 248–9.

CHAPITRE

9

Échographie obstétricale à la fin du 1er trimestre de la grossesse

F. Boussion

Classiquement réalisée entre 11 et 14 SA, l'échographie du 1er trimestre doit faire l'objet d'une attention toute particulière et revêt depuis quelques années un réel caractère d'échographie morphologique. L'utilisation des sondes à haute fréquence et le recours à la voie endocavitaire permettent le dépistage de pathologies de plus en plus précoces. Ainsi, l'examen de 12 SA est-il le terme idéal pour un dépistage précoce des aneuploïdies et l'orientation des femmes concernées vers un diagnostic prénatal précoce.

Dépistage précoce des aneuploïdies

Étude de la clarté nucale

Le marqueur le plus performant pour le dépistage échographique précoce de la trisomie 21 est la mesure de la clarté nucale (CN). Cette mesure est réalisée en pratique courante depuis une dizaine d'années en échographie et correspond à l'espace liquidien sous-cutané situé en arrière de la tête fœtale, dans la région occipitale. Cet espace est mesurable quasiment chez tous les fœtus dont l'âge gestationnel est compris entre 11 et 14 SA. Il correspond à un phénomène transitoire [1], pouvant totalement régresser après 14 SA du fait du développement des tissus sous-cutanés. Cette CN subit des variations physiologiques, mais devient pathologique au-delà d'un certain seuil et il existe une corrélation entre l'épaisseur de la CN et l'existence d'une aneuploïdie [2–4].

Sur le plan physiopathologique, l'augmentation de cette CN constitue un signe d'appel vers des anomalies chromosomiques, des anomalies cardiaques et d'autres anomalies génétiques.

Différents mécanismes physiologiques peuvent être impliqués [5] :
- anomalie de développement du système lymphatique ;
- insuffisance cardiaque liée à une cardiopathie ;
- anomalie de la matrice extracellulaire.

Technique de mesure de la clarté nucale

La CN évolue avec l'âge gestationnel donc avec la longueur craniocaudale (LCC). Pour chaque mesure de la LCC, l'évaluation de la CN représente un risque spécifique d'aneuploïdie qui élève le risque de base théorique lié à l'âge maternel. Plus la CN est importante, plus le risque d'aneuploïdie ou d'anomalies morphologiques augmente.

L'âge idéal pour la mesure de cette CN est compris entre 11 et 13 SA + 6 jours, soit une LCC comprise entre 45 et 84 mm ; au-delà de ces dates, la mesure n'est pas valide.

La technique de mesure doit obéir à des critères précis et fait l'objet de formations adaptées et de contrôle de qualité auprès des échographistes.

L'appareil utilisé doit pouvoir établir une mesure au dixième de millimètre. L'utilisation de la voie endocavitaire est possible si l'examen par voie abdominale se révèle insuffisant.

Des critères de réalisation ont été établis de façon à optimiser cette mesure et à la rendre reproductible [6, 7] :
- LCC comprise entre 45 et 84 mm (fig. 9.1) ;
- fœtus en position sagittale stricte (voir fig. 9.1) ;
- fœtus en position neutre, ni en hyperextension (fig. 9.2), ni en hyperflexion (fig. 9.3) ;
- fœtus devant occuper les deux tiers de l'image (voir fig. 9.1) ;
- bonne individualisation de l'amnios ;
- ne mesurer que la partie hypo-échogène en plaçant la partie horizontale des curseurs sur le fin liseré hyperéchogène bordant la zone hypo-échogène (fig. 9.4) ;



Fig. 9.1. – *Mesure de la LCC effectuée sur une coupe sagittale médiane, avec visualisation des OPN et du bourgeon génital.*



Fig. 9.2. – *Mesure de la LCC sur un fœtus en hyperextension.*



Fig. 9.3. – *Mesure de la LCC sur un fœtus en hyperflexion.*

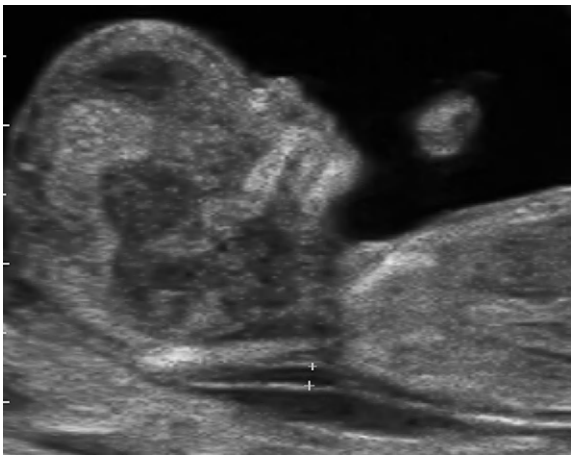


Fig. 9.4. – *Profil fœtal à 12 SA. Technique de mesure de la clarté nucale, position des callipers. OPN présents.*

- faire trois mesures et ne retenir que la plus grande.

Si la mesure de la CN est impossible au décours d'un examen, il convient d'attendre, de recommencer l'examen ultérieurement et de mobiliser la patiente afin de favoriser les mouvements fœtaux.



Fig. 9.5. – *Hyperclarté nucale.*

À l'issue de son examen, il est souhaitable que l'échographiste évalue son score d'Hermann, utile pour l'évaluation du risque de trisomie 21 par les marqueurs sériques (voir Chapitre 10, « Principales anomalies chromosomiques »).

La mesure de la CN est exprimée en dixièmes de millimètre et en percentiles. Le 99e percentile est aux alentours de 3,5 mm quel que soit l'âge gestationnel [8] (fig. 9.5).

Les plus récentes études objectivent un taux d'aneuploïdie de 19,2 % pour une CN supérieure au 95e percentile pour une LCC comprise entre 45 et 84 mm [9].

Hygroma kystique

Il s'agit d'une anomalie fœtale précoce avec malformation du système lymphatique responsable d'une accumulation importante de lymphe dans la région sous-cutanée occipitale et latérocervicale. Il en résulte une épaisseur très importante de la nuque avec un cloisonnement médian sur les coupes transversales (fig. 9.6).

Des signes d'anasarque peuvent être associés à cet hygroma avec épanchement thoracique, ascite et œdème généralisé.

L'association à une aneuploïdie est d'environ 50 %, regroupant préférentiellement les syndromes de Turner (45,X0), les trisomies 21 et les trisomies 18. Dans 50 % des cas il n'existe pas d'anomalie chromosomique, mais une pathologie associée, le plus souvent cardiaque ou squelettique qui doit alors être recherchée de façon systématique et attentive. Les fœtus porteurs d'hygroma kystique ont douze fois plus de risques d'avoir une pathologie associée (chromosomique ou malformative), que les fœtus présentant une CN épaisse [10] et six fois plus de risque de mort fœtale *in utero* ou de décès néonatal.



Fig. 9.6. – *Hygroma kystique sur une coupe transversale du pôle céphalique. Épanchement latérocervical et cloisonnement médian.*



Fig. 9.7. – *Profil fœtal à 12 SA, OPN absents.*

Pronostic des clartés nucales à caryotype normal

Un suivi particulièrement attentif devra être effectué tout au long de la grossesse, avec en premier lieu la réalisation d'une échographie morphologique précoce vers 16–18 SA comportant une échocardiographie. Cet examen a pour but de s'assurer de la bonne vitalité fœtale, de la régression et de la normalisation de l'épaisseur de la nuque et de l'absence de pathologie associée.

Les études rapportent un taux de retard intellectuel de 0 à 8,7 % chez les enfants ayant présenté une hyperclarté nucale à caryotype normal pendant la grossesse [11–13], mais restent encore très discordantes. Il semble actuellement que, pour les fœtus dont le caryotype est normal et qui ne présentent pas d'anomalie morphologique associée, le pronostic à 2 ans soit favorable [14].

En pratique, il convient donc d'être prudent, mais rassurant vis-à-vis de ces parents, en leur expliquant néanmoins l'importance d'un suivi prénatal et pédiatrique postnatal attentif.

Os propres du nez

Il existe une relation étroite entre l'absence de visualisation des os propres du nez (OPN) au 1er trimestre et l'existence d'une trisomie 21. Sur une étude de 700 fœtus, Cicero et al. [15] ont montré une absence de visualisation des OPN au 1er trimestre chez 73 % des fœtus porteurs d'une trisomie 21 et chez seulement 0,5 % des fœtus normaux.

Il est en revanche difficile de retenir comme pathologiques des OPN courts au 1er trimestre, car la technique de mesure est difficile.

La visualisation des OPN s'effectue sur une coupe sagittale du profil fœtal occupant les trois quarts de l'écran (voir fig. 9.4 et fig. 9.7). En pratique, il s'agit d'une coupe parfois difficile à obtenir et le repérage des OPN intervient dans les examens de seconde intention, par des échographistes entraînés, dans le cadre du dépistage des populations à risque.

Enregistrement de ductus venosus

L'enregistrement du ductus venosus (ou canal d'Arantius) peut se faire au cours de l'échographie du 1er trimestre, mais la technique requiert une expérience et une formation particulières qui ne permettent pas d'intégrer cet examen en routine. Son intérêt reste limité à un examen de seconde intention, dans les populations à risque élevé d'aneuploïdie ou en cas d'hyperclarté nucale.

Le ductus venosus assure un passage de sang oxygéné de la veine ombilicale vers l'oreillette droite en court-circuitant le foie. Le spectre normal enregistré est un spectre triphasique. Le spectre est pathologique lorsqu'il existe un *reverse flow* contemporain de la contraction auriculaire (fig. 9.8).

Les études ont montré que ce *reverse flow* était plus fréquent chez les fœtus porteurs d'une cardiopathie ou d'une aneuploïdie [15, 16] avec 80 % d'anomalie chez les fœtus trisomiques 21. Ce *reverse flow* peut également être présent dans 5 % des cas sans anomalie chromosomique [17].

Évaluation d'une fuite tricuspidienne

La recherche d'une régurgitation tricuspidienne semble être un argument supplémentaire pour la suspicion d'aneuploïdie, puisque cette particularité est plus fréquente chez les fœtus trisomiques 21 [18], de 59 à 65 % selon les études. Elle est retrouvée chez 4 % des fœtus normaux.

La recherche est effectuée sur une coupe 4 cavités du cœur, apex en avant. La fenêtre Doppler est placée sur la valve tricuspide. La fuite est considérée comme significative si sa vitesse est supérieure à 60 cm/s [19].

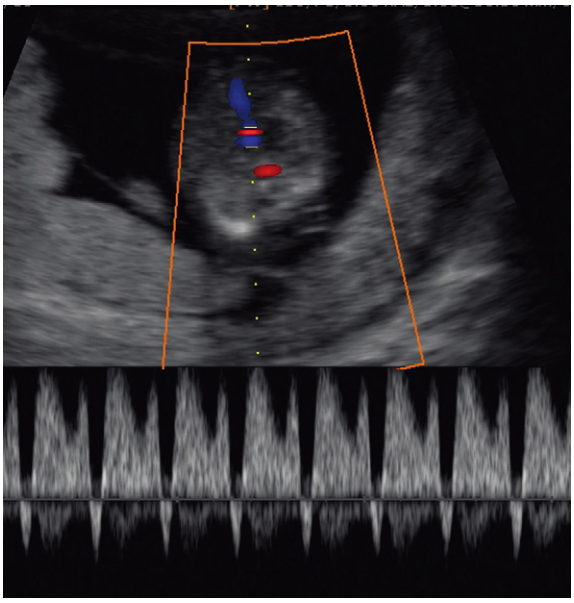


Fig. 9.8. – Reverse flow *permanent enregistré au niveau du ductus venosus.*

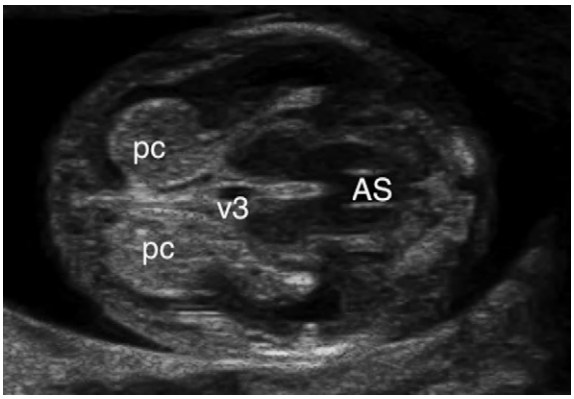


Fig. 9.9. – *Structures cérébrales à 12 SA : écho médian, plexus choroïdes (PC), V3, acqueduc de Sylvius (AS).*

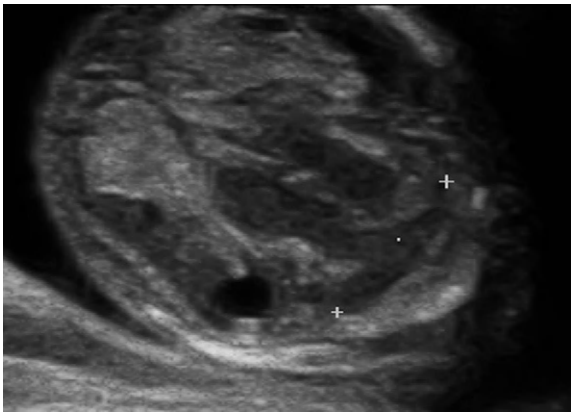


Fig. 9.10. – *Fosse postérieure à 12 SA : mesure du cervelet.*

Étude de la morphologie fœtale

Outre la mesure de la CN et la recherche d'autres signes d'aneuploïdie, l'échographie du 1er trimestre permet de faire un premier bilan morphologique.

Le Comité technique d'échographie (CTE) a retenu comme indispensables les éléments suivants :

- les contours de la boîte crânienne ;
- la présence de l'écho médian cérébral ;
- l'intégrité de la paroi abdominale antérieure ;
- la présence des quatre membres avec chacun trois segments.

Ces éléments représentent le minimum et il est possible à ce terme d'approfondir l'examen de chaque appareil.

Étude du système nerveux et de la face

Les différentes structures présentes au niveau du pôle céphalique ont été décrites dans le Chapitre 1, « Échographie embryofœtale normale » (fig. 9.9 et 9.10)

L'absence de visualisation des contours osseux de la boîte crânienne à 12 SA correspond à une *anencéphalie* ou à une *exencéphalie*. En pratique, à 12 SA, on observe plus volontiers une exencéphalie, avec absence de voûte crânienne et visualisation des structures cérébrales flottant dans le liquide amniotique. Ultérieurement, l'érosion de ces structures cérébrales entraîne leur disparition quasi totale et aboutit à une anencéphalie où seule la base osseuse est visualisée (fig. 9.11).

Il peut exister simplement un défect au niveau de la boîte crânienne avec extériorisation des méninges, voire d'une partie des structures cérébrales, réalisant alors une *encéphalocèle*. Ce défect intéresse préférentiellement la région occipitale et, en cas de volumineuse encéphalocèle, il peut parfois être difficile de faire la distinction avec un hygroma kystique. L'examen attentif du cerveau prend ici toute son importance, à la recherche d'anomalies associées de la fosse postérieure par exemple, évoquant alors un syndrome de Walker-Warburg.

L'absence d'écho médian évoque une *holoprosencéphalie*, le plus souvent de forme alobaire. L'absence de faux du cerveau s'associe alors à une fusion des thalami et à la présence d'une cavité ventriculaire unique. Ces holoprosencéphalies sont fréquemment associées à des anomalies faciales majeures avec proboscis, hypotélorisme et fentes labionarinaires. Le contrôle du caryotype fœtal à la recherche d'une trisomie 13 et un conseil génétique s'imposent alors (fig. 9.12).

L'étude du profil fœtal permet de repérer des dysmorphies précoces orientant vers des pathologies plus complexes (fig. 9.13).

L'examen du rachis recherche des signes d'un *spina bifida*, avec perte du parallélisme et élargissement des deux lignes vertébrales. La visualisation directe de l'anomalie vertébrale et la myéloméningocèle est difficile à ce terme, mais elle est facilitée par l'utilisation



Fig. 9.11. – *(a) Exencéphalie. (b) Anencéphalie.*



Fig. 9.12. – *Holoprosencéphalie alobaire : absence d'écho médian antérieur, remplacé par une cavité ventriculaire unique.*



Fig. 9.13. – *Anomalie du profil à 12 SA, avec rétraction de l'étage moyen, évoquant un syndrome de Binder.*

de la voie vaginale. L'examen peut être orienté par les signes indirects au niveau cérébral, notamment au niveau des contours osseux et de la fosse postérieure. La non-visualisation du cervelet ou son aspect anormal doivent faire porter une attention particulière sur le rachis.

Étude du cœur fœtal et du thorax

À 12 SA, une coupe axiale du thorax permet de repérer le cœur à gauche dans le thorax, entouré des deux plages pulmonaires homogènes.

La coupe 4 cavités est accessible, ainsi que la visualisation des deux valves auriculoventriculaires et le septum interauriculaire. Les gros vaisseaux sont identifiables au niveau de la coupe des « 3 vaisseaux » au-dessus de la coupe 4 cavités.

L'échographiste réalisera un examen du cœur d'autant plus attentif qu'il existe une hyperclarté nucale ou un antécédent familial de cardiopathie, mais il est évident que l'appréciation précise d'une malformation cardiaque et son pronostic ne pourront se faire qu'à partir de 17 SA.

En arrière du cœur et en avant du rachis, l'œsophage est facilement repérable, grâce à son aspect échogène et feuilleté. C'est probablement à ce terme que son repérage est le plus aisé (fig. 9.14).

Le diaphragme est visualisé sous la forme d'une interface finement anéchogène devant être repérée à droite comme à gauche.

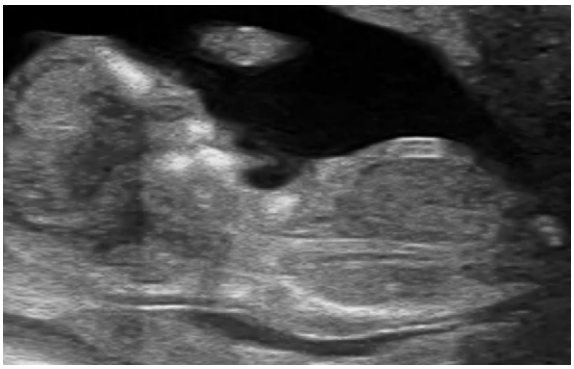


Fig. 9.14. – *Œsophage à 12 SA, hyperéchogène avec aspect feuilleté.*

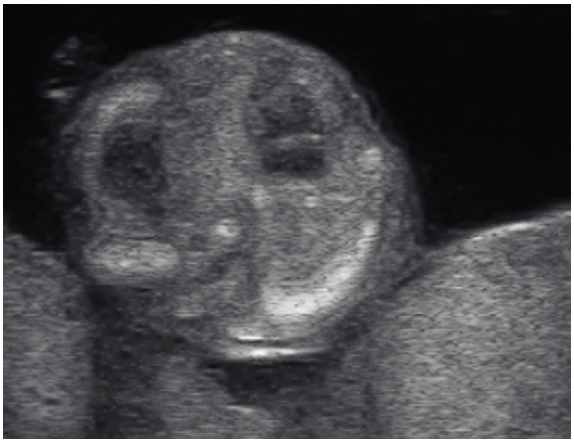


Fig. 9.15. – *Hernie de coupole diaphragmatique avec ascension de l'estomac dans le thorax.*

Le diagnostic de hernie diaphragmatique gauche peut être fait précocement, en observant la position du cœur et de l'estomac dans le thorax (fig. 9.15).

Étude de l'abdomen et de ses contours

L'abdomen doit être examiné à la fois en coupes axiale et sagittale.

La coupe sagittale va permettre, par un balayage latéral, de vérifier l'intégrité de la paroi abdominale. Avant 12 SA, il peut persister une impression de « non-fermeture » de cette paroi, sous la forme d'une masse hyperéchogène antérieure (fig. 9.16). Cet aspect est physiologique jusqu'à 12 SA et correspond à la non-réintégration physiologique de l'anse digestive primitive, qui ne doit pas dépasser 6 mm. Un examen réalisé trop tôt doit donc être très prudent dans l'affirmation d'une pathologie, et nécessite un contrôle quelques jours plus tard en cas de doute.

Les anomalies de la paroi abdominale antérieure sont composées essentiellement par l'omphalocèle et le laparoschisis.

L'*omphalocèle* est une anomalie de fermeture de la paroi antérieure médiane, réalisant une image d'addition antérieure, avec issue d'une partie du contenu de la cavité abdominale (fig. 9.17). Cette masse extériorisée est contenue dans un sac au sommet duquel s'insère le cordon ombilical. Les anomalies morphologiques associées sont fréquentes (67 à 88 % des cas), et la réalisation d'un caryotype précoce est justifiée (jusqu'à 40 % d'anomalies chromosomiques).

Le *laparoschisis* correspond à une anomalie plus localisée de non-fermeture de la paroi abdominale antérieure, localisée à droite de l'insertion du cordon. L'échographie met en évidence les anses digestives extériorisées, flottant librement dans le liquide amniotique (fig. 9.18). Il existe peu d'association malformative ou chromosomique. L'évolution est généralement favorable, mais nécessite un suivi échographique rapproché tout au long de la grossesse.

Les anses digestives sont facilement repérées sous la forme d'un amas échogène et hétérogène. Il est important de noter qu'à ce terme, l'aspect hyperéchogène des anses



Fig. 9.16. – *Persistance de l'anse digestive primitive donnant un aspect de non-fermeture de la paroi abdominale antérieure.*



Fig. 9.17. – *Omphalocèle à 12 SA.*



Fig. 9.18. – *Laparoschisis avec anses digestives flottant librement dans le liquide amniotique.*

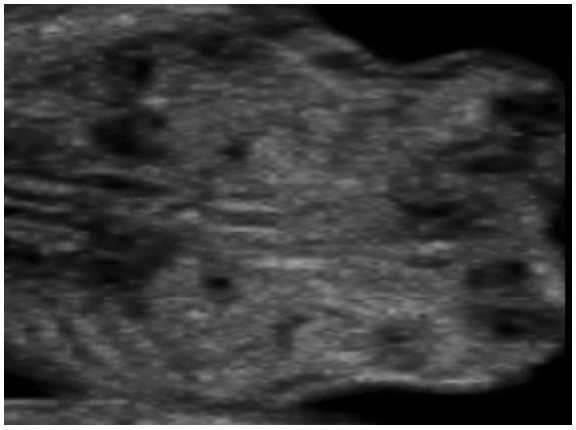


Fig. 9.19. – *Reins et bassinets en coupe frontale; aspect hyperéchogène, non différencié, physiologique.*

digestives est physiologique et ne peut être retenu comme pathologique avant 17 SA.

L'examen de l'abdomen en coupe axiale permet de repérer la position et l'aspect de l'estomac, à gauche sous le diaphragme. Les malformations gastriques détectables à ce terme sont exceptionnelles, hormis sa localisation intrathoracique faisant suspecter une hernie diaphragmatique gauche.

Plus rarement, il existe une absence de fermeture complète de la paroi abdominale, réalisant une cœlosomie avec extériorisation de la quasi-totalité des organes intra-abdominaux.

La coupe axiale permet également de compléter l'examen de la paroi abdominale antérieure et de confirmer un diagnostic de laparoschisis ou d'omphalocèle.

Étude des voies urinaires

Le repérage des reins est possible en échographie assez tôt dans la grossesse, dès 11 SA. Ils se présentent sous la forme de deux masses échogènes de chaque côté du rachis, visibles facilement sur une coupe frontale postérieure ou sur une coupe axiale de l'abdomen (fig. 9.19), avec les bassinets, hypo-échogènes. La différenciation n'est pas appréciable à ce terme de façon physiologique, et ce jusqu'à 16 SA.

Le diagnostic d'uropathie est peu fréquent au 1er trimestre de la grossesse. Il est parfois possible d'observer une dilatation pyélocalicielle ou un aspect de dysplasie multikystique dans les formes les plus graves.

La vessie est toujours visualisée au 1er trimestre, sous la forme d'une petite image pelvienne, arrondie, anéchogène, cernée par les deux artères ombilicales. La non-visualisation de cet aspect normal doit imposer un contrôle ultérieur afin d'éliminer une exstrophie vésicale.

La principale pathologie vésicale observée au 1er trimestre est la *méga-vessie*. La vessie est alors très volumineuse, pouvant remonter jusqu'au diaphragme, entraînant un amincissement important de la paroi abdominale (fig. 9.20) et des muscles pariétaux. Cet aspect est dû à une obstruction d'aval, secondaire soit à une valve de l'urètre postérieur chez le garçon, soit à une atrésie de l'urètre. Cette anomalie est grave, de mauvais pronostic, entraînant un retentissement important sur les reins. L'évolution à court terme se fait le plus souvent vers une insuffisance rénale et un anamnios, justifiant une demande d'interruption médicale de grossesse.

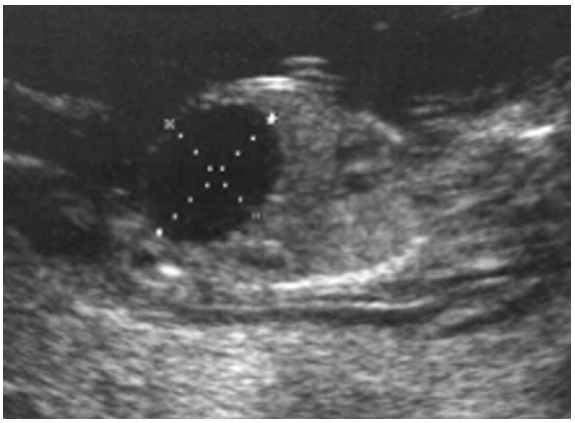


Fig. 9.20. – *Méga-vessie.*

Étude des membres et des extrémités

Les membres sont toujours individualisables au 1er trimestre. Les trois segments sont vus : les deux os de l'avant-bras et de la jambe et les extrémités. Les mouvements de flexion-extension sont présents à partir de 10 SA. À noter qu'il existe un léger varus physiologique des pieds au 1er trimestre et qu'il convient donc d'être prudent dans l'annonce d'une éventuelle malformation des pieds.

L'examen des extrémités doit être attentif, systématique et rigoureux, à la recherche d'une anomalie de nombre ou de longueur.

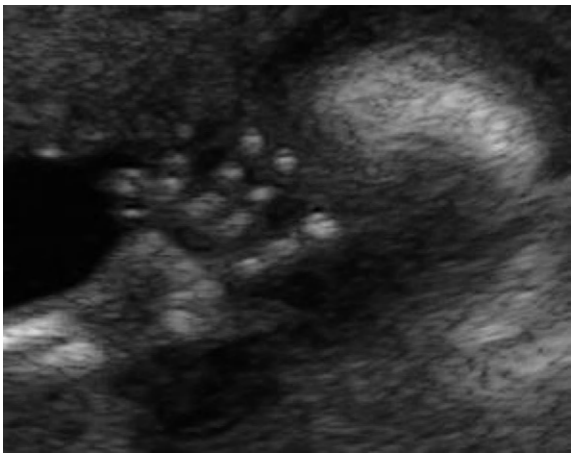


Fig. 9.21. – *Hexadactylie postaxiale.*

On peut observer des anomalies réductionnelles des membres avec amputation d'un ou plusieurs segments. Il faut noter que ces anomalies ne sont ni symétriques, ni systématisées et qu'il est donc très important de réaliser un examen très attentif des quatre membres. Au niveau des extrémités, il peut exister une anomalie de nombre des doigts, avec poly- ou ectrodactylie. Ces anomalies des extrémités sont un signe d'appel important pour le dépistage de syndromes polymalformatifs ou d'anomalies chromosomiques (trisomie 13, syndrome de Meckel) (fig. 9.21).

Conclusion

L'échographie du 1er trimestre peut et doit être une échographie morphologique.

La mesure de la CN est le temps incontournable de l'échographie de 12 SA, requérant une pratique rigoureuse et évaluée par des contrôles de qualité des échographistes et de leur matériel. L'intérêt est évident puisque de là découlera en grande partie la stratégie de dépistage de la trisomie 21 qui s'intègre actuellement dans une politique de santé publique (voir Chapitre 10, « Principales anomalies chromosomiques »). Il s'agit donc d'une réelle perte de chance pour les patientes si cette mesure n'est pas pratiquée de façon optimale. Il apparaît du devoir de chacun d'entre nous d'accepter les contrôles et d'adapter au plus juste sa formation.

L'étude morphologique peut être approfondie, justifiant parfois d'un examen long et minutieux, à la recherche de signes d'appel pouvant orienter la patiente vers un diagnostic prénatal précoce ou vers une récidive de pathologie familiale déjà connue.

RÉFÉRENCES

[1] Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck C. First trimester fetal nuchal translucency : problems with screening the general population. Obstet Gynecol 1995 ; 102 : 381–5.

[2] Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. A comparaison of first trimester screening, and the combination of both for evaluation of risk for Down syndrome. N Engl J Med 2005 ; 353 : 2001–11.

[3] Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome : the results of the Serum, URine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). J Med Screen 2003 ; 10 : 56–104.

[4] Moscoso G. Fetal nuchal translucency : a need to understand the physiological basis. Ultrasound Obstet Gynecol 1995 ; 5 : 6–8.

[5] Haak MC, Van Vugt JMG. Pathophysiology of increased nuchal translucency : a review of the litterature. Human Reprod Update 2003 ; 9 : 175–84.

[6] Abuhamad A. Technical aspects of nuchal translucency measurement. Semin Perinatol 2005 ; 29 : 376–9.

[7] Fetal Medicine Foundation. Down's screening at 11–14 weeks. www.fetalmedicine.com.

[8] Pandya PP, Snuders RJM, Johnson SJ, et al. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. BJOG 1995 ; 102 : 957–62.

[9] Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, et al. Relation betwween increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 6–10.

[10] Malone FD, D'Alton ME, for the society for Maternal Fetal Medicine. First trimester sonographic screening for Down syndrome. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 1066–79.

[11] Souka AP, Krampl E, Bakalis S, et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 ; 18 : 9–17.

[12] Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, et al. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks'gestation. J Med Genet 1998 ; 35 : 222–4.

[13] Adekunle O, Gopee A, El-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency/ pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. J Radiol 1999 ; 72 : 457–60.

[14] Senat MV, Bussières L, Couderc S, et al. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucy at the 99th percentile or greater with normal karyotype : a pros-

RÉFÉRENCES

pective study. Paris-Ile-de-France : Department of Gynecology, CHI Poissy-Saint-Germain.

[15] Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation : an observational study. Lancet 2001 ; 358 : 1665–7.

[16] Matias A, Gomes C, Flack N, et al. Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks : the role of ductus venosus blood flow. Ultrasound Obstet Gynecol 1998 ; 12 : 380–4.

[17] Martinez Crespo JM, Del Rio M, Gomez O, et al. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome and trisomy 18 in a fetus with normal nuchal translucency and abnormal ductus venosus blood flow at 13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 21 : 490–3.

[18] Nicolaïdes KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 191 : 45–67.

[19] Nicolaïdes KH, Spencer K, Avdigou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-staged first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 25 : 221–6.

CHAPITRE

10 Principales anomalies chromosomiques

A. Guichet, F. Biquard

Trisomie 21

Épidémiologie

La prévalence de la trisomie 21 était de 1/800 naissances dans les années 1990 ; cependant, avec les stratégies de diagnostic prénatal, cette prévalence a diminué et se situe aujourd'hui aux alentours de 1/1 100 à 1/1 200 [1]. On estime que le taux d'avortements spontanés chez les fœtus porteurs d'une trisomie 21 est de 43 % entre 11 SA et le terme, et de l'ordre de 23 % entre 16 SA et le terme [2].

Cytogénétique

Dans 95 % des cas, la trisomie 21 est sporadique et due, le plus souvent, à une non-disjonction méiotique maternelle (88 % des cas) responsable d'une formule chromosomique homogène à 47 chromosomes avec un chromosome 21 supplémentaire.

Dans 2 % des cas, il s'agit d'une forme en mosaïque due à une non-disjonction post-zygotique.

Dans 2 % des cas, il s'agit d'une translocation robertsonienne, dont la plus fréquente est de loin la t(14 ; 21) ; viennent ensuite les t(13 ; 21), t(15 ; 21) et t(21 ; 22). La translocation robertsonienne t(14 ; 21) est dans environ la moitié des cas d'origine familiale, nécessitant de réaliser les caryotypes des deux parents. La trisomie 21 par t(21 ; 21) survient toujours *de novo* car une personne porteuse d'une t(21 ; 21) ne peut donner naissance qu'à des enfants trisomiques 21. Pour la translocation t(21 ; 22), le risque de trisomie 21 de 20 %, quel que soit le sexe.

Enfin, dans 1 % des cas, il s'agit d'une trisomie 21 partielle par anomalie de structure d'un chromosome. La région critique concernée est la bande 21q22.

Risque de récurrence

Le risque de récurrence pour la trisomie 21 est lié à l'âge maternel et à l'existence éventuelle d'une mosaïque germinale parentale. Les données de la série européenne [2], celles de Hook et al. [3] et celles, plus récentes, de Warburton et al. [4] montrent un risque de récurrence plus élevé (de l'ordre de 1 %) pour les femmes de moins de 30 ans.

Après la naissance de deux enfants atteints de trisomie 21, le risque est estimé à 10 %.

S'il s'agit d'une trisomie 21 en mosaïque, le risque de récurrence est très faible.

Le risque de trisomie 21 chez un patient porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21 dépend du sexe du porteur : s'il s'agit d'un homme, le risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 est de 4 % au moment de l'amniocentèse ; s'il s'agit d'une femme, ce risque est de 10 à 15 %.

Si la translocation robertsonienne est survenue *de novo* chez le cas index, le risque de récurrence pour le couple est inférieur à 2 %.

Prénatal : signes échographiques

1er trimestre de la grossesse

Bien que non spécifique, la clarté nucale supérieure à 3,5 mm entre 11 et 14 SA permet de diagnostiquer un grand nombre de trisomies 21 et constitue un excellent signe de dépistage. On estime que 60 % des fœtus atteints de trisomie 21 ont une clarté nucale augmentée et que 10 % ont un hygroma colli.

2e et 3e trimestres de la grossesse

- **Cardiopathies.** Quarante à cinquante pour cent des fœtus trisomiques 21 sont porteurs d'une malformation cardiaque de type canal atrioventriculaire complet, communication interventriculaire (CIV) périmembraneuse ou communication interauriculaire (CIA) et anomalies des valves tricuspides et mitrales.
- **Malformations digestives.** L'atrésie duodénale est un signe classique de trisomie 21. L'atrésie de l'œsophage est plus rare (≈ 2 %) et l'omphalocèle peut être observée. Les anses digestives hyperéchogènes isolées sont présentes chez 3 % des fœtus avec trisomie 21.
- **Ventriculomégalie.** Elle peut être observée dans la trisomie 21 et est, en général, inférieure à 15 mm.
- **Retard de croissance intra-utérin**. Ce n'est pas un signe classique de trisomie 21 fœtale mais le fémur et l'humérus courts sont présents dans 26 % des cas.
- **Brachycéphalie.**
- **Dilatation pyélocalicielle.** La dilatation pyélocalicielle isolée n'est pas un signe très discriminant de trisomie 21.
- **Profil fœtal** (fig. 10.1 a et b). L'étude échographique du profil fœtal permet la mise en évidence de l'absence ou de la brièveté des os propres du nez associées à une

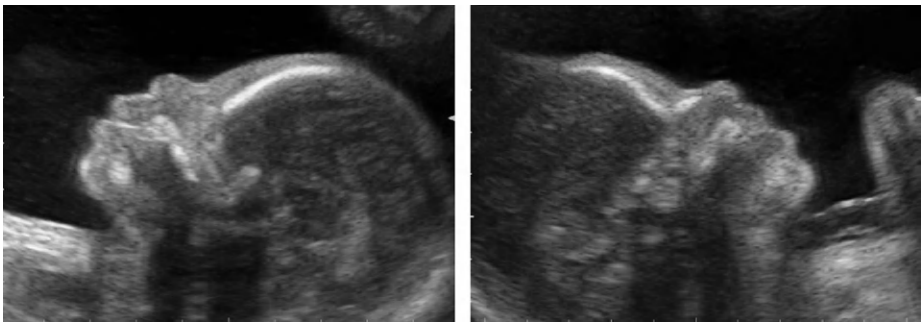


Fig. 10.1. – *Trisomie 21 : absence d'os propres du nez et interposition linguale (Dr Boussion).*

hypoplasie de l'étage moyen de la face. Une macroglossie peut être un bon signe pour un échographiste entraîné à la rechercher.

- **Épanchement des séreuses.** L'épanchement pleural ou l'ascite isolés, même éphémères, ont été décrits chez des fœtus trisomiques 21. En revanche, l'anasarque sans hygroma colli au 1er trimestre n'est présente que chez 2 % d'entre eux.

Postnatal

À la naissance, le diagnostic de trisomie 21 est porté devant une hypotonie franche et une dysmorphie faciale caractéristique : face et occiput plats, ensellure nasale plate liée à l'hypoplasie des os propres du nez, obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus, hypertélorisme, oreilles petites et bas implantées. Une échographie cardiaque doit être réalisée.

Dépistage mis en œuvre pour le diagnostic de trisomie 21

Stratégie du dépistage

Au début du suivi de la grossesse, le médecin délivre une information à sa patiente sur sa possibilité d'adhérer à une stratégie de dépistage de la trisomie 21 comprenant l'échographie du 1er trimestre et les marqueurs sériques. Il lui propose, en première intention, le dépistage combiné du 1er trimestre, en seconde intention, le dépistage séquentiel intégré du 2e trimestre et, à défaut, le dépistage par les marqueurs sériques du 2e trimestre. En dernier recours et exceptionnellement, il pourra prendre en compte uniquement l'âge maternel si l'échographie du 1er trimestre et les marqueurs sériques des 1er et 2e trimestres n'ont pu être réalisés. Il insiste aussi sur les différences existant entre un test de dépistage et un test diagnostique, ainsi que sur les avantages et les inconvénients de l'amniocentèse et de la choriocentèse. À l'issue de cet entretien, une fois la prise en charge acceptée, la patiente signe un consentement en triple exemplaire (encadré 10.1) [5–7]. Un exemplaire reste dans son dossier, un lui est remis et le 3e est destiné au médecin biologiste agréé. Par ailleurs, il lui est fourni une fiche de renseignements cliniques contenant toutes les informations nécessaires au calcul de risque ; celle-ci sera complétée par l'échographiste (encadré 10.2). La patiente devra faire réaliser l'échographie chez un praticien identifié dans un réseau de santé périnatale puis avoir son prélèvement sanguin.

Marqueurs biochimiques du 1er trimestre

Les marqueurs du 1er trimestre sont :

- l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) ;
- la fraction β de l'hormone chorionique gonadotrophique (β-hCG) ;
- la protéine A plasmatique associée à la grossesse (PAPP-A) ;
- l'inhibine A.

Les dosages peuvent être effectués entre 9 et 13 SA, sauf celui de l'inhibine A qui est réalisé entre 11 et 13 SA. Cependant, ce dernier dosage n'est pas utilisé pour le calcul de risque au 1er trimestre. L'évolution spontanée du dosage de la PAPP-A et de la β-hCG est différente au cours de la grossesse : la PAPP-A augmente et la β-hCG diminue, les valeurs médianes évoluant dans le même sens (fig. 10.2).

Les résultats sont exprimés par rapport à la valeur médiane pour un âge gestationnel donné qui, par définition, est à 1 MoM (*multiple of the median*). Les résultats sont donc rendus en MoM ou en degré d'extrême (1 degré d'extrême correspondant au 95e percentile et – 1 degré d'extrême au 5e percentile). Dans la population des fœtus porteurs de trisomie 21, les médianes sont différentes pour ces deux hormones (fig. 10.3). La fraction libre de la β-hCG et la β-hCG totale sont augmentées respectivement à 1,8 MoM et 1,4 MoM ; la PAPP-A est diminuée à 0,4 MoM. À l'inverse, des taux très bas de PAPP-A et β-hCG, associés à une hyperclarté nucale, sont évocateurs d'une trisomie 18. Une PAPP-A inférieure au 1er percentile est un indicateur de risque de perte fœtale et de retard de croissance intra-utérin.

Risque combiné du premier trimestre

Le risque combiné du 1er trimestre associe les marqueurs suivants : l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale pour un âge gestationnel donné, le dosage de la PAPP-A et de la

ENCADRÉ 10.1

INFORMATION, DEMANDE ET CONSENTEMENT DE LA FEMME ENCEINTE À LA RÉALISATION D'UNE ANALYSE PORTANT SUR LES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS (EN RÉFÉRENCE À L'ARTICLE R. 2131-1 [6°] DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE)

Je soussignée
atteste avoir reçu du docteur
au cours d'une consultation médicale :
1° Des informations sur le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravite, notamment la trisomie 21 ;
2° Des informations sur l'analyse des marqueurs sériques maternels qui m'a été proposée :
– un calcul de risque est effectué ; il prend notamment en compte les résultats de l'échographie prénatale du premier trimestre, lorsque ces résultats sont disponibles et que les mesures échographiques sont estimées fiables ;
– le résultat est exprimé en risque pour l'enfant à naître d'être atteint de la maladie. Ce risque ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic de cette maladie ;
– le résultat du calcul de risque me sera rendu et expliqué par le médecin prescripteur ou un autre praticien ayant l'expérience du dépistage prénatal, notamment de la trisomie 21 ;
– si le risque est faible, il n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint de l'affection ;
– si le risque est élevé, un prélèvement (de liquide amniotique, de villosités choriales ou de sang fœtal) me sera proposé. Seul le résultat du caryotype fœtal permettra de confirmer ou non l'existence de l'affection. Les risques, le contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement me seront expliqués.
consens au prélèvement de sang ainsi qu'au dosage des marqueurs sériques.
Le dosage des marqueurs sériques sera effectué dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale autorisé à les pratiquer.

L'original du présent document est conservé dans mon dossier médical.
Une copie de ce document n'est remise ainsi qu'au praticien devant effectuer les analyses.
L'établissement public de santé ou le laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel exerce le praticien ayant effectué les analyses conserve ce document dans les mêmes conditions que le compte rendu de l'analyse.
Date :

Signature du praticien

Signatue de l'intéressée

fraction libre de la β-hCG. Ce calcul de risque est réalisé entre 11 et 13 SA + 6 jours. Selon les nouvelles dispositions réglementaires [7], les réseaux de santé périnatale organisent le dépistage. L'échographiste est identifié au sein d'un réseau de santé périnatale par un numéro. Ce numéro ne lui est attribué que s'il a justifié d'une formation initiale en échographie obstétricale et d'une évaluation des pratiques professionnelles sur sa méthodologie de mesure de la longueur craniocaudale et de la clarté nucale ; en outre, il doit s'engager à disposer d'un appareil d'échographie répondant à certaines normes techniques et d'entretien. L'échographie est à réaliser avant le prélèvement sanguin et le calcul de risque est réalisé par le biologiste agréé que si l'échographiste est bien identifié au sein d'un réseau périnatal. Le calcul de risque peut éventuellement être fait par l'échographiste après le prélèvement sanguin par dérogation subordonnée à la conclusion d'une convention au sein d'un réseau de santé périnatale entre l'échographiste, le biologiste agréé et le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). La patiente est considérée comme à risque de porter un fœtus trisomique 21 si le calcul retrouve un risque supérieur ou égal à 1/250. Par cette procédure, on s'attend à dépister 85 % des fœtus trisomiques pour un taux d'amniocentèse de 5 %. De plus, les marqueurs sériques du premier trimestre peuvent permettre de dépister d'autres anomalies chromosomiques ou d'autres pathologies fœtales.

Marqueurs biochimiques du 2e trimestre

Ce sont :
- la β-hCG ;
- l'alpha-fœtoprotéine (α-FP) ;
- l'estriol (E3).

Le taux de β-hCG diminue spontanément entre 15 et 20 SA, alors que ceux de l'α-FP et de l'E3 augmentent (fig. 10.4). Comme au 1er trimestre, les valeurs médianes par âge gestationnel vont servir de référence. Dans la population des fœtus trisomiques au 2e trimestre, la médiane de β-hCG est à 2 MoM, celles de l'α-FP et de l'E3 à 0,70 et 0,75 MoM respectivement.

En France, on utilise le double test associant la β-hCG et l'α-FP ou le triple test associant la β-hCG, l'α-FP et l'E3. La sensibilité attendue du test est de 60 % pour un taux de faux positifs de 6 % [8]. Des taux bas de ces marqueurs peuvent évoquer une trisomie 18. Un taux effondré d'E3 doit faire penser au syndrome de Smith-Lemli-Opitz. L'élévation de l'α-FP supérieure ou égale à 2,5 MoM doit faire rechercher une anomalie de fermeture du tube neural, mais on retrouve cette élévation en cas d'omphalocèle, de laparoschisis et d'uropathie obstructive bénigne. Le syndrome néphrotique finlandais doit être évoqué devant des taux de β-hCG supérieurs ou égaux à 9 MoM. Dans tous ces cas, une échographie morphologique précoce orientée peut être proposée.

ENCADRÉ 10.2

PÔLE DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE
MÉDECINE FŒTALE
REPRODUCTION HUMAINE et ORTHOGÉNIE
-
DÉPARTEMENT DE BIOCHIME - GÉNÉTIQUE

DÉPISTAGE PRÉNATAL DE LA TRISOMIE 21

1er Trimestre (11 SA ; 13 SA + 6 jours) ☐
2ème Trimestre (14 SA ; 17 SA + 6 jours) ☐
2ème Trimestre séquentiel intégré ☐

Laboratoire

Date du prélèvement : ____/_____/_____

À remplir par le prescripteur

Identification du prescripteur

Patiente

Nom : _____ **Prénom :** _____
Nom J.F. : _____
Tél. : _____ **Date de naissance :** ____/____/____

Adresse : _____

Origine Géographique : _____

Poids : ____
Diabète ☐**non** ☐**oui**
Tabac ☐**non** ☐**oui** **Si oui nombre de cigarettes/jour**___

Grossesse : **Spontanée**☐ **IA**☐ **FIV** ☐ **ICSI**☐

À remplir par l'échographiste

Identification de l'échographiste

N° du RSP :

Date échographique de **début de grossesse** ____/____/_____

Nombre de fœtus _____
Échographie à 11 – 13 s.a. + 6 j. ☐non ☐ oui si oui compléter ci après :
Date de l'échographie____/____/____

			2e fœtus si jumeaux ↓	
LCC	_____mm		_____mm	
Clarté nucale	_____mm	**Score de Herman =** ____	_____mm	**Score de Herman =** ____
BIP	_____mm		_____mm	
Os propres du nez				
	☐présents ☐absents		☐présents ☐absents	

Grossesse gémellaire :
monochoriale biamniotique☐ monochoriale monoamniotique ☐ bichoriale biamniotique☐

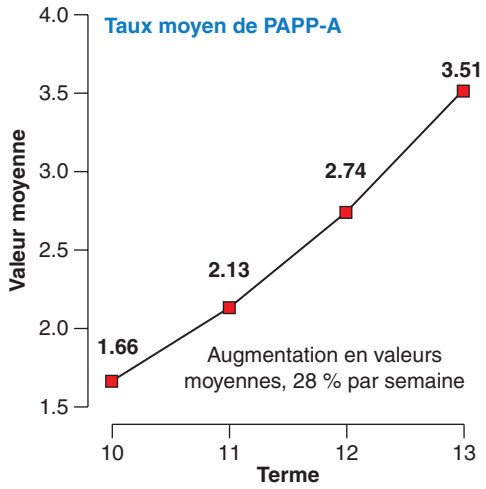
POG-40100-FO-0048 document lié en amont POG-40100-FO-0042 - Version 01- 15/06/2010

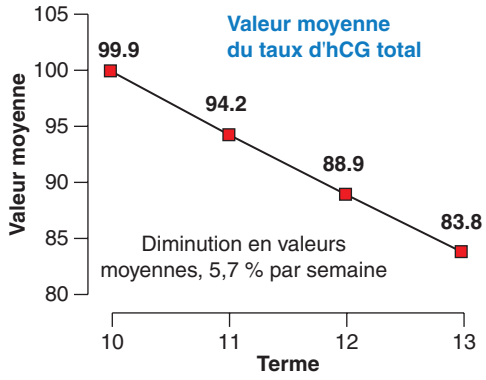
Dépistage séquentiel intégré du 2e trimestre

Le risque est déterminé par la combinaison des risques issus de la mesure de la clarté nucale au 1er trimestre et des marqueurs sériques du 2e trimestre. Le prélèvement sanguin doit être réalisé entre 14 SA + 1 jour et 17 SA + 6 jours. Le calcul de risque est réalisé par le biologiste agréé, par un membre d'un CPDPN ou par l'échographiste à partir d'une publication scientifique référencée [9] en multipliant le rapport de vraisemblance de la mesure de la clarté nucale au risque des marqueurs sériques du 2e trimestre. Le taux de dépistage attendu est de 80 % pour 5 % de faux positifs [8].

Facteurs de modifications des marqueurs biochimiques

- **Origines ethniques.** Les taux d'hCG, de PAPP-A et d'α-FP sont augmentés chez les femmes noires, nécessitant d'ajuster les médianes.
- **Poids.** L'augmentation du poids diminue les taux d'hormone, nécessitant d'ajuster les résultats en fonction du poids de la patiente au jour du prélèvement.
- **Grossesses multiples.** Les médianes sont environ deux fois celles des grossesses uniques. La part respective de chaque jumeau dans le risque ne peut pas être évaluée ;





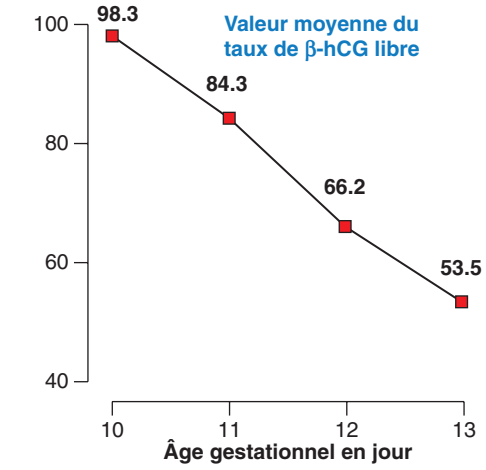


Fig. 10.2. – *Évolution naturelle de la médiane de α-FP, hCG totale et β-hCG au 1er trimestre de la grossesse (d'après UptoDate).*

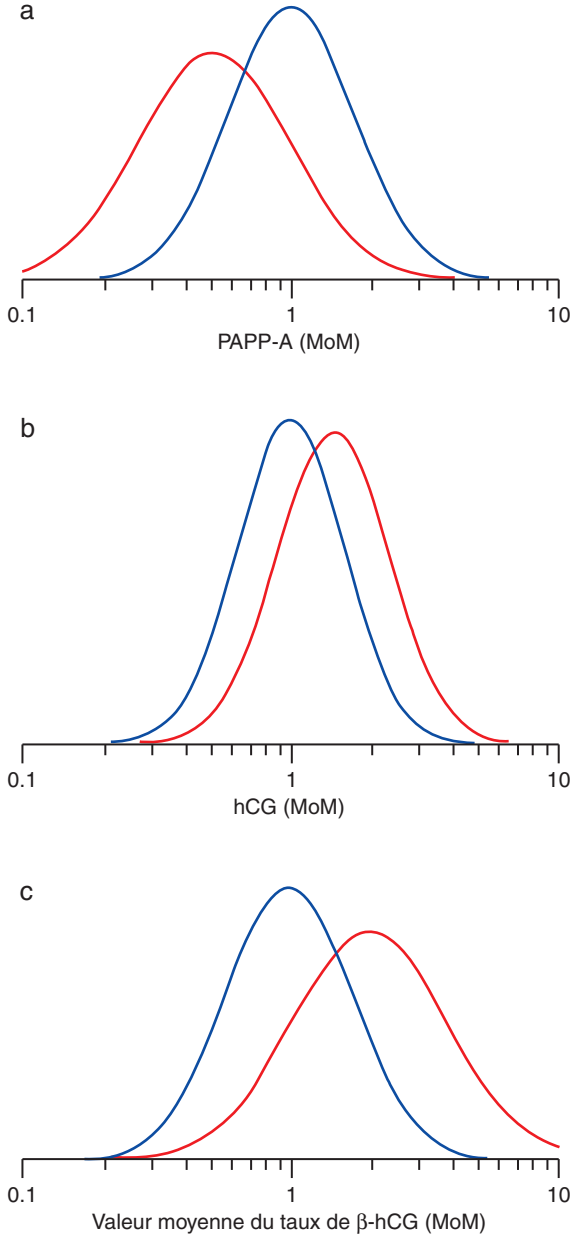


Fig. 10.3. – *Comparaison des valeurs médianes de PAPP-A, hCG et β-hCG dans la population normale et la population des trisomiques (d'après UptoDate).*

le dépistage par marqueurs sériques du 2e trimestre n'est recommandé qu'en l'absence de mesure de la clarté nucale fiable au 1er trimestre. Le risque combiné et le risque séquentiel ne sont pas utilisés.

- **Diabète de type 1 et 2.** Il diminue les taux d'α-FP et d'E3, nécessitant un ajustement.
- **Procréation médicalement assistée (PMA).** Elle est associée à une diminution du taux de PAPP-A et une augmentation du taux d'hCG. L'ajustement est difficile du fait des multiples possibilités de la PMA et le taux de faux positifs est augmenté par rapport aux grossesses spontanées.
- **Antécédent de test faussement positif.** Il prédispose à un nouveau test à risque pour les grossesses suivantes.
- **Tabac.** Il diminue les taux de PAPP-A, de β-hCG et d'E3 et augmente celui d'β-FP, nécessitant une prise en compte pour le calcul de risque.

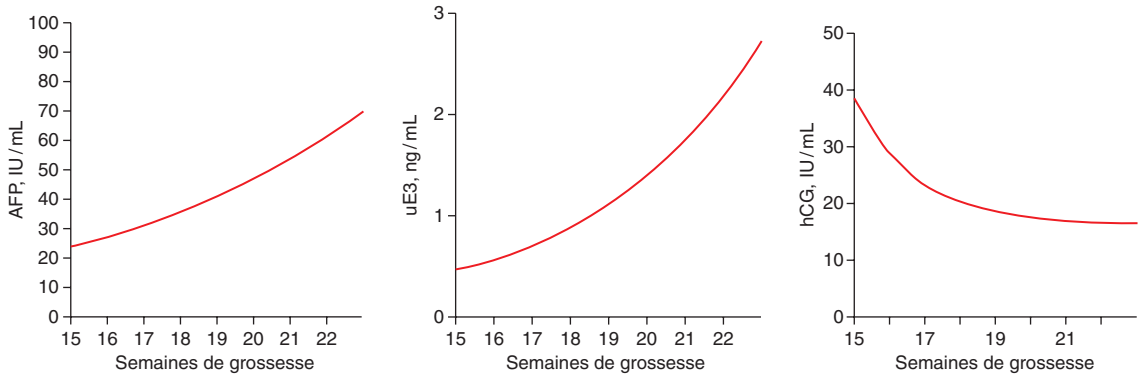


Fig. 10.4. – *Évolution spontanée des taux hCG, α-FP et E3 au 2e trimestre de la grossesse (d'après UptoDate).*

Clarté nucale

Il s'agit de l'espace anéchogène situé en arrière du cou fœtal. Son élargissement est un signe d'appel d'anomalie chromosomique fœtale. On distingue deux formes : l'hyperclarté nucale et l'hygroma colli ; seule la clarté nucale est prise en compte dans le dépistage. La méthode de mesure doit répondre aux critères de bonne pratique et être évaluée par le score d'Hermann (encadré 10.3) qui doit être égal ou supérieur à 7. En cas de mesure de la clarté nucale supérieure à 3,5 mm, la fédération des réseaux de santé a estimé qu'un prélèvement ovulaire pouvait être proposé d'emblée à la patiente, quels que soient les résultats du risque combiné du 1er trimestre, alors que jusqu'à récemment, avant la mise en place du calcul de risque combiné du 1er trimestre, le seuil de la clarté nucale, à partir duquel un prélèvement ovulaire pouvait être proposé d'emblée, était soit 3 mm [10], soit le 95e percentile.

Échographie du 2e trimestre

L'échographiste, au 2e trimestre, va s'atteler à rechercher des signes d'appels (voir plus haut) mineurs ou un signe d'appel majeur, justifiant de proposer alors au couple de réaliser une amniocentèse pour déterminer le caryotype fœtal.

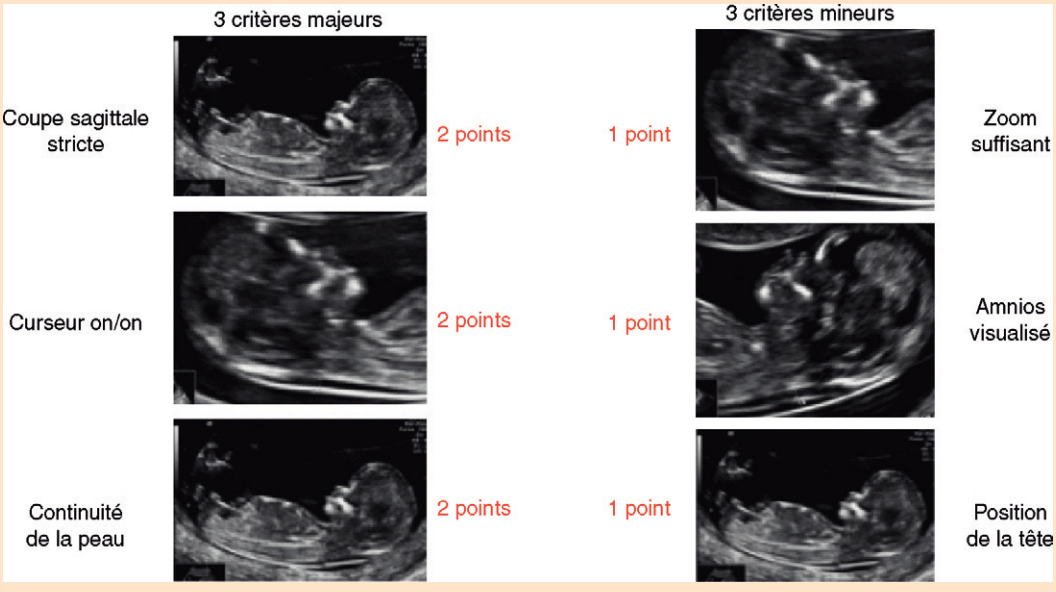
Trisomie 13

Épidémiologie

La prévalence de la trisomie 13 est de 1/10 000 naissances. La majorité des conceptions de trisomie 13 évolue vers un avortement spontané précoce. Si la grossesse est évolutive, le taux d'avortement spontané au 2e trimestre est estimé à 64 % [2].

ENCADRÉ 10.3

Score d'Herman



Cytogénétique

La plupart des cas de trisomie 13 sont sporadiques par non-disjonction méiotique maternelle (90 %). Dans 90 % des cas, il s'agit d'une trisomie 13 complète, libre et homogène pour laquelle l'âge maternel est un facteur de risque.

Dans 5 à 10 % des cas, il s'agit d'une trisomie 13 par translocation robertsonienne t(13 ; 14). Des formes en mosaïque ont également été décrites.

Risque de récurrence

Ce risque est inférieur à 1 % dans la forme complète et homogène. Dans les formes avec translocation robertsonienne où l'un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne équilibrée impliquant le chromosome 13, le risque de récidive de trisomie 13 est également inférieur à 1 %.

Les marqueurs sériques du 2e trimestre ne sont d'aucune aide dans le dépistage de la trisomie 13.

Prénatal : signes échographiques

Des anomalies à l'échographie sont observées dans la quasi-totalité des cas.

1er trimestre

La clarté nucale permet souvent de faire le diagnostic (72 %) et l'hygroma colli est aussi fréquemment observé.

2e et 3e trimestres

- Holoprosencéphalie : 60 à 70 %.
- Fente labiopalatine médiane ou latérale : 60 à 70 %.
- Méga-grande citerne cérébelleuse : 15 %.
- Anomalies faciales très fréquentes avec, pour les yeux (60 à 70 %), un hypotélorisme, une orbite unique ou cyclopie, une microphtalmie et, pour le nez, une narine unique ou un nez absent avec un proboscis (fig. 10.5 a et b).
- Anomalies des membres : au niveau des mains, il existe souvent une polydactylie postaxiale (60 à 70 %) et des mains crispées. Au niveau des membres inférieurs, on trouve des pieds bots ou en piolet. Plus rarement, il peut exister des amputations de membre.
- Les cardiopathies sont nombreuses et diverses (80 %).
- Les reins sont augmentés de volume, échogènes, et contiennent des kystes.
- Des omphalocèles ont été observées.
- Le retard de croissance est souvent présent (50 %), mais une microcéphalie isolée peut être observée.
- Des anomalies du volume de liquide amniotique sont présentes : hydramnios (15 %) ou oligoamnios (13 %).

Postnatal

La trisomie 13 a un très mauvais pronostic vital. La moyenne de survie est de 7 à 10 jours [11] et seuls 5 à 10 % des cas survivraient après la première année de vie. Les enfants qui survivent sont plutôt porteurs de formes en mosaïque. Ils ont un retard mental profond avec des difficultés d'alimentation sévères, une aplasie cutanée du vertex, une épilepsie, des apnées centrales et des déficits visuel et auditif.

Trisomie 18

Épidémiologie

La prévalence de la trisomie 18 pour les grossesses reconnues serait de 1/550, mais il existe un très fort taux d'avortement spontané (36 % au 2e trimestre) [2]. De ce fait, la prévalence à la naissance est de 1/5 000 à 1/10 000.

Cytogénétique

La plupart des trisomies 18 (95 %) sont des formes complètes et homogènes, sporadiques, pour lesquelles l'âge maternel est un facteur de risque. Elles surviennent dans la majorité des cas par non-disjonction méiotique maternelle (95 %). Des formes en mosaïque et des trisomies

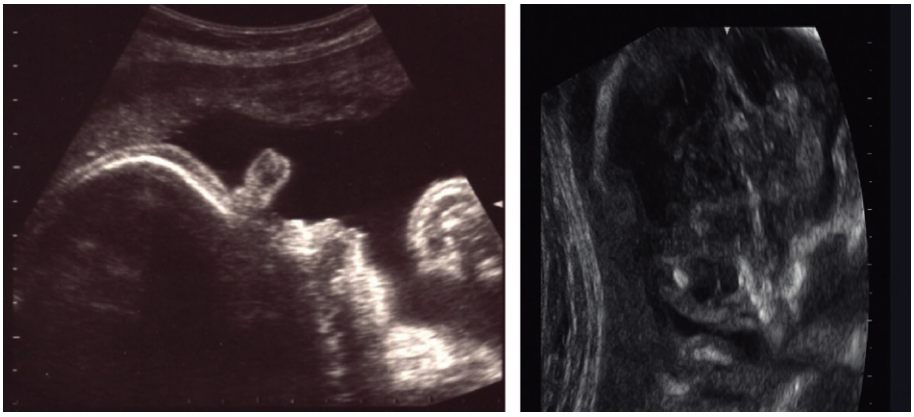


Fig. 10.5. – *Trisomie 13 : proboscis et microphtalmie (Dr Boussion).*

18 partielles par anomalie de structure sont également décrites (5 %).

Risque de récurrence

Ce risque est inferieur à 1 % dans les formes complètes et homogènes.

Les marqueurs sériques du 2e trimestre peuvent orienter vers une trisomie 18 si les valeurs de l'hCG, l'α-FP et l'E3 sont basses, aux alentours de 0,4 MoM.

Prénatal : signes échographiques

L'hygroma colli, voire l'anasarque du 1er trimestre, sont observés dans 25 % des cas de trisomie 18. Une omphalocèle est présente dans 25 % des cas et peut être suspectée dès 11 SA.

Les autres malformations observées sont l'atrésie de l'œsophage (20 %), la hernie diaphragmatique (10 %), les anomalies de fermeture du tube neural (20 %), la craniosténose avec crâne en trèfle et l'agénésie du corps calleux. Des kystes des plexus choroïdes peuvent être observés chez des fœtus trisomiques 18, mais ce signe échographique isolé n'est pas discriminant ; il en est de même pour l'artère ombilicale unique.

Au niveau des membres, on observe des mains crispées, une position anormale du pouce, voire une agénésie radiale et des pieds bots. Les membres sont en général courts.

Au niveau de la face, on note une micrognathie (fig. 10.6) et une fente labiopalatine.

Les cardiopathies (80 %) les plus fréquentes sont les larges communications interventriculaires et les coarctations de l'aorte.

Le retard de croissance intra-utérin précoce, avant 18 SA, est classique, mais il peut survenir plus tardivement, après 32 SA. L'hydramnios est fréquent mais on peut observer également un oligoamnios.

La mort fœtale *in utero* est aussi observée.

À noter que la trisomie 18 peut être diagnostiquée de manière « fortuite » avant 18 SA sur un caryotype réalisé pour une indication telle que des marqueurs sériques en zone à risque.



Fig. 10.6. – *Trisomie 18 : profil plat et micrognathie (Dr Boussion).*

Postnatal

La trisomie 18 est le plus souvent létale dans les premiers jours de vie avec un taux de survie à un an de l'ordre de 6 % [12]. La cause du décès est le plus souvent liée à des apnées centrales, à l'insuffisance cardiorespiratoire et aux arrêts cardiaques sans lien réel avec une cardiopathie. Cependant, de rares observations rapportent des survies prolongées jusqu'à plus de 10–15 ans avec un retard mental profond.

Dysgonosomie 45,X (syndrome de Turner)

Épidémiologie

La prévalence de cette anomalie est de 1/2 500 naissances de filles.

Cytogénétique

La formule chromosomique 45,X n'est pas liée à l'âge maternel. Le chromosome X restant est d'origine maternelle dans 80 % des cas. Dans sa forme homogène, elle est létale puisque 99 % des conceptions 45,X donnent lieu à un avortement spontané. Les formes en mosaïque sont fréquentes et peuvent être complexes, associées à des anomalies de structure d'un chromosome X. Le taux d'avortement spontané est estimé à 65 % entre 12 et 40 SA.

Seul l'anneau d'un chromosome X avec perte du locus XIST est responsable d'un retard mental par disomie fonctionnelle des chromosomes X.

Risque de récurrence

Le syndrome de Turner est sporadique avec un risque de récurrence très faible.

Prénatal : signes échographiques

1er trimestre

L'hygroma colli et l'anasarque du 1er trimestre sont de loin les signes les plus fréquemment observés dans le syndrome de Turner. Ils conduisent souvent à une mort fœtale *in utero* mais l'hygroma colli sans anasarque peut parfois régresser.

2e et 3e trimestre

Il peut exister des épanchements pleuraux, transitoires, une ascite isolée et des lymphangiomes.

Classiquement, une coarctation de l'aorte, une sténose valvulaire aortique, une communication interventriculaire

(CIV) ou une bicuspidie de la valve aortique peuvent conduire au diagnostic de syndrome de Turner ; cependant, le diagnostic échographique de coarctation de l'aorte reste difficile en période prénatale.

Les anomalies rénales comme une agénésie rénale unilatérale, des reins en fer à cheval et des reins ectopiques sont observés dans 30 % des cas.

Il n'y a pas de retard de croissance intra-utérin.

Postnatal

Le pronostic vital immédiat est lié à la cardiopathie éventuellement associée.

En dehors de ce problème, l'espérance de vie de ces femmes est normale et il n'y a pas de retard mental. Leur taille cible spontanée est en moyenne de 147 cm, mais le pronostic statural est actuellement amélioré avec le traitement par l'hormone de croissance.

La majorité des femmes ayant un syndrome de Turner sont infertiles en raison d'une dysgénésie gonadique nécessitant un traitement hormonal substitutif.

Le suivi des filles atteintes du syndrome de Turner sera réalisé dans l'enfance et l'adolescence par un endocrinologue pédiatre. Cela incite à conseiller aux parents une consultation avec ce spécialiste en cas de découverte prénatale de l'anomalie chromosomique.

Dysgonosomies 47,XXX, 47,XXY et 47,XYY

Le diagnostic prénatal de ces trois dysgonosomies est pratiquement toujours fortuit, lors d'un caryotype réalisé pour exclure une trisomie 21. Le diagnostic prénatal donne une incidence variant entre 1/250 à 1/300 [13] et 1/400 naissances. En prénatal, il existe des recommandations pour donner un conseil génétique aux couples qui attendent un enfant porteur d'une dysgonosomie [14]. Il faut cependant garder à l'esprit que le nombre de personnes diagnostiquées comme porteuses de ces dysgonosomies est très faible comparé à leur prévalence réelle.

Dysgonosomie 47,XXX

- **Épidémiologie.** La prévalence de cette anomalie est de 1/1 000 naissances de filles.
- **Cytogénétique.** Il s'agit le plus souvent d'une non-disjonction maternelle (90 %) pour laquelle l'âge maternel est un facteur de risque. Une femme porteuse d'une formule 47,XXX a peu de risque d'avoir une fille 47,XXX (<1 %) et n'a pas de risque augmenté pour tout autre anomalie chromosomique.
- **Risque de récurrence.** Il est inferieur à 1 %.
- **Prénatal : signes échographiques.** Aucun signe malformatif n'est observé.
- **Postnatal.** L'apparence physique de ces filles est normale, elles sont plutôt grandes (>80e percentile) et n'ont pas de retard mental. Leur puberté et leur fertilité sont normales.

Dysgonosomie 47,XXY (syndrome de Klinefelter)

- **Épidémiologie.** La prévalence du syndrome de Klinefelter est de 1/600 naissances de garçons [15].
- **Cytogénétique.** Le chromosome X supplémentaire est dans 50 % des cas d'origine maternelle et dans 50 % des cas d'origine paternelle. L'âge maternel est un facteur de risque pour cette formule chromosomique.
- **Risque de récurrence.** Il est inférieur à 1 %. Un homme 47,XXY a peut-être un risque un peu augmenté d'avoir un enfant porteur d'une anomalie des chromosomes sexuels. Aussi le diagnostic pré-implantatoire ou le diagnostic prénatal est recommandé lors d'une grossesse où le père est 47,XXY.
- **Prénatal : signes échographiques.** Cryptorchidie, mais les organes génitaux externes sont normaux.
- **Postnatal.** Les hommes atteints du syndrome Klinefleter sont grands avec une taille finale en moyenne de 186 cm contre 177 cm chez un homme 46,XY. Il peut exister une gynécomastie. Les garçons débutent normalement leur puberté mais ils développent un hypogonadisme hypergonadotrophe nécessitant une consultation vers l'âge de 10 ans avec un endocrinologue pédiatre. Ils sont infertiles, mais des hommes 47,XXY ont pu avoir des enfants par ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) après biopsie testiculaire [16]. Une consultation avec un endocrinologue pédiatre est à conseiller lors d'une découverte prénatale de cette anomalie.

Dysgonosomie 47,XYY

- **Épidémiologie.** La prévalence de cette anomalie est de 1/1 000 naissances de garçons.
- **Cytogénétique.** La non-disjonction est d'origine paternelle dans 100 % des cas sans effet de l'âge paternel. Au moins 85 % des hommes 47,XYY ne sont pas diagnostiqués.
- **Risque de récurrence.** Il est inférieur à 1 %. Les hommes 47,XYY n'ont pas de risque augmenté d'avoir un enfant avec une anomalie des chromosomes sexuels ou tout autre anomalie chromosomique.
- **Prénatal : signes échographiques.** Aucun signe malformatif.
- **Postnatal.** Ce sont des hommes plutôt grands (188 cm en moyenne ; > 90e centile) et normalement fertiles. Des troubles du comportement ont été décrits surtout si le niveau intellectuel est faible. Ces troubles ne sont pas spécifiques à cette formule chromosomique et concernent des enfants ayant des accès de colère.

Disomie uniparentale

La disomie uniparentale est définie par un caryotype normal à 46 chromosomes mais dont une des paires de

chromosomes ne provient que d'un seul parent [17]. Ce phénomène devient pathologique si le chromosome en cause porte des gènes soumis à empreinte génomique parentale.

L'empreinte génomique parentale est un phénomène physiologique ne concernant que quelques dizaines de gènes chez les mammifères et conduisant dans des conditions normales à l'expression d'une seule des deux copies parentales de chacun de ces gènes (soit la copie maternelle, soit la copie paternelle, selon le gène considéré).

L'exemple le plus connu est celui du syndrome de Prader-Willi avec deux chromosomes 15 d'origine maternelle, dans lequel il n'y aucune expression des gènes paternels [18]. À l'inverse, dans le syndrome d'Angelman, on trouve deux chromosomes 15 d'origine paternelle sans expression des gènes d'origine maternelle.

Les autres chromosomes connus comme étant porteurs de gènes soumis à empreinte responsables d'une pathologie certaine sont :

- le chromosome 6q24 dont l'origine exclusivement paternelle est responsable d'un diabète néonatal transitoire ;
- le chromosome 7 dont l'origine exclusivement maternelle est responsable du syndrome de Silver-Russell ;
- le chromosome 11p15.5 dont l'origine exclusivement paternelle est responsable du syndrome de Beckwith-Wiedemann ;
- le chromosome 14 dont l'origine exclusivement maternelle est responsable d'un retard de croissance intra-utérin et d'une puberté précoce ;
- le chromosome 14 dont l'origine exclusivement paternelle est responsable d'un tableau sévère, souvent non viable, avec hypoplasie des côtes en forme de « cintres », nanisme et retard psychomoteur.

Quand doit-on rechercher une disomie uniparentale en prénatal ? [19] Devant des anomalies chromosomiques mises en évidence sur le caryotype fœtal :

- toute mosaïque observée sur le trophoblaste ou le liquide amniotique concernant les chromosomes porteurs de gènes soumis à empreinte : 2, 6, 7, 11, 14 et 15 ;
- toute translocation robertsonienne impliquant les chromosomes 14 et 15 ;
- tout remaniement impliquant le chromosome 15 (marqueur, translocation réciproque équilibrée, délétion, etc.).

Devant quelles anomalies malformatives à l'échographie faut-il rechercher une disomie uniparentale ? À l'heure actuelle, il n'y pas d'indication formelle à rechercher une disomie uniparentale en prénatal. Par exemple, une organomégalie avec omphalocèle et macroglossie oriente vers le syndrome de Beckwith-Wiedemann par disomie uniparentale 11p. Cependant, la recherche de cette anomalie n'est pas effectuée en prénatal car les enfants, après la période critique de la naissance, vont bien. Le diagnostic est réalisé en période postnatale uniquement.

RÉFÉRENCES

[1] Vigan C, Khoshnood B, Cadio E, et al. Diagnostic prénatal et prévalence de la trisomie 21 en population parisienne, 2001-2005. Gyn Obst Fert 2008 ; 36 : 146–50.

[2] Stene J, Stene E, Mikkelsen M. Risk for chromosome abnormality at amniocentesis following a child with a non-inherited chromosome aberration. A European Collaborative Study on Prenatal Diagnoses 1981. Prenat Diagn 1984 ; 4 : 81–95.

[3] Hook EB, Topol BB, Cross PK. The natural history of cytogenetically abnormal fetuses detected at midtrimester amniocentesis which are not terminated electively : new data and estimates of the excess and relative risk of late fetal death associated with 47,+21 and some others abnormal karyotypes. Am J Hum Genet 1989 ; 45 : 855–61.

[4] Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, et al. Trisomy recurrence : a reconsideration based on North American data. Am J Hum Genet 2004 ; 75 : 376–85.

[5] Arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un diagnostic prénatal *in utero* prévues à l'article R. 2131-1 du Code de la santé publique.

[6] Arrêté du 19 février 2010 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero* prévues à l'article R. 2131-1 du Code de la santé publique.

[7] Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.

[8] Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, et al. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)-17(+0) weeks : a prospective study. Hum Reprod 2002 ; 17 : 1093–8.

[9] Herman A, Dreazen E, Herman AM, et al. Bedside estimation of Down syndrome risk during first-trimester ultrasound screening. Ultrasound Obstet Gynecol 2002 ; 20 : 468–75.

[10] Comstock CH, Malone FD, Ball RH, et al. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening ? Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195 : 843–7.

[11] Ramussen SA, Wong LY, Yang Q, et al. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. Pediatrics 2003 ; 111 : 777–84.

RÉFÉRENCES

[12] Niedrist D, Riegel M, Achermann J, Schinzel A. Survival with trisomy 18 – data from Switzerland. Am J Med Genet 2006 ; 140A : 952–9.

[13] Ferguson-Smith MA, Yates JR. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them : report of a collaborative european study on 52 965 amniocenteses. Prenat Diagn 1984 ; 4 : 5–44.

[14] Linden MG, Bender BG, Robinson A. Genetic counselling for sex chromosme abnormalities. Am J Med Genet 2002 ; 110 : 3–10.

[15] Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing ? Eur J Hum Genet 2008 ; 16 : 163–70.

[16] Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. Lancet 2004 ; 364 : 273–83.

[17] Kotzot D. Complex and segmental uniparental disomy updated. J Med Genet 2008 ; 45 : 545–56.

[18] L'Herminé AC, Aboura A, Brisset S, et al. Fetal phenotype of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy for chromosome 15. Prenat Diagn 2003 ; 23 : 938–43.

[19] Kotzot D. Prenatal testing for uniparental disomy : indications and clinical relevance. Ultrasound Obstet Gynecol 2008 ; 31 : 100–5.

CHAPITRE

11

Malformations cérébrales

C. Lépinard

Les malformations cérébrales sont fréquentes, représentant 9 % des malformations isolées, et sont retrouvées dans 16 % des syndromes polymalformatifs [1]. Les étiologies en sont multiples : constitutionnelles, génétiques ou acquises. La plupart sont diagnostiquées *in utero* à des stades divers de la grossesse, le plus souvent au 2e trimestre. Le diagnostic des anomalies cérébrales pose trois problèmes : déterminer s'il s'agit d'une malformation isolée ou non, rechercher une étiologie et évaluer le pronostic.

L'évolution des sondes échographiques et le développement de l'échographie endovaginale permettent de porter des diagnostics de plus en plus précoces. L'interprétation correcte d'une malformation cérébrale fœtale nécessite une parfaite connaissance de l'évolution anatomique du cerveau selon le terme, et de ses variations physiologiques.

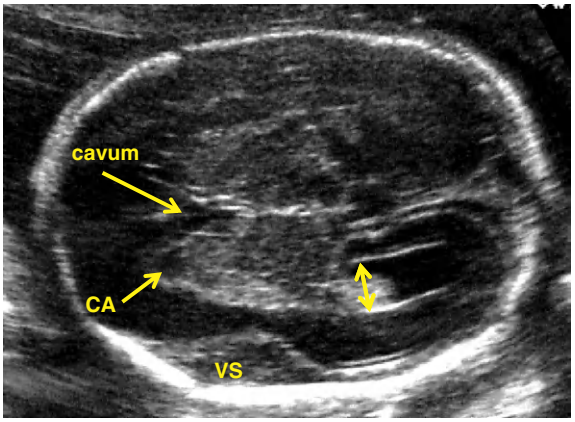


Fig. 11.1. – *Coupe axiale à 23 SA : c'est la distance entre les parois internes du ventricule latéral (*double flèche*) qui donne la mesure du carrefour ventriculaire (VS : vallée sylvienne ; CA : corne antérieure).*

Échographie cérébrale normale

Échographie du 1er trimestre : 11 SA–14 SA

Les coupes axiales par voie abdominale et/ou endovaginale mettent en évidence un écho médian complet séparant deux ventricules latéraux anéchogènes très développés, s'étendant à presque tout l'espace intracrânien et contenant deux plexus choroïdes échogènes volumineux. Le cervelet peut être repérable et mesurable si les conditions d'examen sont favorables.

Échographie du 2e trimestre, dite « morphologique », à 21–23 SA

L'examen échographique du cerveau par voie abdominale et/ou endovaginale permet de visualiser les structures cérébrales situées au-dessus et au-dessous de la tente du cervelet.

En coupes axiales, en allant du haut vers le bas

- *En sus-tentoriel :* les sillons pariéto-occipitaux, l'écho médian, le cavum du septum pellucidum (CSP), les ventricules latéraux (VL) (dont on vérifie : la largeur des carrefours, l'orientation des cornes antérieures, les plexus choroïdes) (fig. 11.1), les thalami, la capsule interne (délimitant les noyaux caudé et lenticulaires), les pédoncules cérébraux, la vallée sylvienne (fig. 11.2).
- *En sous-tentoriel :* la fosse postérieure comprenant les hémisphères cérébelleux, le vermis, le 4e ventricule (V4), le pont (protubérance annulaire) mieux vu en coupe sagittale, la grande citerne cérébellomédullaire (grande citerne) (fig. 11.3).

On observe que l'hémisphère cérébral distal par rapport à la sonde est toujours plus facilement explorable que l'hémisphère proximal : c'est une des raisons (entre autres) incitant à proposer une IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale en cas de suspicion d'anomalies cérébrales car elle explore de façon symétrique les deux hémisphères. Elle est intéressante au 2e trimestre mais plus informative à 32 SA, date à laquelle la gyration est suffisamment avancée pour être évaluée de façon fiable.

En coupe sagittale médiane

- *En sus-tentoriel :* le corps calleux surplombe le cavum anéchogène avec le fornix en arrière surplombant lui-même la citerne subfornicale (fig. 11.4) ; le corps calleux, le fornix et la commissure antérieure représentent les trois commissures télencéphaliques principales. Le fornix est bien explorable par coupes parasagittales obliques en dehors (fig. 11.5).
- *En sous-tentoriel :* la fosse postérieure avec l'insertion de la tente du cervelet, l'aspect complet du vermis cérébelleux, dont l'axe est parallèle au tronc cérébral, le V4, le pont et la grande citerne (voir fig. 11.4).

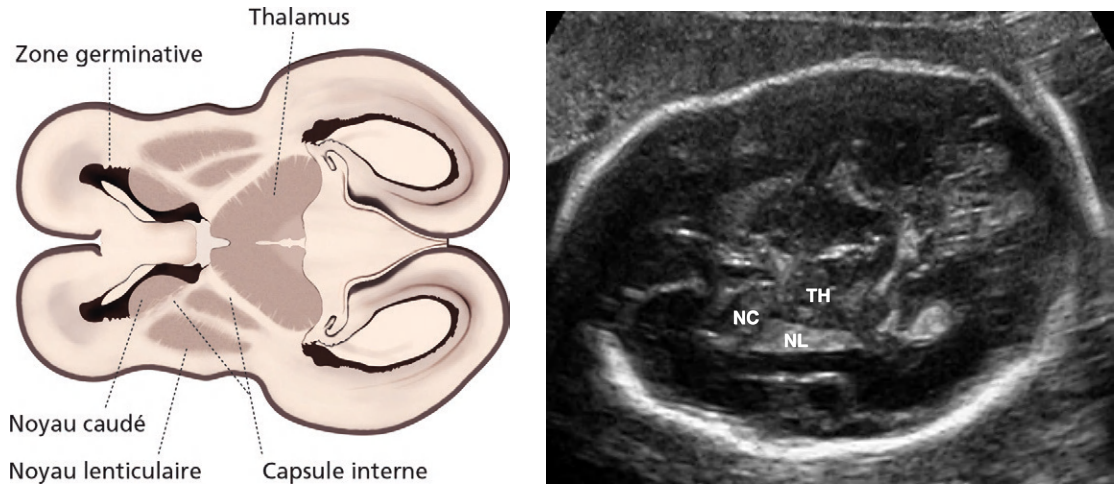


Fig. 11.2. – *Région sous-épendymaire à 21 SA : zone germinative/noyaux caudé et lenticulaires (NL)/thalamus (TH)/capsule interne.*

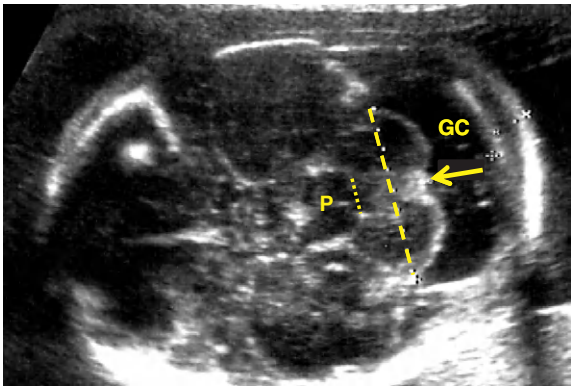


Fig. 11.3. – *Coupe axiale de la fosse postérieure. Diamètre du cervelet :* tirets*; vermis :* flèche*; largeur du V4 :* pointillés*; GC : grande citerne; P : pont.*

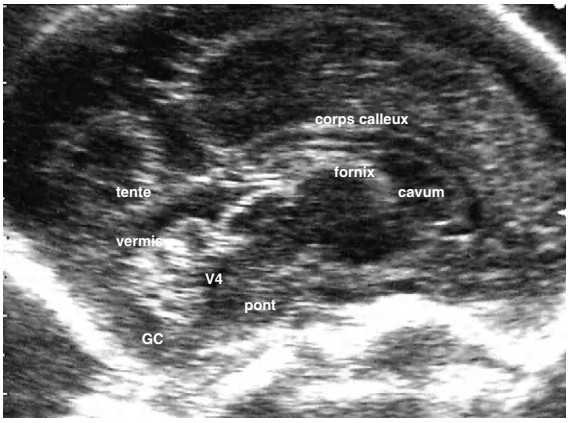


Fig. 11.4. – *Coupe sagittale médiane à 23,5 SA (GC : grande citerne).*

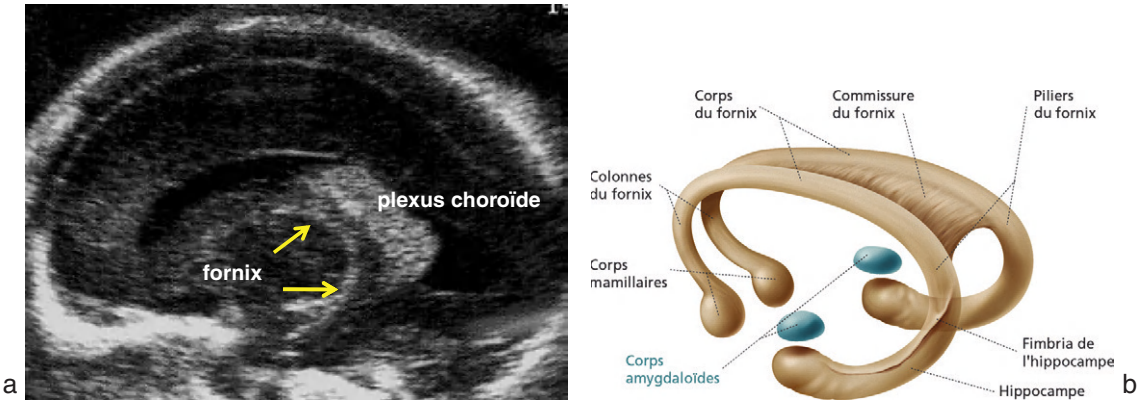


Fig. 11.5. – **a.** Coupe parasagittale oblique en dehors à 21,5 SA : corps du fornix et hippocampe, en forme d'arc de cercle (flèches). **b.** Schéma du fornix et de l'hippocampe.

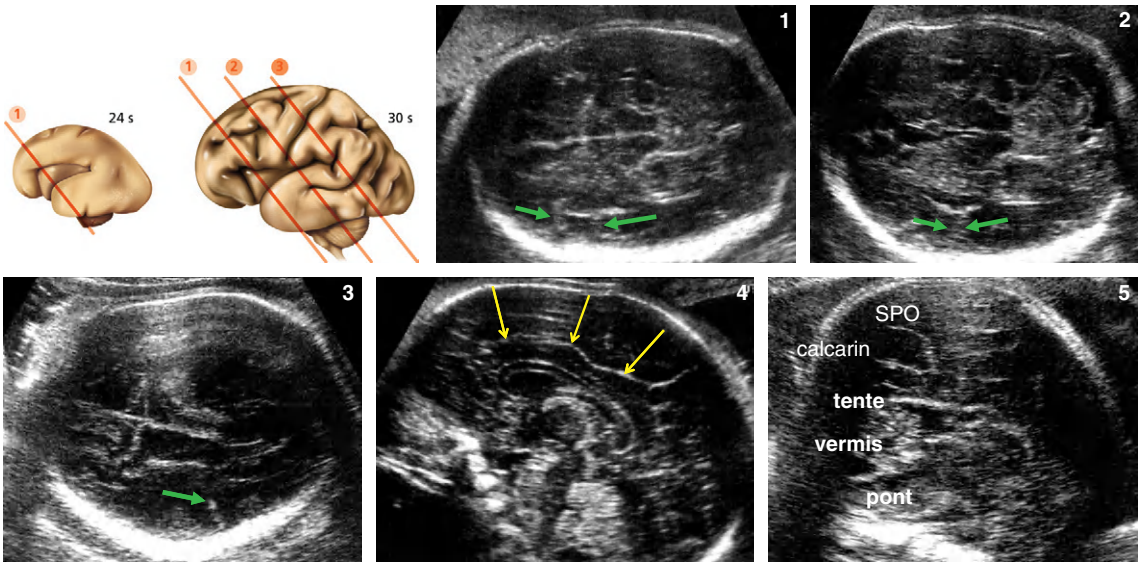


Fig. 11.6. – *Exploration de la vallée sylvienne de bas en haut (1 et 2) et du sillon central (3, 32 SA, 11 mm de long). Sillon calloso-marginal (4), sillons pariéto-occipital (SPO) et calcarin (5, tente du cervelet).*

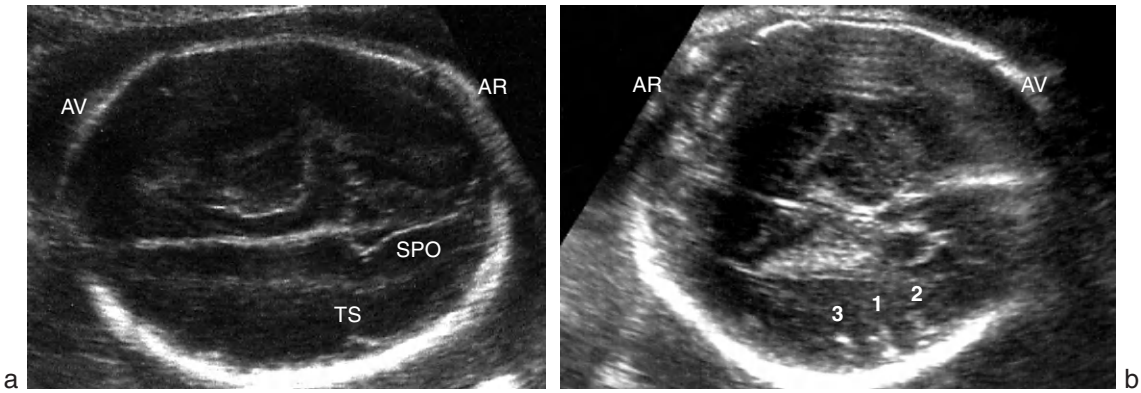


Fig. 11.7. – **a.** 27 SA : sillon temporal supérieur (TS) et pariéto-occipital (SPO). **b.** 32 SA : *1*, sillon central ; *2*, sillon précentral ; *3*, sillon postcentral.

Échographie du 3e trimestre, à 30–32 SA
(fig. 11.6 et 11.7)

L'échographie du 3e trimestre permet de vérifier la bonne évolution des structures cérébrales : en particulier l'absence de dilatation ventriculaire, l'évolution normale de la gyration cérébrale avec l'operculisation de la vallée sylvienne, le sillon pariéto-occipital et la visibilité, au moins, des sillons callosomarginal et calcarin (dès 24 SA), central (dès 26 SA), pré- (dès 27 SA) et post-centraux (dès 28 SA), et temporal supérieur (dès 27 SA). La visualisation de ces différents éléments permet d'exclure la majorité des anomalies intracrâniennes. Nous ne détaillerons pas plus l'échographie cérébrale normale, décrite dans d'autres ouvrages.

Anomalies cérébrales

La prise en charge prénatale des anomalies cérébrales est souvent difficile, dominée par le problème du pronostic. Un certain nombre de points communs à toutes les pathologies doivent être soulignés :

- l'intérêt du caryotype et de l'IRM cérébrale : toute anomalie cérébrale peut être associée à une anomalie chromosomique et un caryotype doit être réalisé devant toute anomalie, qu'il s'agisse d'une ventriculomégalie semblant banale ou d'une malformation sévère. De même, une IRM cérébrale est indispensable au 3e trimestre pour une étude exhaustive du cerveau et de la gyration ;

- la nécessité d'une approche pluridisciplinaire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) avec le radiologue effectuant l'IRM, le neuropédiatre et/ou le neurochirurgien ;
- en cas d'interruption médicale de la grossesse (IMG), celle-ci doit être effectuée dans des conditions permettant une préservation optimale du cerveau afin de pouvoir, avec l'accord de la patiente, confirmer et compléter le diagnostic échographique supposé par un examen neuropathologique spécialisé.

Anomalies cérébrales du 1er trimestre (11–14 SA)

À ce terme précoce, seules sont dépistées quelques anomalies majeures, le plus souvent létales.

Anencéphalie

L'anencéphalie, malformation létale, a une incidence de 0,5/1 000. Le diagnostic échographique est facile : elle est caractérisée par l'absence à la fois de la boîte crânienne (acranie) et de tissu cérébral au-dessus des orbites. En revanche, le reste de la face est normal. L'anencéphalie est souvent isolée mais peut être associée à une anomalie rachidienne ou s'intégrer dans un tableau de polymalformation (malformations cardiaques, intestinales, génito-urinaires, etc.) dans 18 à 46 % des cas. Une IMG est habituellement demandée par le couple, au cours de laquelle sera effectué le caryotype fœtal. Le risque de récurrence est d'environ 2 à 5 %.

Exencéphalie (acranie)

L'exencéphalie, malformation létale, correspond aussi à une acranie mais il existe du tissu cérébral au contact du liquide amniotique, à l'inverse de l'anencéphalie (fig. 11.8).



Fig. 11.8. – *Exencéphalie : absence de boîte crânienne et présence de tissu cérébral destructuré au-dessus des orbites, au contact du liquide amniotique (cliché Dr Rohmer).*

Méningocèle et encéphalocèle

La méningocèle correspond à une hernie, par un défect osseux, dans le liquide amniotique, d'un sac méningé kystique contenant du liquide céphalorachidien (LCR) alors que l'encéphalocèle, d'aspect mixte, contient du LCR et du tissu cérébral. Ces lésions sont la conséquence d'un défaut de fermeture de la gouttière neurale au niveau de son extrémité céphalique. Elles peuvent être occipitales (le plus souvent), mais parfois fronto-ethmoïdales et alors souvent associées à une autre anomalie de la face. La biométrie est le plus souvent anormale (macro- ou microcéphalie).

Deux syndromes, récessifs autosomiques, sont à rechercher en priorité : le *syndrome de Meckel-Gruber* (avec reins dysplasiques kystiques et polydactylie) et le *syndrome de Walker-Warburg* (voir plus loin « Ventriculomégalie et hydrocéphalie »). L'encéphalocèle existe aussi, occasionnellement, dans la *séquence de dysplasie frontonasale* (où elle est antérieure), et dans le *syndrome oculo-auriculo-vertébral (Goldenhar)* (où elle est postérieure), comprenant des anomalies asymétriques de la face, de l'oreille et du rachis. La gravité de ces malformations associée au terme précoce de dépistage amène le plus souvent le couple à formuler une demande d'IMG. Les encéphalocèles et méningocèles céphaliques sont actuellement rarement de découverte plus tardive, au 2e trimestre.

Holoprosencéphalie alobaire (voir « Anomalies de la ligne médiane »)

L'holoprosencéphalie alobaire résulte d'une absence de division du prosencéphale, région antérieure du cerveau. L'échographie montre un écho médian interrompu en avant, faisant place à ce niveau à un ventricule liquidien unique.

Anomalies cérébrales des 2e et 3e trimestres

Seront désignées ici comme anomalies « cérébrales » des 2e et 3e trimestres les anomalies de la biométrie céphalique, les malformations cérébrales proprement dites (aux étages sus- et sous-tentoriels) et enfin les anomalies du calvarium (partie supérieure du crâne).

Anomalie de la biométrie céphalique

Le périmètre crânien (PC) est le meilleur indicateur de la biométrie céphalique car le diamètre biparietal (BIP) est sensible aux dolicho- et brachycéphalies évoquant à tort respectivement une micro- ou une macrocéphalie. Devant toute suspicion de risque d'anomalie modérée du PC (se situant à –1,5/–2 DS ou +1,5/+2 DS), le réflexe doit être de mesurer le PC de la mère et du père de l'enfant à naître. Ce geste simple résout souvent une interrogation sur l'étiologie de la mesure du PC fœtal, qui pourrait évoquer une micro- ou macrocéphalie, car la transmission des « grosses têtes » et « petites têtes » est dominante. Il est alors capital d'effectuer un suivi rapproché afin de vérifier la régularité de la croissance, ce qui, avec une évolution normale

concomitante des structures cérébrales par échographie et IRM, va conforter la notion d'absence d'anomalie.

Macrocéphalie

La macrocéphalie, définie par un PC supérieur à + 2 à 3 DS (+2 DS = 97,5e percentile) est relativement rare. Le reste de la biométrie est normal, ou non, mais la notion d'un PC normal au 1er trimestre élimine une erreur de terme. En cas de macrocéphalie, soit le cerveau a un aspect normal (on parle alors de mégalencéphalie : augmentation de volume du cerveau), soit il existe une hydrocéphalie ou des malformations cérébrales. Même en cas de cerveau échographiquement normal, la réalisation d'une IRM fœtale vers 32 SA est souhaitable, à la recherche d'anomalies non ou mal décelables à l'échographie : anomalies du ruban cortical (dysplasie corticale), des sillons cérébraux (anomalie de gyration) ou présence d'hétérotopies nodulaires.

La macrocéphalie, exceptionnellement associée à une anomalie chromosomique, peut être :

- isolée : habituellement de bon pronostic, elle survient plus souvent chez le garçon et l'un des deux parents est souvent macrocéphale ;
- la conséquence d'une hydrocéphalie, souvent décelée au 3e trimestre de la grossesse, et dont dépendra le pronostic ;
- associée à d'autres malformations qui conditionnent aussi le pronostic :
  - une ostéochondrodysplasie (achondroplasie, achondrogenèse, dysplasie thanatophore),
  - un syndrome, habituellement impossible à diagnostiquer avec certitude en prénatal. Il existe une vingtaine de syndromes, dont certains peuvent être évoqués : le *syndrome acro-calleux* avec agénésie ou hypoplasie du corps calleux et polydactylie, le *syndrome de Greig* avec polydactylie, le *syndrome de Klippel-Trénaunay-Weber* avec hypertrophie asymétrique des membres et hémangiomatose, les *syndromes de Sotos*, *de Weaver* et *de Bannayan-Riley-Ruvalcaba*,
  - une maladie métabolique (mucopolysaccharidoses, etc.).

Microcéphalie

La microcéphalie est définie par une mesure du PC inférieure à –2/–3 DS (–2 DS = 2,5e percentile). Le reste de la biométrie est normal, ou non, mais la notion d'un PC normal au 1er trimestre élimine une erreur de terme. On utilise là aussi le PC et non le BIP pour définir les microcéphalies, le BIP étant artificiellement diminué en cas de dolichocéphalie. En cas de microcéphalie modérée, la certitude diagnostique est difficile et sera confortée par l'évolution, à savoir l'infléchissement de la courbe de croissance céphalique sur un suivi rapproché.

Étiologies

Elles sont multiples : infectieuses, chromosomiques, géniques, polymalformatives et toxiques.

- *Infectieuses :* principalement cytomégalovirus (CMV), toxoplasmose, rubéole, herpès.
- *Chromosomiques :* dans 23 % des cas [2], la microcéphalie est alors rarement isolée et plutôt associée à un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Elle est associée à des malformations dans les trisomies 13 et 18. Par ailleurs, un caryotype en haute résolution peut trouver des anomalies fines de structure.
- *Géniques :* dans 20 % des cas [2], la microcéphalie correspond à un syndrome et elle est associée soit à des malformations cérébrales (*syndrome d'Aicardi, de Meckel-Gruber*, troubles de la gyration dans le *syndrome de Miller-Dieker*), soit à des anomalies des membres (*syndromes de Seckel*, *de Lenz*, *chondrodysplasie ponctuée rhizomélique*), soit à des malformations cardiaques (*syndrome de Williams*), soit à d'autres malformations viscérales.
- *Toxiques :* syndrome d'alcoolisme fœtal, phénylcétonurie maternelle, irradiation maternelle, prise d'aminoptérine/methotrexate, anoxie maternelle.

Pronostic

Un retard mental, de modéré à sévère, accompagne 33 à 62 % des cas de microcéphalie modérée à sévère, respectivement [3].

Dans certains cas de microcéphalie, l'IRM peut montrer une gyration simplifiée et n'évoluant pas sur un suivi à 2 semaines, ce qui certifiera le diagnostic de microcéphalie et de gravité [3].

Le cas de la « microcéphalie vera », isolée et sans anomalie cérébrale évidente à l'IRM, doit être mis à part : il s'agit de cas sporadiques ou récessifs autosomiques, pratiquement impossibles à dépister avec fiabilité en prénatal, dans lesquels la microcéphalie est tardive alors qu'elle évoluera vers une microcéphalie sévère en postnatal.

Diagnostic et prise en charge

Plus elle est sévère plus la microcéphalie est suspectée tôt. Le bilan comprend alors :

- la recherche d'anomalies cérébrales et d'autres malformations fœtales ;
- la mesure des PC des parents ;
- un bilan infectieux (CMV, toxoplasmose, rubéole, herpès) ;
- une étude du caryotype fœtal ;
- un suivi échographique de la croissance tous les 15 jours ;
- la prévision d'une IRM cérébrale fœtale à 32 SA.

Un bilan normal avec une croissance normale de tous les paramètres tous les 15 jours sera en faveur d'une petite tête normale, d'autant plus si l'un des parents a un petit PC.

Une croissance insuffisante mais globale de tous les paramètres fœtaux sera en faveur d'un RCIU dont il faudra rechercher les étiologies.

Une insuffisance de croissance isolée du PC avec une biométrie fœtale par ailleurs normale sera d'autant plus en faveur d'une microcéphalie qu'elle sera importante et

le diagnostic devient certain à partir de –3 DS. L'IRM prend toute son importance si elle montre en plus une gyration simplifiée mais, devant la sévérité du pronostic d'une microcéphalie totalement isolée avec IRM normale, une éventuelle demande d'IMG par le couple est recevable.

La suspicion tardive, seulement au 3e trimestre, de microcéphalie avec cerveau normal à l'échographie et à l'IRM a plus de chances de correspondre à une « petite tête normale », (surtout si l'un des parents a un petit PC), mais il peut aussi s'agir d'une « microcéphalie vera » et il sera impossible d'avoir une certitude en prénatal : cela explique la difficulté de la gestion de ces cas de fin de grossesse [4–6].

Pathologie cérébrale de l'étage sus-tentoriel

Les images échographiques anormales sus-tentorielles peuvent être analysées en fonction de leur topographie, en allant du centre du cerveau vers sa périphérie. Seront ainsi traitées successivement : la pathologie de la ligne médiane, les ventriculomégalies, la pathologie de la région sous-épendymaire, celle du parenchyme cérébral, celle de la surface cérébrale et enfin celle des espaces péricérébraux.

Anomalies de la ligne médiane

Elles comprennent principalement les holoprosencéphalies et les anomalies du corps calleux, avec leurs diagnostics différentiels.

Holoprosencéphalies

L'holoprosencéphalie (HPE), dont la prévalence est de 1/10 000 naissances, résulte d'une division incomplète du prosencéphale, partie antérieure du cerveau. On peut classer les HPE en trois types de gravité décroissante : alobaire, semi-lobaire et lobaire (fig. 11.9). Les plus graves, alobaires et semi-lobaires, sont de diagnostic facile et plus ou moins associées à des anomalies de la face. En effet « la face prédit le cerveau », et non l'inverse : les anomalies faciales (cyclopie, ethmocéphalie, cébocéphalie, fente médiane, hypotélorisme) s'accompagnent toujours d'HPE alors que toutes les HPE peuvent avoir une face normale. Le taux de malformations associées aux HPE est de 80 % et le taux d'anomalies chromosomiques de 65 % [7].

Échographie

Le seul élément constant dans toutes les HPE est l'absence de cavum du septum pellucidum, ou agénésie septale. Le corps calleux, lui, est absent dans les HPE alobaires et semi-lobaires alors qu'il est présent, mais seulement dans sa partie postérieure, dans les HPE lobaires. Certaines formes d'HPE lobaires peuvent être très difficiles, sinon impossibles, à diagnostiquer en prénatal, à l'échographie

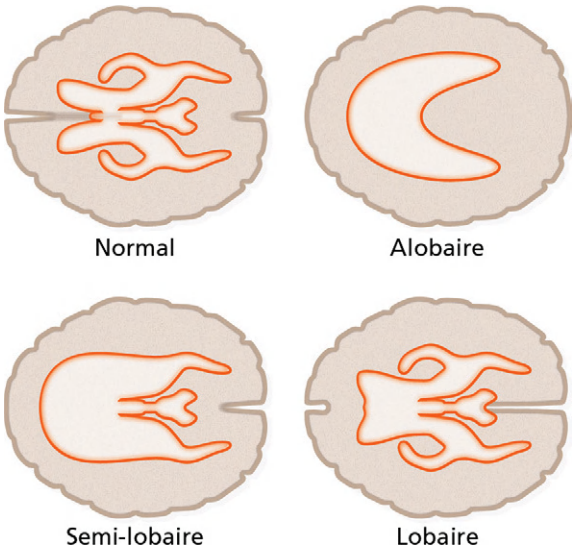


Fig. 11.9. – *Les trois types d'HPE : alobaire, semi-lobaire et lobaire (coupes axiales).*

comme à l'IRM (et même parfois en postnatal). Les trois types d'HPE (qui se présentent en fait sous la forme d'un continuum) peuvent être reconnus en échographie prénatale (tableau 11.1).

Le diagnostic différentiel comprend :

- l'*agénésie isolée du corps calleux* : dans ce cas, le cavum est absent mais, au contraire de l'HPE, les lobes frontaux sont écartés avec une scissure interhémisphérique élargie, ce qui donne, en coupe axiale, l'aspect « des 3 feuillets » (voir plus loin) ; les cornes antérieures sont convexes vers l'extérieur à l'inverse des cornes fusionnées et carrées de l'HPE. Dans les agénésies partielles du corps calleux, c'est toujours la partie postérieure du corps calleux qui est absente. Dans les formes lobaires d'HPE, c'est toujours la partie antérieure du corps calleux qui est absente ;
- l'*agénésie septale* qui peut être évoquée devant une absence de cavum avec des cornes antérieures de ce fait fusionnées et carrées mais avec un corps calleux présent (fig. 11.12). Cette agénésie septale peut être isolée et sans aucune traduction clinique dans l'avenir. Cependant, elle peut aussi faire partie intégrante d'un grave syndrome qu'il faut rechercher ;
- la *dysplasie septo-optique* (syndrome de De Morsier) : caractérisée par une agénésie septale, une hypoplasie du chiasma et des nerfs optiques, et différents types de dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire. Il est possible, devant une agénésie septale semblant isolée, pour approcher le diagnostic de dysplasie septo-optique, de faire une évaluation du chiasma optique fœtal à l'IRM et de doser l'œstriol urinaire maternel. Un taux effondré de celui-ci correspond à une insuffisance surrénalienne fœtale, elle-même conséquence d'une insuffisance d'ACTH. Si de plus le chiasma optique apparaît trop fin, il existe un faisceau d'arguments suffisant pour proposer une ponction de sang fœtal à

TABLEAU 11-1

Diagnostic des trois formes d'holoprosencéphalie en échographie prénatale.

HPE alobaire (la plus évidente, la plus grave)	*HPE semi-lobaire*	*HPE lobaire* (la plus difficile à diagnostiquer, *fig. 11.10 et 11.11*)
Microcéphalie constante Absence d'écho médian	Microcéphalie fréquente Écho médian présent seulement en postérieur	Microcéphalie variable Écho médian complet, mais peu profond, tortueux
Ventricule unique antérieur	Ventricule unique antérieur mais présence de deux carrefours ventriculaires distincts en arrière	Deux cornes antérieures présentes mais fusionnées, carrées avec possible ventriculomégalie
Absence de cavum et de corps calleux	Absence de cavum et de corps calleux	Absence de cavum Corps calleux présent dans sa partie postérieure seule
Artère cérébrale antérieure sous l'os frontal au Doppler Fusion des thalami	Artère cérébrale antérieure sous l'os frontal au Doppler Fusion des thalami	Artère cérébrale trop près de l'os frontal. Pas de fusion évidente des thalami
Anomalies faciales possibles (cyclopie, hypotélorisme, proboscis, narine unique, fente labiopalatine médiane)	Anomalies de la face possibles	Anomalies de la face possibles

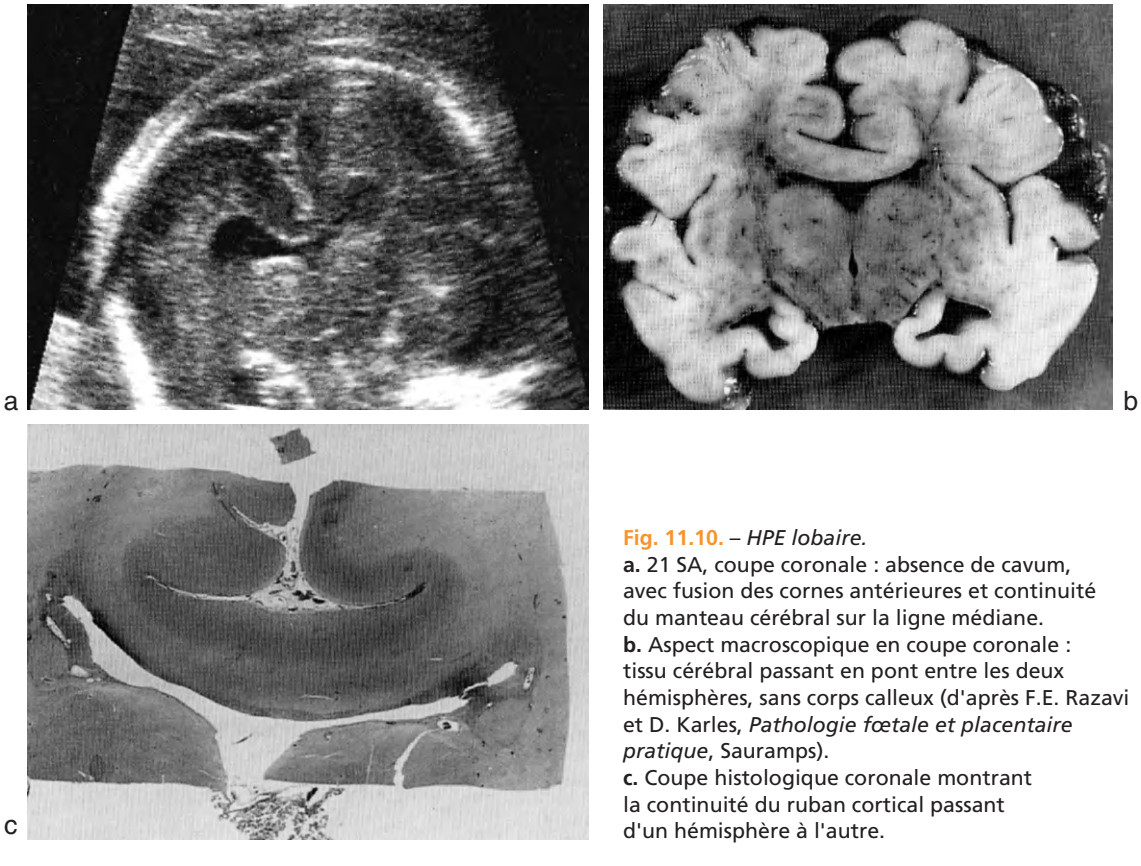


Fig. 11.10. – *HPE lobaire.*
a. 21 SA, coupe coronale : absence de cavum, avec fusion des cornes antérieures et continuité du manteau cérébral sur la ligne médiane.
b. Aspect macroscopique en coupe coronale : tissu cérébral passant en pont entre les deux hémisphères, sans corps calleux (d'après F.E. Razavi et D. Karles, *Pathologie fœtale et placentaire pratique*, Sauramps).
c. Coupe histologique coronale montrant la continuité du ruban cortical passant d'un hémisphère à l'autre.

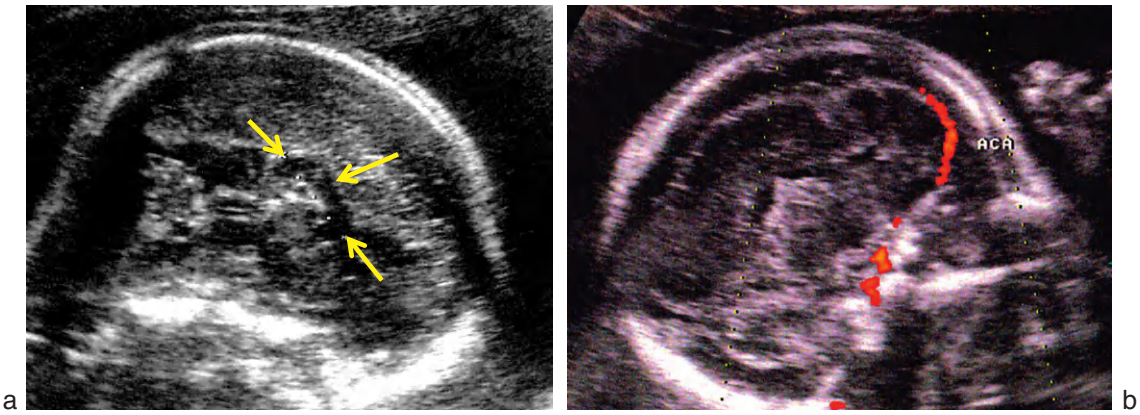


Fig. 11.11. – *HPE lobaire à 21 SA.*
a. Entre les flèches : corps calleux dysgénésique présent en arrière. **b.** Artère cérébrale antérieure (ACA) proche de la boîte crânienne, dans une scissure inter-hémisphérique peu profonde.

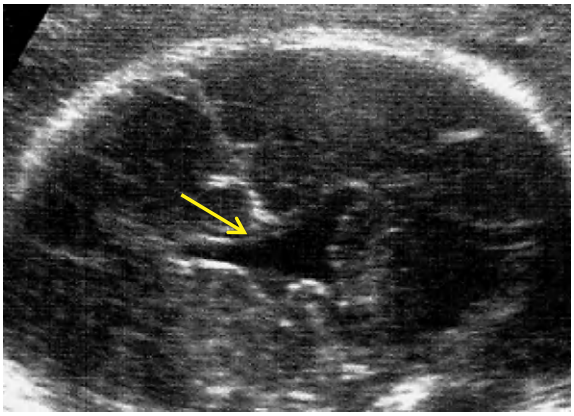


Fig. 11.12. – *Dysplasie septo-optique à 29 SA, coupe coronale : agénésie septale avec cornes antérieures fusionnées avec un corps calleux présent (flèche) et normal en coupe sagittale.*

la recherche d'un hypopituitarisme confirmant le diagnostic [8]
- la *syntélencéphalie* ou fusion interhémisphérique médiane des hémisphères au niveau frontal postérieur et pariétal avec une scissure interhémisphérique normale en avant et en arrière de la fusion est très exceptionnelle et guère accessible au diagnostic échographique.

IRM

Elle n'est utile qu'en cas de suspicion de forme lobaire, les autres formes d'HPE étant de diagnostic certain à l'échographie.

Étiologie

Elle peut être :
- tératogène : diabète maternel, prise d'hydantoïne ;
- chromosomique : l'anomalie la plus fréquente est la trisomie 13 ou une anomalie du 13 (70 % des cas [7]) mais de nombreuses autres anomalies chromosomiques ont été décrites ;
- syndromique ou polymalformative : *association CHARGE*, *syndromes de Pallister-Hall*, *Smith-Lemli-Opitz*, *vélo-cardio-facial* (*DiGeorge, 22q11*) ;
- familiale isolée (non syndromique, à caryotype normal) : elle est à transmission variable, la forme autosomique dominante à pénétrance incomplète semblant la plus fréquente. Une patiente (ou son conjoint) présentant une forme mineure d'HPE peut porter un fœtus atteint d'une forme sévère dont le diagnostic ne peut être fait que grâce à une échographie précoce, dès 12 SA en cas de forme alobaire ou semi-lobaire, plus tard en cas de forme lobaire.

Pronostic

Le pronostic des HPE est très sombre, surtout pour les formes lobaires et semi-lobaires.

Anomalie du corps calleux

Le corps calleux est, avec les commissures antérieure et hippocampique, une des commissures majeures du cerveau. Il est formé par le bec et le genou en avant, suivi du corps, et se termine par le splénium en arrière. La prévalence exacte de l'agénésie du corps calleux (ACC) dans la population générale n'est pas connue mais, sur de grandes séries d'autopsies, la découverte fortuite d'une ACC est de l'ordre de 1/20 000 [9]. Dans les séries actuelles de médecine fœtale, l'ACC représente environ 5 % des malformations du système nerveux central dépistées par échographie, et environ 50 % des anomalies de la ligne médiane [10].

Échographie

Le corps calleux normal est visualisable dès 17–18 SA si les conditions d'examen sont bonnes, sur la coupe cérébrale strictement sagittale (par voie abdominale ou endovaginale), sous la forme d'une bande anéchogène,

bien limitée par ses surfaces supérieure et inférieure échogènes. Il est toujours repérable à 22 SA sur la coupe strictement sagittale, passant par le cavum en avant, le vermis cérébelleux et le 4e ventricule en arrière (voir fig. 11.4).

Lors de l'examen du 2e trimestre, l'ACC, totale ou partielle, est suspectée sur les coupes axiales par l'observation de signes indirects et confirmée par la coupe sagittale.

Sur les *coupes axiales*, on observe (fig. 11.13 et 11.14) :

- une ventriculomégalie modérée bilatérale et symétrique avec colpocéphalie (aspect « en goutte d'eau »), surtout en cas d'agénésie complète. Mais l'ACC peut aussi être présente avec une ventriculomégalie mineure, ce qui incite à vérifier la présence du corps calleux chez chaque fœtus en coupe sagittale lors de l'échographie du 2e trimestre ;
- une absence ou un aspect inhabituel du cavum : c'est en fait le 3e ventricule ascensionné qui prend sa place ;
- une orientation convexe vers l'extérieur des deux cornes frontales (bien visible aussi en coupes coronales si elles sont accessibles : aspect en « tête de taureau ») ;
- un espacement anormal des deux lobes frontaux donnant le signe des 3 feuillets parallèles : faux du cerveau et faces internes des deux lobes frontaux.

Sur la *coupe sagittale stricte*, on observe (fig. 11.15) :

- l'impossibilité de mettre en évidence le corps calleux si l'ACC est complète. En cas d'agénésie partielle, seul le bec et le genou sont présents, plus ou moins complétés par une partie du corps (l'agénésie porte toujours sur la partie postérieure du corps calleux) ;
- l'interruption ou l'absence totale d'artère péricalleuse en Doppler couleur ;
- à partir de 30 SA : un aspect radiaire des sillons de la face interne des hémisphères (fig. 11.16).

Devant cette anomalie, une étude très complète de la morphologie cérébrale, de la face (vérification de la ligne médiane : hypotélorisme, fente labiopalatine médiane) et de la morphologie fœtale doit être effectuée, à la recherche d'une polymalformation.

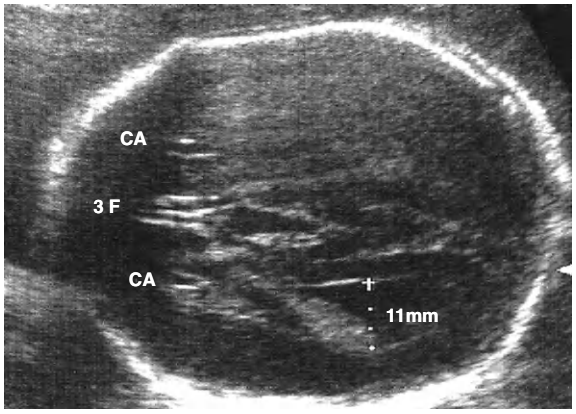


Fig. 11.13. – *Agénésie du corps calleux : ventriculomégalie de 11 mm de large, signe des 3 feuillets (3F), cornes antérieures convexes vers l'extérieur (CA).*

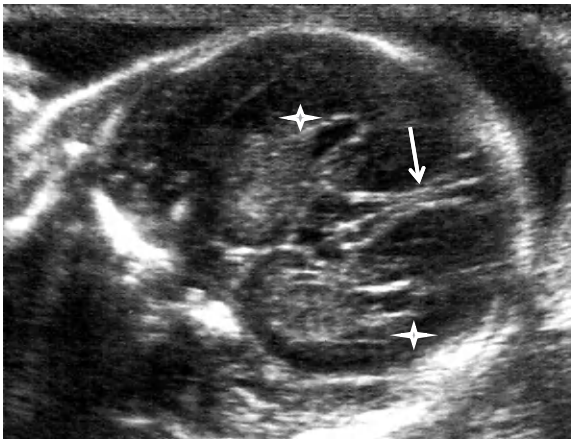


Fig. 11.14. – *Coupe coronale d'une agénésie du corps calleux : absence d'un cavum normal, présence de deux cornes antérieures convexes vers l'extérieur (*étoiles*) et signe du triple feuillet (*flèche*).*

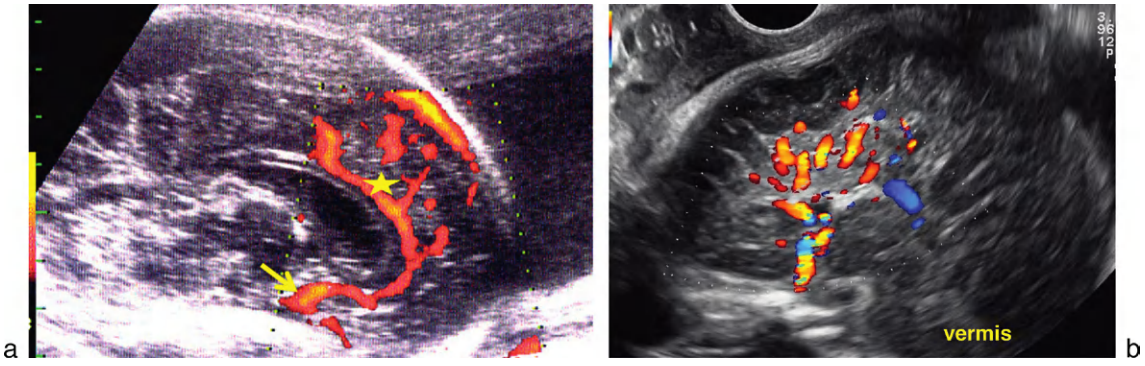


Fig. 11.15. – **a.** Corps calleux normal avec artères péricalleuses en place (*flèche* : les deux artères cérébrales antérieures visibles sous la forme d'un seul signal Doppler ; *étoile* : les deux artères péricalleuses elles aussi sous la forme d'un seul signal). **b.** Absence de corps calleux et d'artère péricalleuse sur la coupe sagittale passant bien par le vermis cérébelleux.

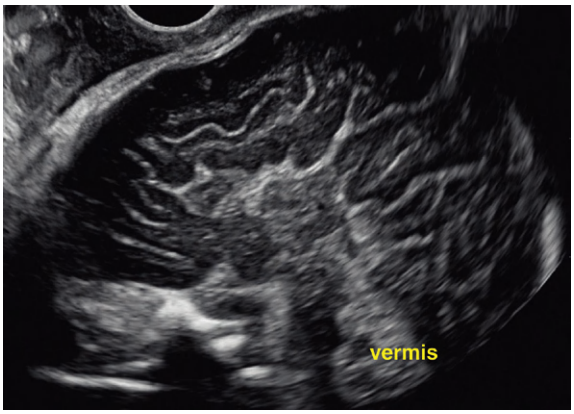


Fig. 11.16. – *ACC à 33 SA, coupe sagittale : aspect radiaire des sillons de la face interne des hémisphères cérébraux atteignant les cavités ventriculaires sans interposition du corps calleux.*

IRM cérébrale

Elle confirme l'ACC et recherche la présence éventuelle d'autres anomalies non accessibles à l'échographie, en particulier au 3e trimestre : anomalies du ruban cortical, de la gyration et de la migration neuronale.

Étiologies

Elles sont très variées :

- *chromosomique :* il existe 12 % d'anomalies chromosomiques chez les fœtus présentant une ACC : trisomie 18 (la plus fréquente), 13 et 8, mais aussi de nombreuses autres anomalies [11]. Il existe alors généralement d'autres malformations associées ;
- *syndromique :* plus de 50 syndromes peuvent comporter une agénésie ou hypoplasie du corps calleux, semblant complet mais trop court. Parmi les syndromes les plus fréquents :
  - *X LAG* [12–14] avec lissencéphalie, sexe masculin et ambiguïté sexuelle ou micropénis,
  - *acrocalleux* avec polydactylie postaxiale,
  - *Aicardi* chez la fille : hétérotopies, hypoplasie vermienne, anomalies oculaires, microphtalmie,
  - *COFS* (*Cerebro-Occulo-Facial-Skeletal*) avec microcéphalie, microphtalmie, dysmorphie faciale,
  - *Fryns* avec hernie diaphragmatique, dysmorphie faciale,
  - *Meckel-Gruber* avec encéphalocèle, polydactylie, polykystose rénale,
  - *Miller-Dieker* avec lissencéphalie de type I,
  - *dysplasie septo-optique* avec agénésie septale, devant laquelle on doit rechercher une hypoplasie du chiasma optique à l'IRM, possibilité de pan-hypopituitarisme décelé par une ponction de sang fœtal,
  - *Walker-Warburg* avec ventriculomégalie ou hydrocéphalie, lissencéphalie, malformation cérébelleuse, dysplasie rétinienne avec décollement rétinien potentiellement décelable au 3e trimestre,
  - *Zellweger* ou cérébro-hépato-rénal, maladie peroxysomale avec kystes sous-épendymaires, dysmorphie faciale, kystes rénaux, épiphyses ponctuées, hépatomégalie,
  - *Neu-Laxova* (voir plus loin «Lissencéphalie») : avec RCIU sévère, œdème sous-cutané, membres en flexion avec peu de mouvements actifs, microcéphalie, anomalies du système nerveux central (ACC, lissencéphalie de type III) et dysmorphie faciale ;
- *toxique :* alcool, warfarine.

Pronostic en fonction des formes d'anomalie du corps calleux

- *En cas de malformations ou anomalie chromosomique associées.* En cas d'agénésie, complète ou partielle, du corps calleux associée à d'autres malformations ou à une anomalie chromosomique, il existe un consensus pour l'évaluation d'un pronostic sombre.
- *En cas d'agénésie semblant isolée.* Il existe des formes familiales d'ACC où tous les modes de transmission ont été décrits et se pose donc le problème de proposer une IRM cérébrale aux parents d'un fœtus présentant une anomalie du corps calleux.

Dans le cas d'une agénésie semblant isolée, il existe rarement une anomalie chromosomique (possibilité d'une trisomie 8 en mosaïque). Il existe une incertitude sur le devenir psychomoteur des enfants : un retard, dont la gravité est très variable et totalement impossible à évaluer en prénatal, est actuellement observé dans 25 à 50 % des cas selon les études et selon l'importance du déficit (20 % environ en cas de déficit sévère), ce sur des séries pédiatriques courtes mais concordantes et avec un certain recul [15–17]. En cas d'agénésie partielle, une étude sur 19 cas trouve dans 25 % des cas un retard de développement net à 2 ans [18]. Dans le cas, habituel actuellement, d'un diagnostic au 2e trimestre, il est bien difficile, pour affirmer le caractère isolé de l'ACC, d'attendre 32 SA pour effectuer une IRM à la recherche d'anomalies associées éventuelles qui ne peuvent être vues avant (anomalies de la gyration, hétérotopies, anomalies vermiennes, etc.). La double incertitude, à la fois du caractère isolé lors de la découverte au 2e trimestre et, de toutes les façons, du pronostic, explique la grande difficulté d'une prise de décision par le couple, quelle qu'elle soit. Les échanges, souvent longs, avec l'équipe du CPDPN où le psychiatre et le neuropédiatre jouent un rôle essentiel, aident le couple à déchiffrer ses possibilités d'acceptation, de refus, et à mûrir sa décision dans cette situation extrêmement difficile.

- *En cas de corps calleux épais.* Il est rare de découvrir un corps calleux épais (fig. 11.17) ; sa signification n'est pas claire et peu de cas sont publiés. Une étude récente sur 9 cas [19] retrouve toujours, comme dans les autres cas déjà publiés, des anomalies associées (macrocéphalie, ventriculomégalie, agénésie vermienne, encéphalocèle, anomalie de la gyration). Il a été effectué quatre IMG avec autopsie confirmant les anomalies et, de surcroît, trouvant d'autres anomalies

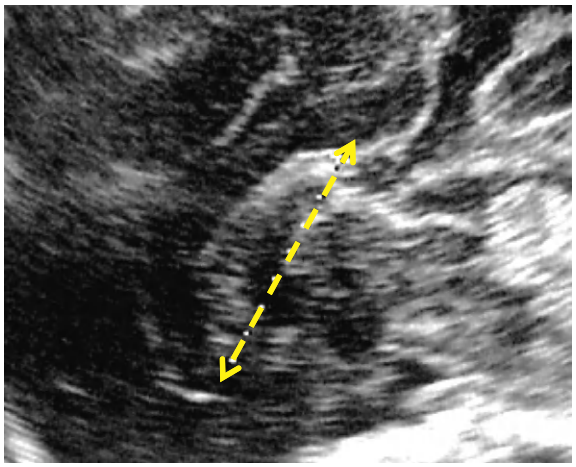


Fig. 11.17. – *Corps calleux épais, échogène et court, mesurant 27 mm à 30 SA.*

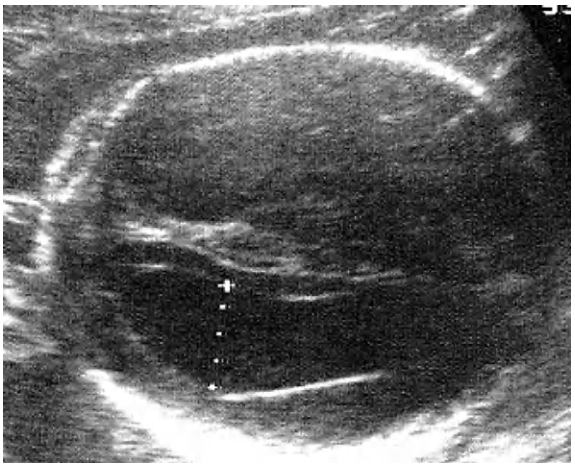


Fig. 11.18. – *Carrefour ventriculaire de 15 mm avec hydrocéphalie triventriculaire d'un syndrome MASA chez un garçon avec pouces adductus à 23 SA.*

qui n'avaient pas été décelées en prénatal. Sur les cinq enfants nés vivants, deux sont décédés en postnatal (l'un présentait une encéphalocèle occipitale et l'autre était suspect d'anomalies de gyration) et, sur les trois restants, un seul a un développement normal à l'âge de 2 ans, avec une ventriculomégalie de 12 mm. Cette étude confirme donc le caractère potentiellement grave et non isolé de cette anomalie.

- *En cas de corps calleux très fin et de longueur normale* : recherche d'hyperglycémie même sans cétose par le dosage de l'activité de la glycine synthase (récessif autosomique).
- *« Lipome du corps calleux »*. Le terme de lipome du corps calleux est impropre car il s'agit d'un lipome intracrânien indépendant du corps calleux, situé dans la scissure inter-hémisphérique. Sa croissance obère cependant le développement du corps calleux qui est toujours anormal. Il est découvert, habituellement au 3e trimestre, sous la forme d'une masse échogène inter-hémisphérique plus ou moins étendue, avec un corps calleux d'aspect anormal. Le pronostic est variable, dépendant de l'anomalie du corps calleux et des malformations associées possibles.

Ventriculomégalie et hydrocéphalie

La dilatation des ventricules latéraux (VL) cérébraux est désignée par le terme de ventriculomégalie qui, si elle est évolutive, aboutit à une hydrocéphalie. Celle-ci est causée par un obstacle à l'écoulement du liquide céphalorachidien, constitutionnel ou acquis.

La mesure des VL est réalisée sur une coupe axiale du cerveau fœtal au niveau de l'atrium ventriculaire appelé aussi carrefour, perpendiculairement au grand axe du ventricule. La mesure ne concerne que la composante liquidienne à l'exclusion des parois : elle mesure « le noir » (fig. 11.18). Selon les recommandations de 2004 de l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), le seuil de normalité de la largeur de chacun des ventricules est fixé à 10 mm (+4 DS) [20], quel que soit le terme.

La ventriculomégalie isolée et non évolutive est de loin l'anomalie cérébrale la plus fréquemment observée.

Pour l'ANAES, on parle de ventriculomégalie :

- mineure : au-delà de 10 mm et jusqu'à 12 mm, elle pourrait être une variante de la normale, isolée, stable, voire régressive ;
- modérée : au-delà de 12 et jusqu'à 15 mm ;
- sévère : au-delà de 15 mm, avec beaucoup plus de risque d'être évolutive et aboutissant alors à une hydrocéphalie.

Plus la ventriculomégalie est précoce et importante, plus le pronostic est incertain, à évaluer sur le bilan et sur l'évolution.

Bilan étiologique initial de la ventriculomégalie

Anamnèse

Notion de consanguinité parentale, d'antécédents familiaux en particulier neurologiques, de prise médicamenteuse (Roaccutane®) ou toxique par la patiente, d'anomalie de la clarté nucale ou du dosage des marqueurs sériques, de chorionicité en cas de grossesse gémellaire (éventuel syndrome transfuseur-transfusé).

Échographie détaillée

- Analyse précise des VL et des 3e et 4e ventricules : forme, aspect des parois, avec recherche d'un saignement éventuel (caillots intraventriculaires avec épaississement de la paroi des VL en raison d'un dépôt de fibrine), d'une infection (cloisons intraventriculaires), d'une agénésie de l'aqueduc de Sylvius chez un garçon entraînant une dilatation associée du V3, ce qui incitera à rechercher des pouces adductus.

- Analyse du système nerveux central : on s'attache particulièrement à éliminer les deux étiologies malformatives les plus fréquentes à l'origine des ventriculomégalies : l'agénésie (totale ou partielle) du corps calleux et le spina bifida. On effectue une recherche soigneuse de calcifications cérébrales, de saignement intraparenchymateux, de tumeur (surtout en cas de ventriculomégalie unilatérale) et une étude du rachis (spina bifida) et des yeux. La maturation cérébrale est évaluée au 2e trimestre par la biométrie céphalique, l'aspect du corps calleux et de la vallée sylvienne et au 3e trimestre par la gyration.
- Recherche systématique d'anémie fœtale par mesure du pic de vélocité de l'artère cérébrale moyenne.
- Recherche de signes d'infection sur le fœtus (calcifications abdominales, ascite, hépato-splénomégalie, cristallins échogènes).
- Recherche de malformations extracérébrales associées.
- Recherche de signes d'une éventuelle atteinte neurologique du fœtus : hydramnios par absence ou diminution de la déglutition fœtale, immobilisme, arthrogrypose, ou au contraire hyperactivité fœtale.

Bilan maternel et fœtal

- *Maternel :* bilan infectieux (TORCH – toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, hépatite), test de Kleihauer, bilan de coagulation et recherche d'iso-immunisation plaquettaire, tout spécialement en cas de suspicion de saignement à l'origine de la ventriculomégalie.
- *Fœtal :* caryotype. Il existe 9 % d'anomalies chromosomiques si la ventriculomégalie est modérée et 4 % si elle est modérée et isolée [21]. L'IRM cérébrale est à programmer vers 32 SA (à discuter si VL < 12 mm, recommandée si VL > 12 mm).

Concertation au sein du CPDPN

Avec consultation du couple en génétique clinique, proposition d'une consultation avec le neuropédiatre en cas de ventriculomégalie modérée ou sévère pour l'informer au mieux sur les perspectives d'évolution de l'enfant, et le psychologue ou le psychiatre du CPDPN pour l'accompagner après l'annonce de cette suspicion de malformation chez son enfant.

À la suite de ce premier bilan

La ventriculomégalie semble isolée

Son évolution sera suivie par échographie toutes les 2 à 3 semaines :

- *si la ventriculomégalie est mineure et stable*, voire régressive, avec une IRM normale à 32 SA, elle pourrait être une variante de la normale. Selon les séries publiées, la limite supérieure du carrefour du VL cotée comme normale varie de 10 à 12 mm. On manque d'études prospectives à long terme pour donner un pronostic fiable. Les dernières études postnatales publiées sur 176 cas [22] et 101 cas [23] donnent un pronostic excellent dans respectivement 94 % et 93 % des cas de ventriculomégalie mineure stable (uni- ou bilatérale), mais avec un recul moyen de seulement 2 ans et 2 ans et demi ;
- *si la ventriculomégalie est modérée et stable* durant toute la grossesse, avec une IRM normale à 32 SA, le pronostic neurologique est meilleur que celui d'une ventriculomégalie évolutive. Cependant, les séries publiées actuellement ne permettent pas de rassurer pleinement les parents : l'étude de Gaglioti donne un très bon pronostic dans 75 % des cas et celle de Falip dans 85 % des cas. En cas d'évolution vers une hydrocéphalie, le pronostic est plus sombre (voir ci-dessous) ;
- *si la ventriculomégalie de départ est supérieure à 15 mm, le pronostic neurologique* est a priori *plutôt « défavorable ». Si elle se majore, il s'agit d'une hydrocéphalie de très mauvais pronostic*. En cas d'IMG, l'importance d'un examen neuro-fœto-pathologique à la recherche d'une étiologie précise (en particulier infectieuse devant cette ventriculomégalie semblant isolée) sera expliquée aux parents.

La ventriculomégalie (ou hydrocéphalie) n'est pas isolée

Elle coexiste avec d'autres éléments qui vont conditionner le pronostic : une autre malformation du système nerveux central, un syndrome polymalformatif, une maladie métabolique, une cause infectieuse, toxique ou médicamenteuse, une anomalie chromosomique.

- **Malformations du système nerveux central associées à une ventriculomégalie ou une hydrocéphalie :**
  - les *kystes des plexus choroïdes* : fréquents, bénins, de diagnostic facile, situés au sein des plexus choroïdes échogènes, uni- ou bilatéraux, ils sont physiologiques à 18 SA et doivent avoir disparu à 25 SA. Le caryotype sera à discuter pour les kystes ne régressant pas après 25 SA et mesurant plus de 5 mm [24], à l'origine d'une ventriculomégalie mineure habituellement ;
  - l'*agénésie du corps calleux* : totale ou partielle, elle est l'une des étiologies les plus fréquentes de ventriculomégalie bilatérale modérée ou mineure et stable du 2e trimestre (voir « Anomalies de la ligne médiane ») ;
  - le *spina bifida (myélo-méningocèle)* : c'est la deuxième malformation la plus fréquente associée à une ventriculomégalie (voir Chapitre 12, « Anomalie de fermeture du tube neural ») ;
  - l'*hydrocéphalie récessive liée à l'X*, ou syndrome MASA (acronyme pour *Mental retardation, Adductus thumbs, Shuffling gait et Aphasia*) et anciennement dénommé *syndrome de Bickers et Adams* : il existe une hydrocéphalie triventriculaire par sténose de l'aqueduc de Sylvius (voir fig. 11.18). Le 3e ventricule est dilaté, mesurant au moins 3 mm de large en coupe axiale. Le fœtus, de sexe masculin, présente

des pouces adductus repérables à l'échographie. Des mutations familiales du gène en cause, LICAM, situé en Xq28, sont connues. L'hydrocéphalie, variable, peut être majeure mais aussi minime ou absente et, même dans ces cas, le sujet présentera un QI aux alentours de 30 associé à une spasticité, une démarche trainante, une aphasie et des pouces adductus ;
- le *syndrome de Dandy-Walker* (voir « Pathologie cérébrale de l'étage sous-tentoriel : anomalies de la fosse postérieure ») ;
- le *syndrome de Walker-Warburg* (voir « Lissencéphalie de type II ») ;
- les *masses cérébrales* : elles peuvent être à l'origine d'une ventriculomégalie unilatérale par obstruction ou réduction de calibre de l'un des deux trous de Monro (voir ci-dessous la pathologie de la région sous-épendymaire). Les étiologies les plus fréquentes sont : une masse de nécrose calcifiée lors d'une infection par toxoplasmose ou CMV, des nodules d'hétérotopie nodulaire et dans ce cas les parois ventriculaires peuvent être épaisses et irrégulières (fig. 11.19), un tuber d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, un hémangiome d'un syndrome de Klippel-Trénaunay-Weber ou une masse d'autre nature, impossible à préciser en prénatal. Le pronostic est fonction de l'étiologie, de l'importance de l'atteinte cérébrale et de son évolution ;
- les *hémorragies intraventriculaires* : elles ne participent pas à des malformations cérébrales mais sont à l'origine de ventriculomégalie unilatérale dans les grades II et III où il y a rupture de l'épendyme et présence de sang dans un ventricule, ainsi que dans le grade IV avec extension au parenchyme adjacent (fig. 11.20). La zone sous-épendymaire de la corne frontale concernée est hyperéchogène et le noyau caudé, les noyaux lenticulaires et la capsule interne ne sont plus identifiables (fig. 11.21). Le VL, plus ou moins dilaté, contient des caillots à rechercher soigneusement car parfois difficiles à distinguer des plexus choroïdes. La paroi ventriculaire peut être hyperéchogène, épaissie de façon régulière par des dépôts de fibrine. La lésion est retrouvée à l'IRM, hyperintense en T1, parfois plus étendue qu'à l'échographie. Le pronostic des hémorragies intraventriculaires prénatales dépend de leur grade : les grades III et IV ont un pronostic neurologique médiocre. En 2005, l'équipe de Yagel a

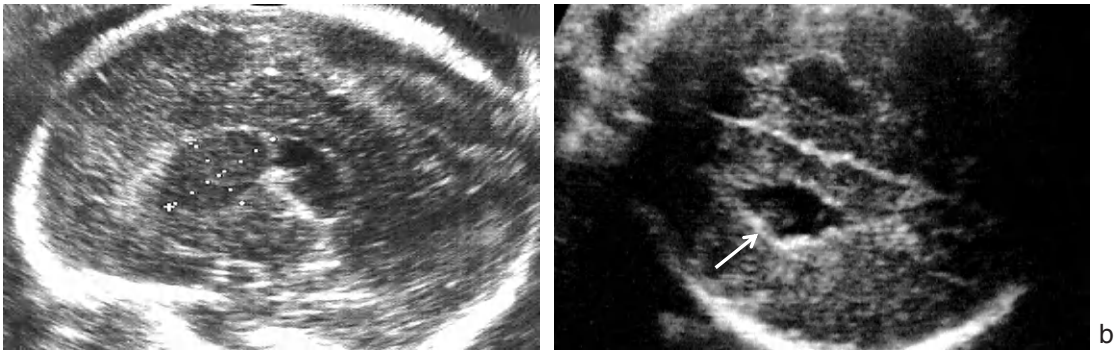


Fig. 11.19. – **a.** Nodule d'hétérotopie neuronale. **b.** Parois ventriculaires épaisses et irrégulières.

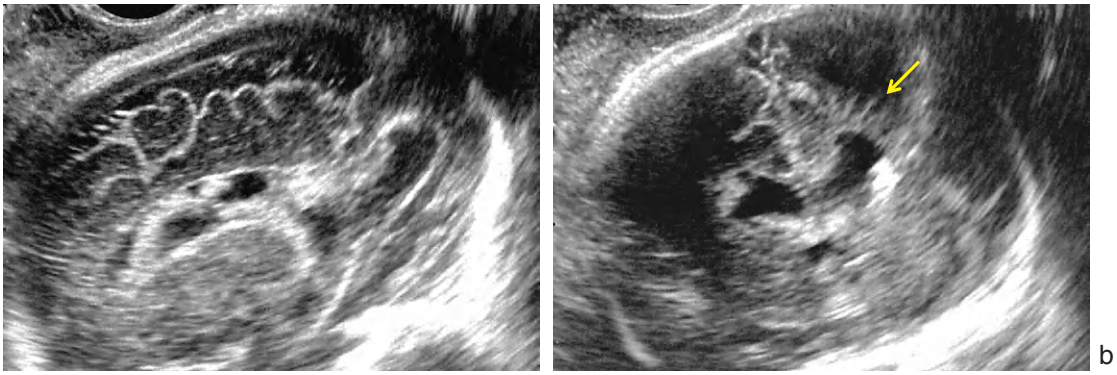


Fig. 11.20. – **a.** Hémorragie intraventriculaire de grade III : caillots intraventriculaires et hyperéchogénicité des parois ventriculaires. **b.** Hémorragie intraventriculaire de grade IV : extension au parenchyme, images en flammèches (flèche).

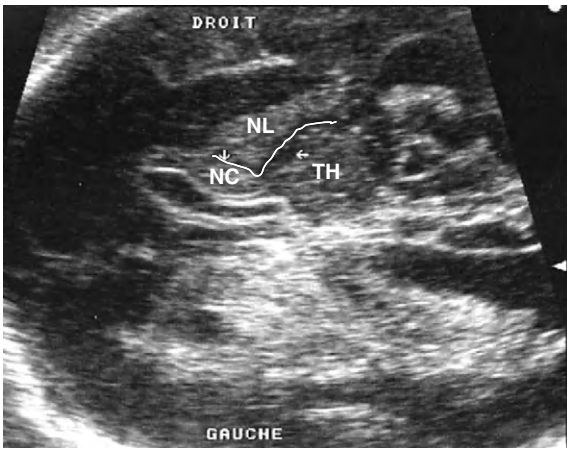


Fig. 11.21. – *Hémorragie sous-épendymaire unilatérale gauche à 27 SA : on ne peut reconnaître les noyaux et la capsule interne dans la zone gauche qui est hyperéchogène, alors qu'ils sont parfaitement identifiables à droite (NC : noyau caudé, NL : noyaux lenticulaires, TH : thalamus). La capsule interne est soulignée par un fin trait blanc.*

rapporté 32 hémorragies intraventriculaires prénatales dont 17 IMG et 2 MFIU [25]. Sur les 13 nouveau-nés vivants, 9 avaient une hémorragie intraventriculaire de grade III ou IV. Parmi ces derniers, 8 avaient un déficit modéré à sévère à 35 mois en moyenne et un est décédé à 2 mois de vie. En revanche, le pronostic est très différent pour les 4 enfants nés vivants ayant une hémorragie intraventriculaire de grade I ou II puisque ces 4 enfants sont normaux avec un recul moyen de 41 mois.

- **Une quarantaine de syndromes polymalformatifs peuvent comporter une ventriculomégalie et parfois une hydrocéphalie,** en particulier certaines ostéochondrodysplasies (*achondroplasie*, *dysplasie campomélique*, *dysplasie thanatophore*, ostéogenèse imparfaite, dysplasie métatropique, ect.), et une trentaine de syndromes dont les *syndromes : hydroléthalus, Meckel-Gruber, Smith-Lemli-Opitz, Apert, VACTERL*, etc. Le pronostic dépend du syndrome évoqué et de l'évolutivité de la ventriculomégalie.
- **Une anomalie chromosomique est retrouvée dans 11 % des cas :** les plus fréquentes sont les trisomies 13 et 18, triploïdie, mais aussi des anomalies fines de structure (délétion 1q ter). Une ventriculomégalie mineure stable n'est pas rare en cas de trisomie 21.
- **Causes infectieuses : toxoplasmose et CMV principalement, rubéole, herpès.** Une ventriculomégalie évolutive associée à des zones hyperéchogènes de nécrose calcifiée sont les signes de la gravité de l'infection. On peut observer, rarement, des cloisons intraventriculaires. La conduite à tenir se discute entre le CPDPN et les parents.
- **Certaines maladies métaboliques :** en particulier les mucopolysaccharidoses, de diagnostic difficile, avec possibilité d'hydramnios, dysmorphie, ascite, hépatosplénomégalie, pieds varus.
- **Causes toxiques ou médicamenteuses :** syndrome d'alcoolisme fœtal, embryopathie warfarinique et rétinoïque.
- **Aucune étiologie n'est retrouvée :** l'hydrocéphalie reste inexpliquée dans 15 % des cas.

Conduite à tenir

- En cas de ventriculomégalie mineure isolée, voir plus haut.
- En cas de ventriculomégalie associée, voir plus loin.
- En cas de ventriculomégalie sévère ou d'hydrocéphalie avec un bilan étiologique négatif, c'est l'évolutivité de la pathologie et les échanges entre les parents et le CPDPN qui aideront à la décision. Il est prouvé depuis longtemps que le pronostic des hydrocéphalies de début prénatal est très péjoratif et non amélioré par les dérivations par shunt ventriculo-amniotique. Si la grossesse est poursuivie, une dérivation postnatale précoce est habituellement nécessaire.

Pathologie de la région sous-épendymaire

La formation des neuroblastes du cortex se fait par la migration des cellules neuro-épithéliales de la zone germinative périventriculaire sous-épendymaire jusqu'à la surface cérébrale. Aux 2e et 3e trimestres, la zone germinative persiste dans sa partie antérieure au-dessus du noyau caudé. Cette région sous-épendymaire, très vasculaire, est très sensible aux hémorragies, aux infections et aux kystes malformatifs. Elle est à étudier avec attention (voir fig. 11.21) et peut révéler des aspects hypo- ou hyperéchogènes. L'IRM aide à préciser la nature des lésions.

Les *images hypo-échogènes* de la région sous-épendymaire peuvent correspondre à :

- des pseudo-kystes sous-épendymaires ou kystes de germinolyse : les cavitations dans la zone germinative sont dénommées pseudo-kystes car non délimitées par

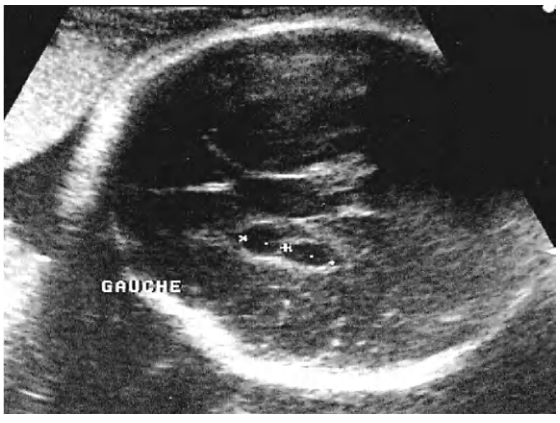


Fig. 11.22. – Kystes de germinolyse : coupe axiale.

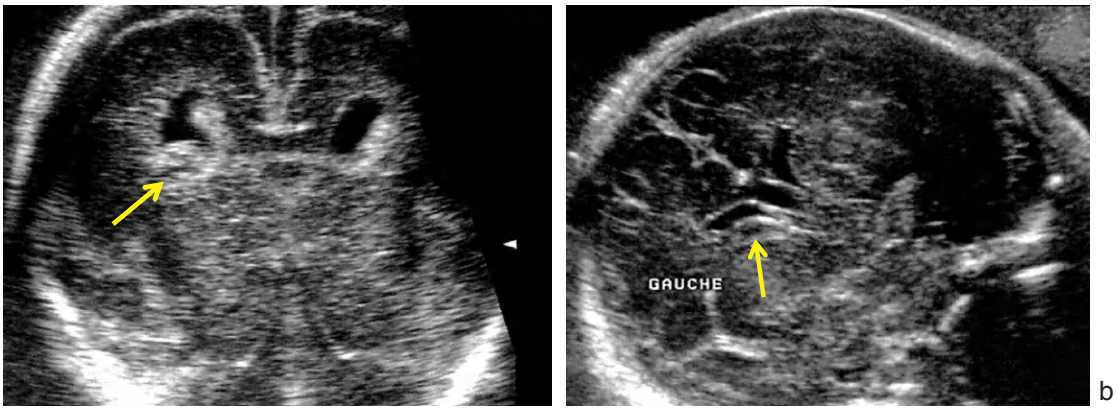


Fig. 11.23. – **a.** Hémorragie sous-épendymaire récente, *hyperéchogène*, après traitement au laser des anastomoses d'un syndrome transfuseur-transfusé. **b.** La même zone devenue *hypo-échogène* 8 semaines après le traitement.

un épithélium. Elles sont relativement fréquentes au 3e trimestre. Elles sont principalement situées sous les cornes frontales au niveau de la tête du noyau caudé et du sillon thalamocaudé, le plus souvent bilatérales, uniques ou multiples en « collier de perles » (fig. 11.22). Les étiologies à rechercher sont : une infection, en particulier à CMV, une hémorragie ancienne, un *syndrome de Zellweger*, une consommation de cocaïne. Ces kystes peuvent aussi être le marqueur de délétions chromosomiques associées à une anomalie de migration neuronale (Del q6, Del p4) et se pose donc la question d'effectuer un caryotype fœtal. Souvent, ces kystes semblent isolés, avec un parenchyme cérébral normal : s'ils ne sont pas très étendus et ne sont pas évolutifs, leur pronostic est bon. Ils régressent dans 93 % des cas dans l'année suivant la naissance [26] ;

- une hémorragie sous-épendymaire ancienne (fig. 11.23), une séquelle d'hypoxie-ischémie, un kyste malformatif.

Les *images hyperéchogènes* peuvent correspondre à une hémorragie récente, une infection avec zone de nécrose calcifiée (CMV, toxoplasmose), des hétérotopies et, plus rarement, un tuber peu échogène de sclérose tubéreuse de Bourneville ou une tumeur.

Le bilan de ces aspects sous-épendymaires anormaux comprend la recherche d'anomalies associées, un bilan infectieux, une IRM et un éventuel caryotype fœtal et bilan de coagulopathie.

Pathologie du parenchyme cérébral

La pathologie du parenchyme cérébral comprend les étiologies des images hypo- et hyperéchogènes de la région sous-épendymaire précédemment décrites, ainsi que les schizencéphalies et les hétérotopies nodulaires. L'IRM aide à préciser la nature de la lésion.

Images hypo-échogènes

Elles peuvent correspondre à des séquelles d'hémorragie ou d'anoxie-ischémie aboutissant à une encéphalopathie multikystique (porencéphalie) (fig. 11.24). En cas de lésion très étendue, il faut penser à la possibilité d'une tumeur, souvent hétérogène (fig. 11.25).

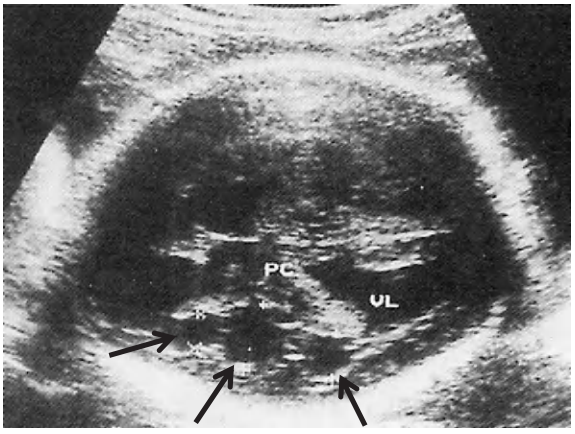


Fig. 11.24. – *Lésions d'encéphalopathie multikystique (porencéphalie) (*flèches*) 6 semaines après une perte de connaissance lors d'un accident de la voie publique (PC : plexus choroïde, VL : ventricule latéral dilaté).*

Images hyperéchogènes

Elles peuvent correspondre à des lésions hémorragiques récentes (souvent avec une hémorragie intraventriculaire associée) (voir fig. 11.20), parfois difficiles à distinguer de lésions ischémiques récentes, des calcifications (nécrose calcifiée en cas d'infection toxoplasmique ou cytomégalovirus) (fig. 11.26), une sclérose tubéreuse de Bourneville (fig. 11.27), une tumeur hétérogène avec perte des repères anatomiques.

Schizencéphalie

Très rare (1/10 000 grossesses), elle correspond à une fente de tout le manteau cérébral allant de la pie-mère jusqu'au ventricule latéral (fig. 11.28) et dont les lèvres sont bordées

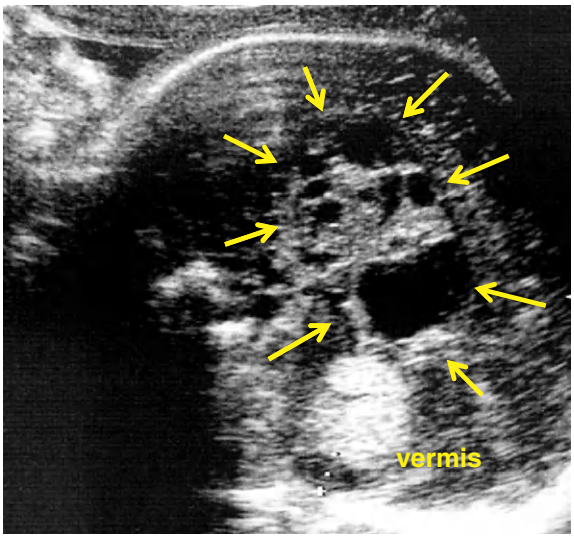


Fig. 11.25. – *Tératome cérébral, coupe sagittale : la tumeur, hétérogène, est située entre les flèches. Le vermis cérébelleux est bien visible, en position normale, sans effet de masse malgré le volume de la tumeur.*



Fig. 11.26. – *Toxoplasmose fœtale : lésions parenchymateuses hyperéchogènes de nécrose calcifiée avec ventriculomégalie.*

par du cortex micropolygyrique. Elle siège habituellement dans la région sylvienne et est souvent bilatérale, peu marquée du côté opposé à celui de la découverte. Le diagnostic échographique peut être évident si la fente est ouverte ; en revanche, il peut être très difficile si la fente est virtuelle avec une fusion de ses lèvres. Une ventriculomégalie est fréquente. Des nodules d'hétérotopie peuvent être présents. L'IRM précisera l'anomalie et cherchera en particulier si elle est bilatérale. La schizencéphalie peut être primitive ou secondaire à un processus clastique, ischémique ou infectieux. Elle peut être génétique, familiale. Son taux de récidive est évalué de 5 à 10 %. Le pronostic est très réservé si la fente est volumineuse.

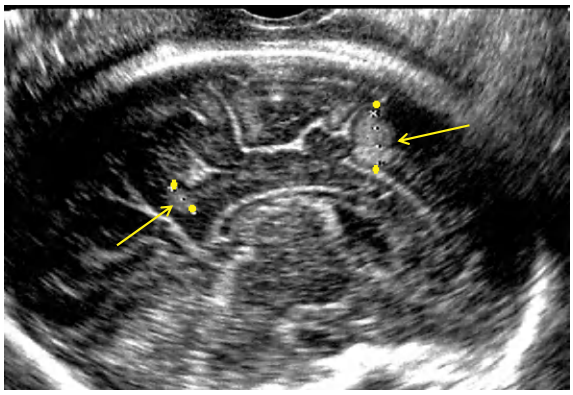


Fig. 11.27. – *Sclérose tubéreuse de Bourneville, coupe sagittale : tubers cérébraux hyperéchogènes.*

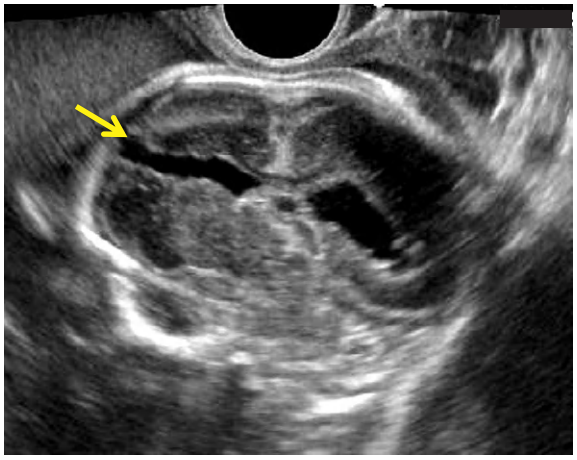


Fig. 11.28. – *Schizencéphalie bilatérale, ouverte à droite, à 28 SA. Coupe coronale oblique (cliché G. Blin).*

Hétérotopies nodulaires

Les hétérotopies nodulaires correspondent à des amas de neurones dont la migration a été interrompue précocement et qui peuvent être situés dans tout le parenchyme cérébral. Les hétérotopies sous-épendymaires sont les plus évidentes à déceler : les parois des ventricules latéraux sont épaisses, irrégulières, festonnées, et les nodules, plus ou moins volumineux, peuvent faire saillie dans le ventricule ou former une bande périventriculaire (voir fig. 11.19). Les hétérotopies peuvent être isolées (ce qui pose un problème pour établir un pronostic) ou accompagner des malformations cérébrales, en particulier les lissencéphalies, les polymicrogyries, les schizencéphalies, l'encéphalocèle (*syndrome de Walker-Warburg*), le *syndrome de Zellweger,* l'*agénésie du corps calleux*. En présence de plusieurs nodules, le diagnostic différentiel peut être difficile avec une sclérose tubéreuse de Bourneville. Les hétérotopies nodulaires sont bien vues à l'IRM qui sera toujours demandée si on suspecte leur présence.

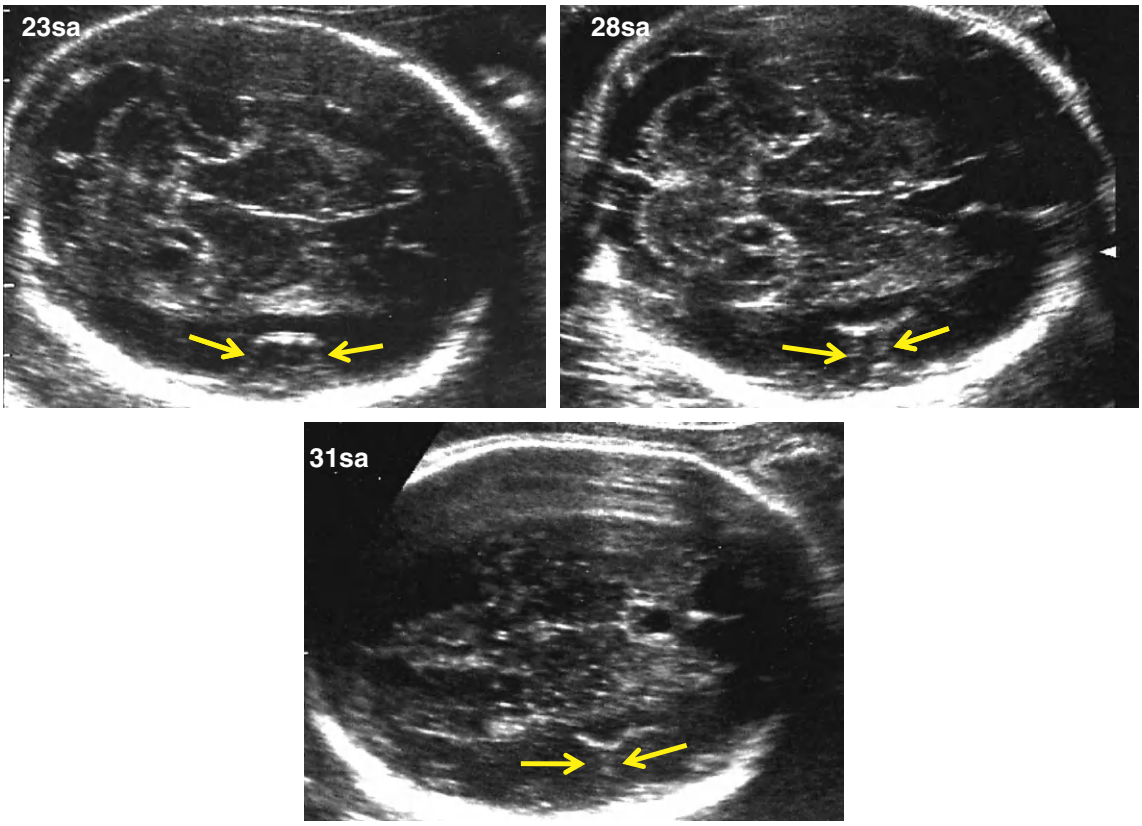


Fig. 11.29. – *Évolution de la vallée sylvienne : coupes axiales.*

Pathologie de la surface cérébrale

Le repère anatomique fondamental de la surface cérébrale à l'échographie du 2e trimestre est la vallée sylvienne. Son évolution est à suivre, en particulier son operculisation (fig. 11.29) à l'échographie du 3e trimestre où la gyration doit aussi être vérifiée. Les anomalies de la surface cérébrale, souvent associées à celles de la vallée sylvienne, comprennent : soit un aspect cérébral lisse (lissencéphalie), soit un aspect de circonvolutions petites et augmentées en nombre (micropolygyrie), soit des circonvolutions larges et peu nombreuses (pachygyrie), soit l'association de ces anomalies. C'est l'IRM qui évaluera la gyration de façon précise.

Lissencéphalie

La lissencéphalie est une rare malformation congénitale de pronostic grave, accessible au diagnostic prénatal depuis que l'étude des sillons cérébraux au 3e trimestre se généralise. Le terme de lissencéphalie est équivalent à celui d'agyrie et signifie une absence totale de gyration cérébrale (parfois sur une partie du cerveau seulement) : le cerveau est lisse et les sillons principaux sont très réduits ou absents. Il existe trois types de lissencéphalie.

Lissencéphalie de type I (syndromes de Miller-Dieker et Norman-Roberts)

Le syndrome de Miller-Dieker se caractérise par une microcéphalie variable, une agyrie et une dysmorphie faciale. Le pronostic est sévère et les enfants ont toujours un retard et des convulsions. La prévalence est de 1/100 000. L'examen neuropathologique décèle l'anomalie de migration des neurones de la couche II de la plaque corticale, restés en profondeur. Les gènes concernés sont en partie LIS1 et XLIS. Tous les patients atteints de syndrome de Miller-Dieker (avec dysmorphie faciale) présentent une délétion de LIS1 en 17p13.3. En revanche, il n'est pas retrouvé de mutation au niveau des gènes chez 20 % des patients avec lissencéphalie de type I.

La lissencéphalie de type I peut être évoquée lors de l'échographie du 2e trimestre sur l'aspect d'une ventriculomégalie associée à un aspect anormal, arrondi et non carré de la vallée sylvienne et/ou une hypoplasie du corps calleux. C'est cependant plutôt lors de l'échographie du 3e trimestre que le diagnostic sera évoqué devant un petit périmètre crânien, une ventriculomégalie, un aspect tout à fait anormal « en sablier » de la vallée sylvienne non operculisée et une absence d'apparition des sillons. L'échographie peut aussi mettre en évidence l'anomalie de migration neuronale donnant l'aspect de « double

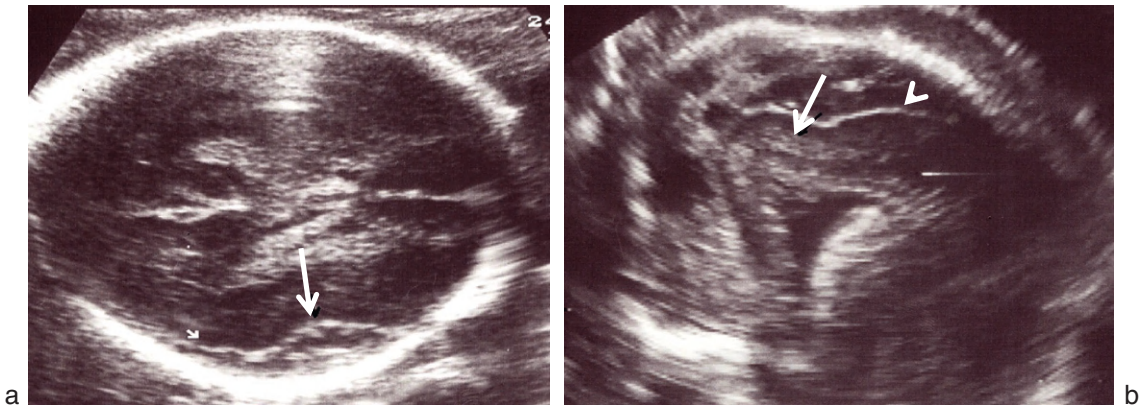


Fig. 11.30. – *Syndrome de Miller-Dieker à 31 SA.*
a. Absence d'operculisation de la vallée sylvienne (*flèche*) et de sillon temporal supérieur (*petite flèche*). **b.** Bande hyperéchogène (*flèche*) parallèle à la surface cérébrale donnant l'aspect de « double cortex » (tête de flèche : surface cérébrale).

cortex », comme à l'IRM (fig. 11.30) [27]. L'hypoplasie du corps calleux n'est pas constante. L'IRM précise l'anomalie de gyration et l'aspect de double cortex. La microdélétion en 17p13.3 n'est pas forcément retrouvée. C'est la neuropathologie qui, en cas d'IMG, affirmera le diagnostic.

Lissencéphalie de type II (*cobblestone*) : syndrome de Walker-Warburg et dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama

Ce sont deux syndromes récessifs autosomiques et apparentés. Là aussi il s'agit de pathologies très sévères avec décès précoce dans la petite enfance. Le syndrome de Walker-Warburg est caractérisé par une dysplasie à la fois du cortex cérébral et de la rétine associée à une hydrocéphalie tétraventriculaire secondaire à l'oblitération des espaces arachnoïdiens par du tissu neuroglial ectopique : la migration neuronale a dépassé et colmaté la surface cérébrale. Le point d'appel échographique est donc l'hydrocéphalie avec anomalie des vallées sylviennes et possiblement des nodules d'hétérotopie périventriculaires. La présence d'une encéphalocèle postérieure ou d'une anomalie de la fosse postérieure et d'anomalies oculaires (microphtalmie, décollement de la rétine accessible à l'échographie, cataracte) orienteront le diagnostic [28–30]. L'IRM analysera de façon plus précise l'anomalie de giration, toujours difficile à évaluer à l'échographie, d'autant plus qu'il existe une hydrocéphalie.

Le diagnostic, confirmé par l'étude neuropathologique, est important puisqu'il existe un risque de récidive. Il est possible de trouver une mutation dans le gène POMT1.

Lissencéphalie de type III (OMIM 601160 et syndrome de Neu-Laxova apparenté)

La lissencéphalie de type III correspond à un syndrome familial létal avec immobilisme fœtal d'origine neurogène, microcéphalie et lissencéphalie-pachygyrie avec immaturité de la plaque corticale et raréfaction neuronale par mort neuronale (apoptose) prématurée [12, 31]. C'est l'immobilisme fœtal avec ses conséquences (hydramnios, œdème cutané, rétrognatisme, cordon court) qui va faire évoquer le diagnostic en décelant une microcéphalie avec agyrie, dilatation ventriculaire, kystes périventriculaires et possible agénésie du corps calleux. Dans le *syndrome de Neu-Laxova* s'y ajoutent des anomalies ectodermiques majeures, avec ichtyose et absence de cils [33, 34].

Micropolygyrie-pachygyrie

La micropolygyrie correspond à des circonvolutions petites et augmentées en nombre. La pachygyrie correspond à des circonvolutions larges et peu nombreuses. Polymicrogyrie et pachygyrie peuvent coexister dans un même cerveau, signant un cortex anormal résultant d'une agression précoce de nature très variée (infection à cytomégalovirus et toxoplasmose, syndrome de Zellweger, état de choc maternel, intoxication au monoxyde de carbone, etc.). La micropolygyrie peut être dépistée, si elle est étendue, lors de l'échographie du 3e trimestre, par l'absence ou l'aspect anormal des sillons secondaires ou par une anomalie de la vallée sylvienne (fig. 11.31). Le bilan va comprendre la recherche d'autres anomalies cérébrales, l'IRM, le bilan infectieux et le caryotype. En cas de micropolygyrie diffuse le pronostic est mauvais avec un retard mental, une hypotonie et des convulsions.

Pathologie des espaces péricérébraux

Un aspect anormal des espaces péricérébraux se traduit soit par des espaces globalement larges, soit au contraire par leur disparition, soit, enfin, par un aspect anormal mais localisé : kystique ou échogène, vasculaire ou non.

En cas d'espaces globalement larges avec périmètre crânien normal, on suspectera une **micrencéphalie** et on cherchera une malformation cérébrale associée et une infection, en particulier rubéolique.

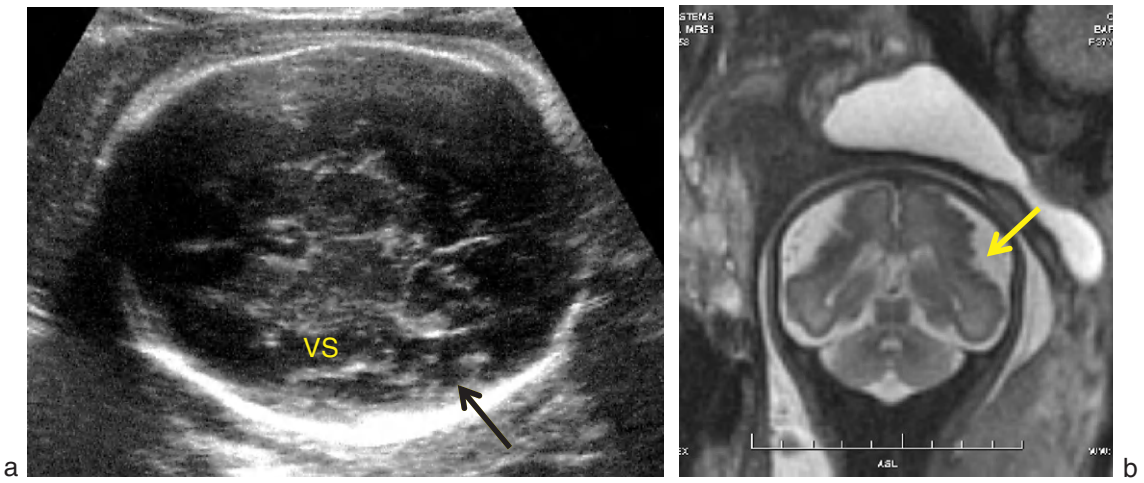


Fig. 11.31. – **a.** Micropolygyrie (*flèche*) et aspect anormal de la vallée sylvienne à 31 SA. **b.** Aspect IRM.

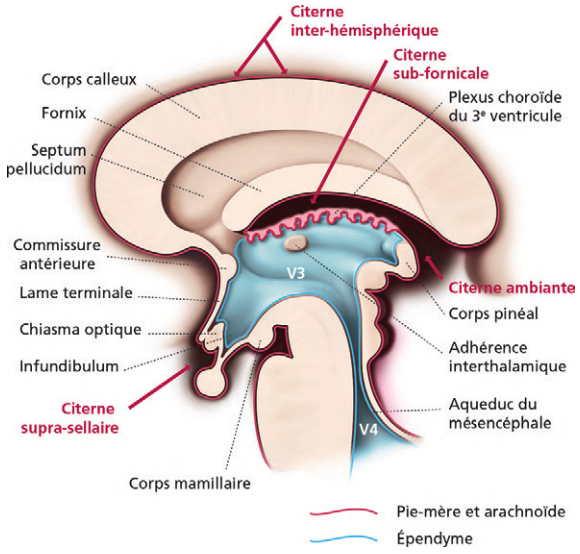


Fig. 11.32. – *Localisation des kystes arachnoïdiens de la ligne médiane (schéma d'après J. Bossy,* Neuro-anatomie, *Springer-Verlag, p. 250, 1990).*

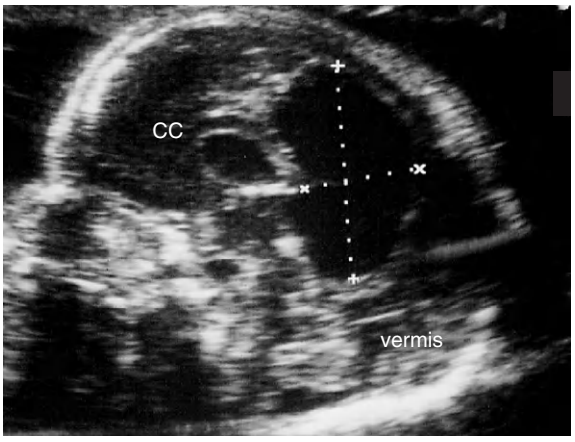


Fig. 11.33. – *Kyste inter-hémisphérique, sans flux, à 23 SA, ayant complètement régressé au cours de la grossesse : enfant normal avec un recul de 15 ans (CC : corps calleux).*

La **disparition des espaces péricérébraux** peut correspondre à un effet de masse en cas de volumineuse tumeur, ou encore à un œdème cérébral entraînant un aspect inhabituellement flou et échogène de tout le cerveau.

Un aspect de kyste non vasculaire des espaces péricérébraux sus-tentoriels correspond à un **kyste arachnoïdien**, principalement de la ligne médiane (exceptionnellement de la région temporale, où les kystes sont plus tardifs, postnatals) [35]. Les kystes arachnoïdiens de la ligne médiane (fig. 11.32), souvent découverts au 3e trimestre, sont de localisation : suprasellaire, inter-hémisphérique (à ne pas confondre avec une dilatation du sinus sagittal supérieur), de la citerne ambiante ou de l'incisure tentorielle et de la citerne sub-fornicale (appelés aussi kystes du velum interpositum). Ils sont anéchogènes, à paroi fine, sans vascularisation en Doppler couleur. Leur topographie extracérébrale peut être difficile à affirmer lorsqu'ils sont volumineux, et ce d'autant plus qu'une ventriculomégalie est alors souvent associée. Ces kystes de découverte prénatale sont souvent isolés et sans anomalie chromosomique associée. L'IRM aidera à mieux préciser la topographie du kyste et son caractère isolé. Si le kyste est isolé le pronostic est souvent bon. L'évolution de ces kystes durant la grossesse est variable : 20 % vont augmenter de volume [36]. En postnatal, l'évolution peut se faire vers une régression (fig. 11.33) ou une augmentation de volume et le suivi postnatal doit être très rapproché. En cas d'augmentation de volume, une dérivation peut être nécessaire. Les kystes suprasellaires sont souvent non évolutifs mais avec un risque fréquent de déficit endocrinien et, en cas d'évolution, de troubles visuels par compression du chiasma optique (fig. 11.34).

En cas d'aspect à la fois kystique et vasculaire des espaces péricérébraux, l'anomalie la plus fréquente est la **malformation anévrismale de la veine de Galien**, qui

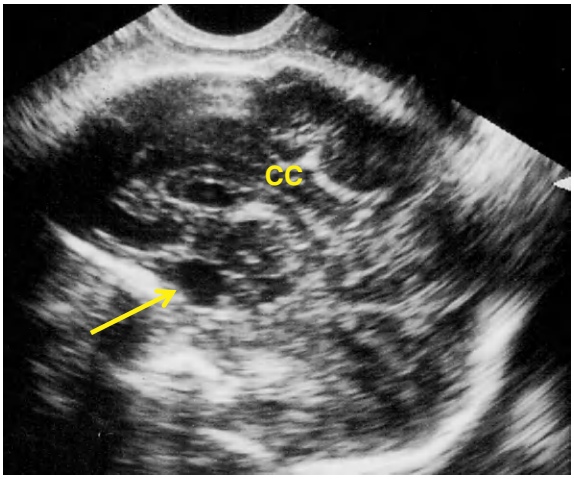


Fig. 11.34. – *Kyste suprasellaire, à 33 SA, anéchogène, sans flux; coupe sagittale (CC : corps calleux).*

se manifeste habituellement au 3e trimestre. Le diagnostic est fait grâce au Doppler couleur. La veine de Galien, très dilatée, reçoit les artères choroïdiennes, cérébrales antérieures et transmésencéphaliques [37], puis se draine en arrière dans un sinus veineux. On découvre un « kyste » anéchogène ovalaire médian en arrière du 3e ventricule communiquant avec le sinus de drainage : c'est l'aspect « en raquette », dans lequel on observe un flux à la fois artériel et veineux en Doppler couleur, alors que le flux est uniquement veineux dans le sinus de drainage. Il est important de rechercher les éléments de mauvais pronostic de cette malformation : présence d'hémorragie ou de leucomalacie périventriculaire, de cardiomégalie (souvent avec dilatation des vaisseaux du cou), d'insuffisance cardiaque, d'anomalie de développement du corps calleux. L'IRM affinera la recherche des lésions parenchymateuses. En postnatal, 20 à 25 % des nouveau-nés présentent des lésions irréversibles. Le traitement par embolisation va permettre une bonne évolution neurologique dans 88 % des cas restants [38].

La **thrombose d'un sinus dural** est une anomalie très rare, se présentant le plus souvent comme une masse de la fosse postérieure (le thrombus), échogène, hétérogène et sans flux en Doppler couleur, entourée d'une zone hypoéchogène triangulaire (le sinus dilaté) [39, 40]. Le diagnostic est conforté par l'observation soit de l'interruption du flux dans le sinus thrombosé, soit de la dilatation du sinus longitudinal supérieur parfois très importante, ce qui n'est d'ailleurs pas nécessairement de mauvais pronostic. En revanche, la présence de lésions cérébrales ischémo-hémorragiques ou d'une insuffisance cardiaque est de très mauvais pronostic. L'IRM aide à éliminer des lésions ou anomalies cérébrales associées. C'est la surveillance rapprochée qui va montrer l'évolution, assez souvent favorable. Un bilan de thrombophilie est souhaitable, à effectuer chez les parents pour éviter une cordocentèse, mais souvent aucune cause n'est retrouvée en prénatal. Cependant, l'association avec une malformation des sinus duraux postérieurs est connue [41].

Pathologie cérébrale de l'étage sous-tentoriel : anomalies de la fosse postérieure

Les anomalies de la fosse cérébrale postérieure (FP) se présentent principalement sous la forme d'un comblement de la citerne cérébello-médullaire (grande citerne) ou sous la forme d'un aspect kystique de la FP.

Malformation d'Arnold-Chiari de type II

Elle s'accompagne d'un comblement de la grande citerne avec engagement du cervelet, dans le cadre des myéloméningocèles : ce sujet est traité dans le Chapitre 12, « Anomalies de fermeture du tube neural ».

Aspect kystique de la fosse cérébrale postérieure

Un aspect kystique ou anormalement liquidien de la fosse cérébrale postérieure peut correspondre à des anomalies de nature et pronostic très variés : malformation de Dandy-Walker, dysplasie cérébelleuse, méga grande citerne, kyste arachnoïdien ou de la poche de Blake. L'aspect kystique est découvert sur les coupes cérébrales axiales, mais c'est la coupe sagittale stricte qui permettra une étude correcte de la malformation.

Malformation de Dandy-Walker

La malformation de Dandy-Walker, d'étiologie non connue, résulte d'une anomalie très précoce du développement cérébral (vers 10 semaines de grossesse) : elle est donc accessible à un diagnostic très précoce et toujours à l'échographie du 2e trimestre.

La malformation de Dandy-Walker est définie par l'association de trois anomalies (fig. 11.35 et 11.36) :

- une nette augmentation de volume de la FP par ascension de la tente du cervelet : une tente du cervelet en place exclut une malformation de Dandy-Walker ;

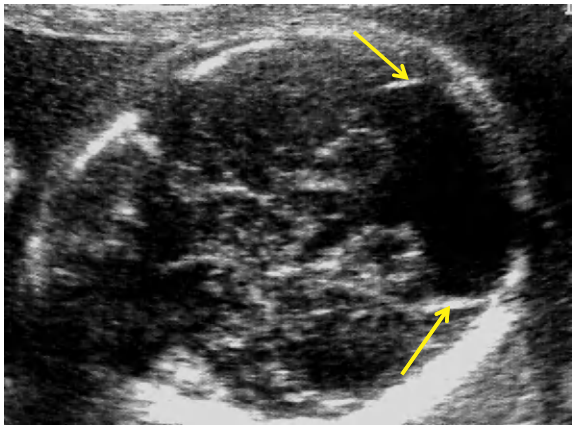
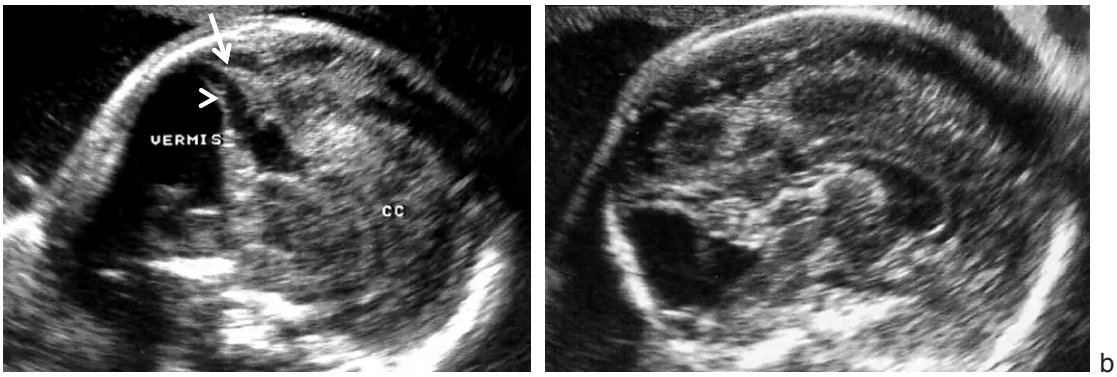


Fig. 11.35. – *Malformation de Dandy-Walker de forme sévère à 23 SA, coupe axiale : V4 ouvert en arrière, formant un kyste comblant la grande citerne et dont on voit les parois (flèches), vermis non visible.*



a b

Fig. 11.36. – *Malformation de Dandy-Walker.*
a. Augmentation de volume de la FP avec ascension de la tente du cervelet (*flèche*), vermis incomplet et refoulé, paroi du kyste visible (*tête de flèche*). **b.** Forme modérée à 23 SA, coupe sagittale : on retrouve les mêmes éléments que dans la figure précédente, avec un vermis de meilleure taille.

- une agénésie totale ou partielle du vermis (par pathologie de l'area membranacea superior) ;
- une dilatation kystique du V4, sans connexion avec les espaces sous-arachnoïdiens (le « kyste » correspondant à une dilatation majeure de la poche de Blake, par pathologie de l'area membranacea inferior, voir plus loin).

L'échographie montre, en coupe axiale plus ou moins basse (en raison du niveau plus ou moins bas de l'agénésie vermienne inférieure), une absence de vermis, un V4 largement ouvert en arrière, écartant les hémisphères cérébelleux normaux en formant un kyste à parois bien visibles s'expendant en arrière et comblant la grande citerne. C'est la coupe sagittale (stricte et ne « mordant » pas sur les hémisphères cérébelleux, reconnaissables car moins échogènes que le vermis) qui va montrer l'augmentation de volume de la FP avec ascension de la tente du cervelet, et le vermis plus ou moins incomplet, échogène, refoulé vers le haut. Le tronc cérébral avec le pont (protubérance) est normal. Toute la difficulté va être d'évaluer l'importance de l'agénésie vermienne. Ni l'examen échographique, ni généralement l'IRM prénatale ne sont capables d'affirmer la morphologie fine du vermis. On en est donc réduit à une étude biométrique de celui-ci, elle-même sujette à caution puisqu'il est comprimé par le kyste le refoulant vers le haut.

Il est très important de rechercher une malformation cérébrale ou extracérébrale associée, qui va grever le pronostic, retrouvée dans 86 % des cas pour Ecker et al. [42] sur une série de 50 cas de diagnostic prénatal. Les malformations associées sont, par ordre décroissant de fréquence : ventriculomégalie ou hydrocéphalie (qui pourra débuter en postnatal), malformation de la ligne médiane, anomalie cardiaque, des extrémités, rénale, faciale. Ecker et al. trouvent 46 % d'anomalies chromosomiques. Il est important de rechercher aussi les délétions sub-télomériques [43]. Le pronostic est mauvais en présence d'anomalies cérébrales ou extracérébrales associées. Sur une série de 71 cas, Cinalli [44] retrouve un retard mental en cas de malformation cérébrale associée. En cas de malformation de Dandy-Walker isolée, 54 % des enfants ont un QI normal. Dans une autre série de 26 enfants de 10 ans de moyenne d'âge, Klein et al. [45] observent que, sur les 21 enfants présentant une malformation de Dandy-Walker isolée avec un vermis partiellement agénésique (avec 2 fissures et 3 lobes), seuls 2 présentent un retard, l'un ayant une fragilité de l'X et l'autre une leucomalacie périventriculaire dans le cadre d'une prématurité. Les enfants présentant une dysgénésie vermienne sévère (avec une fissure ou sans) ont tous un retard mais présentent une anomalie cérébrale associée (agénésie du corps calleux ou autre), si bien qu'il n'est pas possible d'affirmer que la dysgénésie vermienne est directement responsable du retard. (Il est à noter que le terme de « malformation de Dandy-Walker variant », pas assez précis, n'est plus employé.)

Dysplasies cérébelleuses

Les dysplasies cérébelleuses sont un groupe hétérogène de malformations pouvant atteindre le vermis, les hémisphères cérébelleux et le tronc cérébral.

Agénésie vermienne, complète ou partielle

L'agénésie vermienne correspond à une malformation du vermis sans augmentation de volume de la FP, la tente du cervelet n'étant pas ascensionnée, contrairement à la malformation de Dandy-Walker. L'agénésie peut être totale ou partielle, et dans ce cas c'est toujours la partie inférieure, caudale, du vermis qui est absente. L'échographie va observer, en coupe axiale (plus ou moins basse si l'agénésie est partielle), un diamètre transverse subnormal du cervelet avec une communication anormale du V4 largement ouvert sur la grande citerne. C'est la coupe sagittale stricte qui précisera le diagnostic, montrant une tente du cervelet non ascensionnée et précisant la surface restante et

l'orientation du vermis par rapport au tronc cérébral dont le diamètre antéropostérieur est lui-même normal. Le piège d'une coupe oblique augmentant artificiellement la surface vermienne car passant par un hémisphère cérébelleux sera évité grâce à l'hyperéchogénicité du vermis par rapport aux hémisphères cérébelleux. La présence d'anomalies cérébrales associées (ligne médiane) est de pronostic péjoratif. Une anomalie chromosomique est retrouvée dans environ un tiers des cas. On recherche un *syndrome de Walker-Warburg*, un *syndrome de Joubert*, mais de nombreux autres syndromes peuvent présenter une agénésie occasionnelle. Si l'agénésie semble isolée, avec un caryotype fœtal normal, le pronostic est très délicat à déterminer.

Hypoplasie cérébelleuse

Le diagnostic échographique d'hypoplasie cérébelleuse repose sur la diminution significative du diamètre transverse du cervelet (< 3e percentile) donnant l'impression d'une augmentation de volume de la grande citerne. Le vermis est complet en coupe sagittale et le tronc cérébral de diamètre antéropostérieur normal. L'hypoplasie cérébelleuse peut être primitive ou secondaire.

Il est important de rechercher des anomalies associées, cérébrales et extracérébrales.

Il peut s'agir d'une infection en particulier à cytomégalovirus avec possibilité de ventriculomégalie, calcifications parenchymateuses et vasculaires (image « en candélabre »), anomalie de giration, la PCR confirmant le diagnostic.

Il peut aussi s'agir d'une polymalformation, d'un syndrome ou d'une anomalie chromosomique. L'IRM est utile pour vérifier la normalité du pont et rechercher une anomalie associée. L'hypoplasie cérébelleuse peut se révéler tard, au 3e trimestre, d'où l'intérêt d'une mesure systématique du diamètre transverse du cervelet à ce terme. Il existe des cas familiaux, souvent récessifs autosomiques, où c'est la surveillance échographique seule qui fera le diagnostic de récidive car il n'y a pas de possibilité de diagnostic biologique prénatal.

Hypoplasie (olivo-) ponto-cérébelleuse : anomalie associée du tronc cérébral

L'hypoplasie (olivo-) ponto-cérébelleuse (HPC), correspondant à une hypoplasie primitive du cervelet et du pont (protubérance du tronc cérébral), recouvre en fait un ensemble de six types actuellement décrits de très graves pathologies cliniques avec décès précoce fréquent, souvent récessives autosomiques [44]. Des gènes ont été identifiés pour les types II et IV mais il n'existe pas de diagnostic prénatal actuellement. C'est l'échographie qui peut faire le diagnostic. Les coupes axiales montrent la diminution significative du diamètre transverse du cervelet et c'est la coupe sagittale qui objective la réduction de la courbure du pont et de son diamètre antéropostérieur. L'association d'une hypoplasie du cervelet et du pont avec une microcéphalie, un hydramnios et des mouvements actifs violents à type de convulsions sont les signes d'une *HPC de type 4 (OMIM 225753)* [47]. L'HPC peut se révéler tard, après 25 SA, d'où l'intérêt de vérifier systématiquement la croissance cérébelleuse lors de l'échographie du 3e trimestre. En cas d'antécédent, une échographie mensuelle est souhaitable.

Rhombencéphalosynapsis

Le rhombencephalosynapsis, malformation exceptionnelle, correspond à une fusion des hémisphères cérébelleux avec agénésie vermienne. Il existe habituellement des anomalies associées de la ligne médiane : sténose de l'aqueduc avec hydrocéphalie, dysgénésie du corps calleux, dysplasie septo-optique. Des malformations extracérébrales sont possibles : anomalies de segmentation du rachis, musculo-squelettiques, cardiovasculaires, pulmonaires, urinaires. Cette malformation est le plus souvent létale dans la petite enfance. Elle s'accompagne d'ataxie, d'un retard important du développement, de convulsions, de mouvements involontaires de la tête, de désordres psychiatriques (fréquemment automutilation) [48].

En échographie, après la fréquente découverte d'une ventriculomégalie, c'est l'examen de la fosse postérieure qui va permettre le diagnostic : le diamètre cérébelleux transverse est plus ou moins réduit et on ne retrouve pas l'incisure habituelle entre les deux hémisphères cérébelleux, le vermis n'étant pas décelable comme habituellement par son hyperéchogénicité entre ces derniers. Le cervelet est donc unilobé, avec un bord postérieur en forme de dôme plus ou moins plat, et il présente une foliation transverse caractéristique (fig. 11.37) En coupe sagittale, le V4, étroit, et son fastigium (pointe du toit) ont une forme anormale. Après recherche échographique des éventuelles anomalies associées, cérébrales et extracérébrales, l'IRM confirmera le diagnostic et montrera de plus la fusion des noyaux dentelés.

Méga grande citerne

La méga grande citerne correspond à une grande citerne supérieure à 10 mm de diamètre antéropostérieur, alors

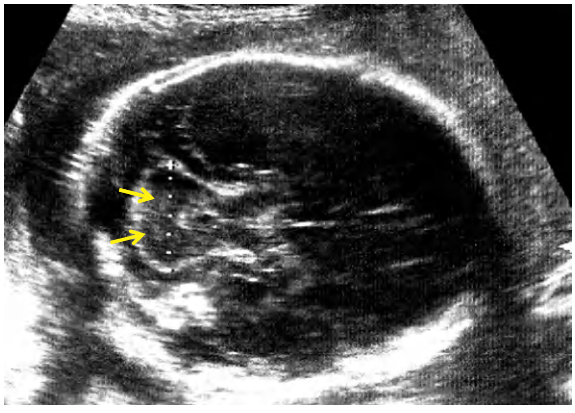


Fig. 11.37. – *Rhombencéphalosynapsis (avec hydrocéphalie triventriculaire et anomalie de la gyration). Petit cervelet unilobé sans vermis décelable.* Flèches *: foliation transverse du cervelet (Neuro-pathologie F. Razavi).*

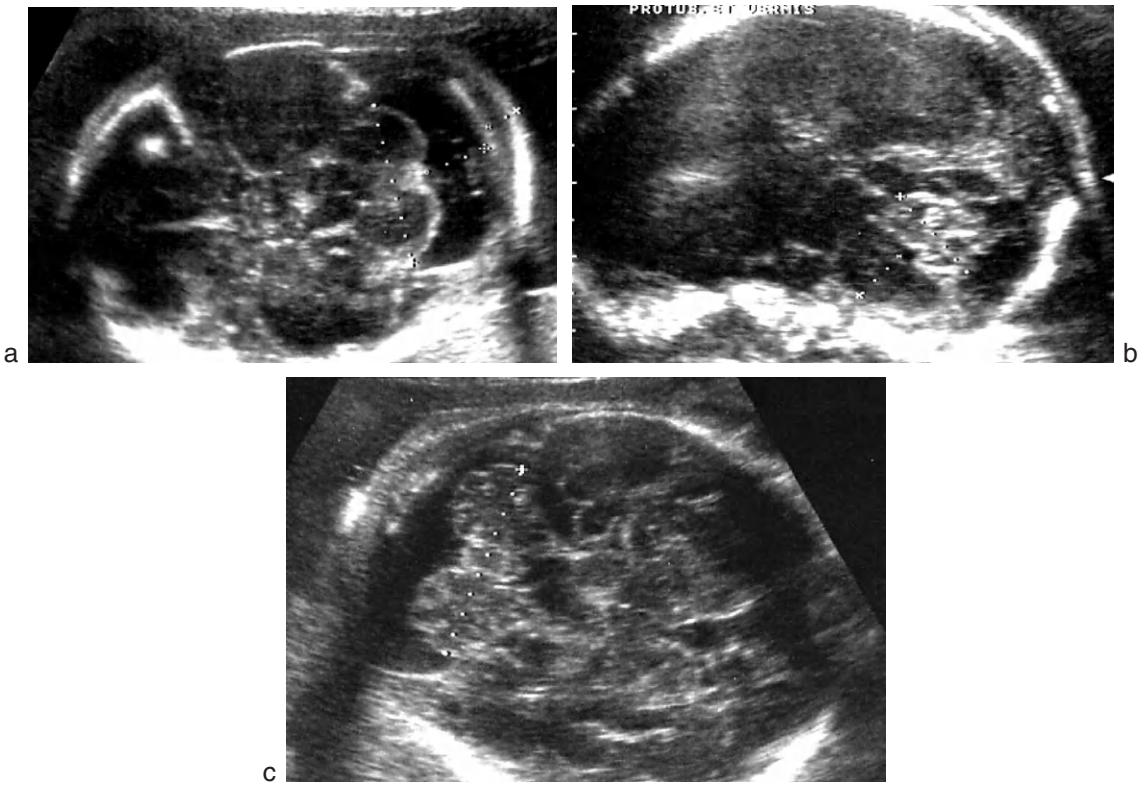


Fig. 11.38. – *Méga Grande Citerne à 22 SA.*
a. Coupe axiale : diamètre antéropostérieur de la méga grande citerne de 10 mm et diamètre du cervelet normal à 24 mm. **b.** En coupe sagittale, la hauteur du vermis et le diamètre du pont sont normaux (13 et 7,5 mm). **c.** Le même fœtus à 31 SA avec un développement cérébelleux normal.

que tous les éléments de la fosse postérieure sont normaux par ailleurs : hémisphères cérébelleux, tente du cervelet, vermis, V4 et pont. On ne trouve pas de paroi kystique au sein de la grande citerne (fig. 11.38). Elle est actuellement considérée comme une variante de la normale. Un suivi échographique montrera un aspect stable et l'IRM systématique à 32 SA confirmera l'absence d'anomalies associées [49].

Kyste arachnoïdien rétrocérébelleux et kyste de la poche de Blake

Devant un kyste rétrocérébelleux, il est impossible, que ce soit en pré- ou en postnatal, de faire la différence entre un kyste arachnoïdien et un kyste de la poche de Blake. Le collet de la poche de Blake correspond au foramen de Magendie, ouverture médiane en arrière du V4. Si la fenestration normale de la poche de Blake, faisant communiquer la partie inférieure du V4 avec les espaces sous-arachnoïdiens, n'a pas lieu, la poche va se distendre et former un kyste refoulant le vermis vers le haut (fig. 11.39) [50]. Dans les deux cas, kyste arachnoïdien ou kyste de la poche de Blake, l'échographie en coupe axiale va montrer une grande citerne cloisonnée par un kyste (dont les parois sont mieux vues à l'échographie

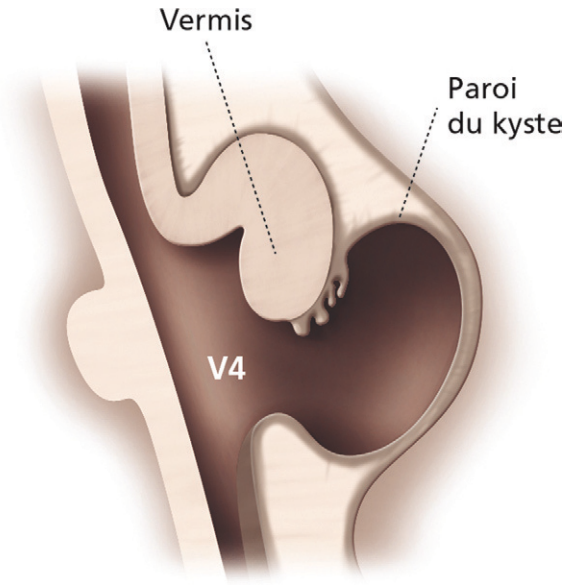


Fig. 11.39. – *Coupe sagittale : kyste de la poche de Blake en continuité avec le V4 et soulevant le vermis (d'après Robinson et Goldstein, JUM, 2007; 26 : 83–95).*

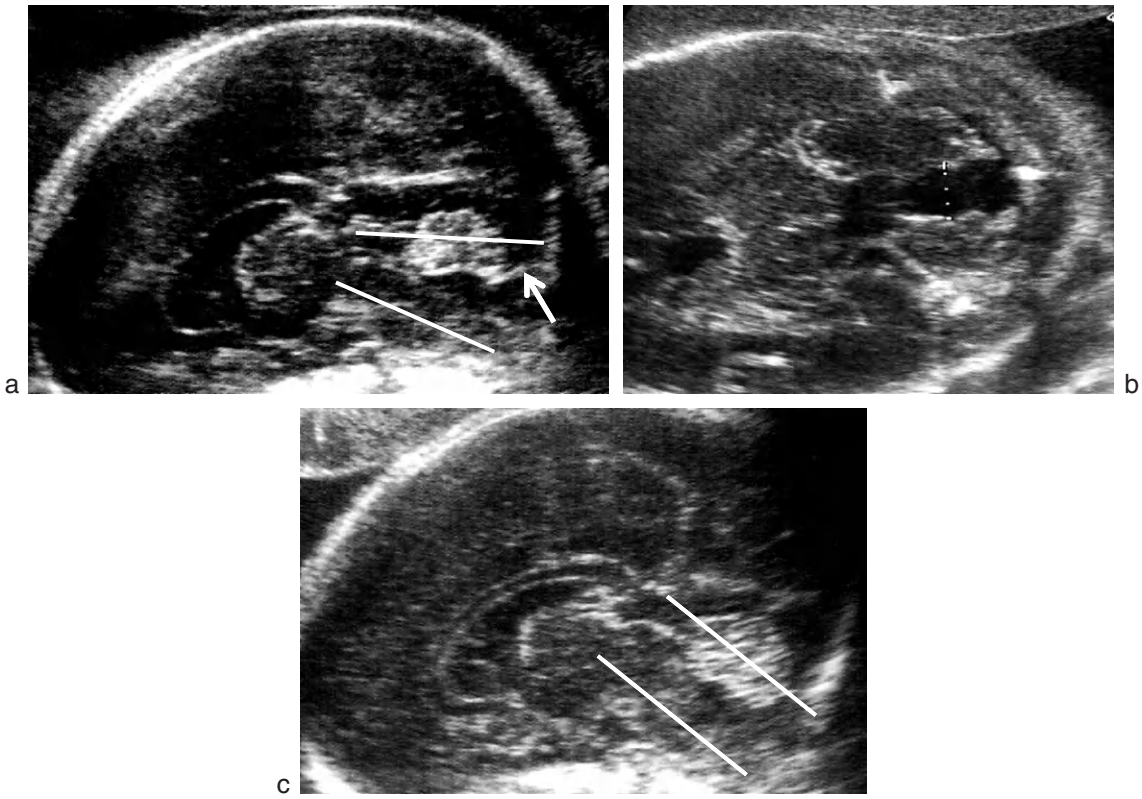


Fig. 11.40. – *Kyste de la FP à 24 SA.*
a. Coupe sagittale : vermis de taille normale, dont l'axe n'est pas parallèle au tronc cérébral car il est soulevé par le kyste dont on voit la paroi (*flèche*). **b.** Coupe axiale basse : absence de vermis. **c.** À 28 SA : le vermis est quasiment en place normale et son axe parallèle au tronc cérébral. L'IRM pratiquée à 32 SA sera tout à fait normale et il s'agit d'un kyste rétrocérébelleux régressif, soit arachnoïdien, soit de la poche de Blake.

qu'à l'IRM) avec un vermis plus ou moins refoulé vers le haut, mieux explorable en coupe sagittale. Si le kyste est volumineux, il peut être difficile d'affirmer l'intégrité du vermis, à l'IRM comme à l'échographie. S'il s'agit d'un simple retard de la fenestration de la poche de Blake, on observera dans les semaines suivantes une disparition du refoulement du vermis qui va progressivement prendre sa place normale (fig. 11.40), mais il est à noter que la régression spontanée des kystes arachnoïdiens est assez fréquente et on ne pourra donc savoir s'il s'agissait d'un kyste arachnoïdien rétrocérébelleux ou d'un kyste de la poche de Blake. Si le kyste est relativement volumineux et ne disparaît pas en fin de grossesse, un suivi postnatal est souhaitable afin d'éliminer l'apparition d'une hydrocéphalie. Il est à noter enfin qu'un examen attentif au 2e trimestre montre souvent, en coupe axiale, un très petit kyste sous le vermis, sans effet de masse et correspondant à une poche de Blake normale.

Anomalies du calvarium

Les anomalies du calvarium, partie supérieure du crâne proprement dit, comprennent :

- les *défects osseux* donnant issue à une méningocèle ou une encéphalocèle (voir « Les anomalies cérébrales du 1er trimestre (11–14 SA) » et chapitre 12, « Anomalies de fermeture du tube neural ») ;
- les *déformations du contour crânien* :
  - dépression des os frontaux : signe dit « du citron » dans le spina bifida (voir chapitre 12, « Anomalies de fermeture du tube neural »),
  - malléabilité excessive, hypominéralisation de la boîte crânienne : ostéogenèse imparfaite, hypophosphatasie (voir chapitre 22, « Anomalies squelettiques et des extrémités »),
  - craniosynostoses (craniosténoses) traitées ici.

Craniosynostoses (craniosténoses)

Les craniosynostoses ou craniosténoses sont la résultante de la fermeture prématurée des sutures crâniennes. Leur fréquence est de 1/2 000 à 1/5 000 naissances [51] et elles sont d'origines très variées. Cinquante pour cent des craniosténoses sont d'origine génétique (avec un mode de transmission le plus souvent dominant). Elles vont être dépistées comme syndromiques, c'est-à-dire associées à d'autres anomalies, ou isolées [51]. La craniosténose entraîne une déformation parallèle à la suture anormale fermée. Les fermetures prématurées, soit de la suture

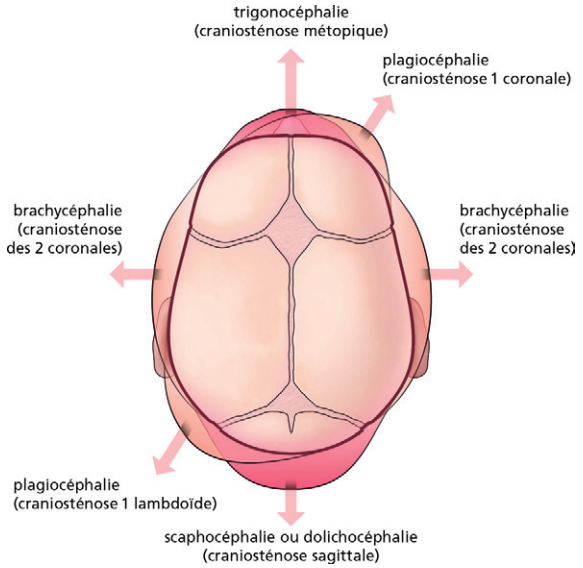


Fig. 11.41. – *Vue supérieure du crâne du nouveau-né (schéma F.H. Netter, Atlas d'anatomie humaine, Maloine, 1997) : la cranio sténose entraîne une déformation (*flèche*) parallèle à la suture anormale fermée.*

sagittale, soit des deux sutures coronales simultanément, soit de la métopique, sont respectivement responsable de *scaphocéphalie* (ou *dolichocéphalie*), *brachycéphalie*, *trigonocéphalie* (fig. 11.41). La *turricéphalie* (ou *oxycéphalie*) correspond à une fermeture simultanée des deux coronales et des deux lambdoïdes. Le *« crâne en trèfle »* correspond à des cranio sténoses multiples. La *plagiocéphalie* correspond à la fermeture d'une seule suture, soit coronale, soit lambdoïde.

Étiologies

Cranio sténoses non syndromiques

Elles peuvent résulter d'une anomalie de développement du crâne par compression (bride amniotique), de l'action d'un agent tératogène (hydantoïnes, valproate de sodium), ou faire partie d'une ostéochondrodysplasie (dysplasie thanatophore, en particulier de type II, chondrodysplasie ponctuée). Elles peuvent aussi être dominantes, récessives autosomiques.

Cranio sténoses syndromiques

Elles sont retrouvées dans une dizaine de syndromes, les plus fréquents étant les syndromes d'Apert, de Pfeiffer, de Crouzon et de Saethre-Chotzen (voir Chapitre 13, « Dysostoses crâniennes et rachidiennes »).

Échographie

Le diagnostic de cranio sténose sera suspecté sur deux signes indirects et confirmé sur un signe direct.

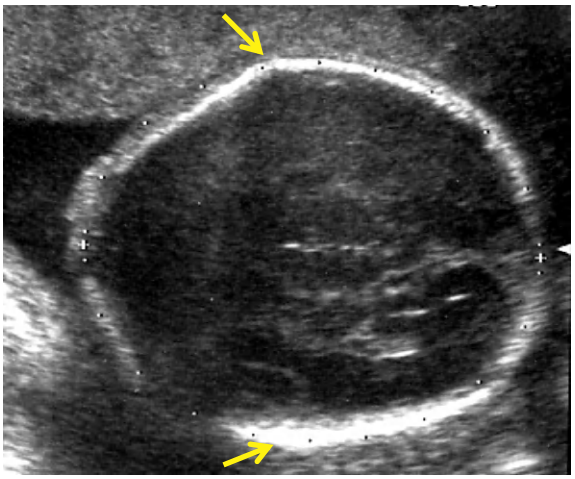


Fig. 11.42. – *Brachycéphalie avec absence de fenêtre acoustique des sutures coronales (*flèches*) et absence de visibilité des structures céphaliques du pôle frontal. Syndrome de Saëthre-Chotzen.*



Fig. 11.43. – *Aspect haut, bombé, du front et plat en arrière : turricéphalie dans un syndrome de Pfeiffer.*

Signes indirects

1. Déformation de la voute crânienne
   - Scapho- ou dolichocéphalie nette : diamètre biparié-tal (BIP)/diamètre occipitofrontal (DOF) < 0,7, non expliqué par un oligoamnios franc.
   - Brachycéphalie : BIP/DOF > 0,85 (fig. 11.42).
   - Trigonocéphalie : front d'aspect « pointu » en coupe axiale.
   - Turricéphalie (oxycéphalie) : brachycéphalie avec un front bombé très haut en coupe sagittale, l'arrière étant plat (fig. 11.43).
   - Crâne « en trèfle » sur la coupe axiale du BIP, le crâne est trilobé avec une protrusion frontale et deux postéro-latérales (fig. 11.44).
   - Plagiocéphalie : aspect aplati, non symétrique (droit ou gauche), au niveau soit frontal, soit occipital sur les coupes axiales.
2. Difficulté inexpliquée d'exploration des structures cérébrales



Fig. 11.44. – *Coupe axiale d'un crâne en trèfle dans un syndrome de Pfeiffer.*

Le faisceau ultrasonore ne trouve plus les fenêtres acoustiques que sont les espaces des sutures pour être transmis. Par exemple, une absence de visualisation des cornes antérieures des ventricules latéraux doit faire vérifier si les sutures coronales sont ouvertes et rechercher une brachycéphalie.

Signe direct

La suture est anormale : que ce soit en coupes tangentielles ou perpendiculaires au crâne, il est impossible de mettre en évidence la zone hypo-échogène fibreuse habituelle entre les deux os concernés qui sont à bords épaissis, irréguliers et jointifs. Les sutures doivent être explorées sur toute leur longueur car la craniosténose peut être partielle.

Il faut remarquer que la fermeture des sutures n'interviendrait en moyenne que 4 à 16 semaines après la constatation de la déformation du crâne. Cette nouvelle donnée met en échec la théorie d'une fermeture primitive de la suture entraînant la déformation du crâne et le dysmorphisme [52, 53].

La découverte, à l'échographie du 2e ou 3e trimestre le plus souvent, d'une brachycéphalie ou d'une turricéphalie, avec craniosténose, fera évaluer précisément la morphologie cérébrale, le profil et la face fœtale, et rechercher minutieusement des anomalies des extrémités. La recherche d'antécédents familiaux est capitale.

RÉFÉRENCES

[1] Briard ML, Feingold J, Bonaiti-Pellie C, et al. Fréquence des malformations à la naissance. Arch Fr Pediatr 1975 ; 32 : 123–38.

[2] Den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, et al. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound : genetic aspects and clinical significance. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 ; 15 : 282–7.

[3] Lembet A, Bodur H, Damlacik A, et al. Microcephaly with simplified gyral pattern : the value of ultrasound and fetal MRI on management. Ultrasound Obstet Gynecol 2007 ; 30 : 595.

[4] Malinger G, Lerman-Sagie T, Watemberg N, et al. A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. Ultrasound Obstet Gynecol 2002 ; 20 : 51–6.

[5] Le Ray C, Viort G, Tsatsaris V, et al. Late onset microcephaly : failure of prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 24 : 481–3.

[6] Schwärzler P, Homfray T, Bernard JP, et al. Late onset microcephaly : failure of prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 22 : 640–2.

[7] Geipel A, Sina F, Knoepfle G, Germer U, et al. Fetal holoprosencephaly : associated malformations and chromosomal disorders. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 28 : 548.

[8] Lépinard C, Coutant R, Boussion F, et al. Prenatal diagnosis of absence of the septum pellucidum associated with septo-optic dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 25 : 73–5.

[9] Le Merrer M. Épidémiologie des anomalies cérébrales. Le point de vue du généticien. Méd Fœt Écho Gynécol 1995 ; 24 : 34–7.

[10] Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cohen H. Ultrasonography of the prenatal and neonatal brain. 2nd ed. Appleton and Lange ; 2001.

[11] Godard P, Bault JP, Althuser M, et al. Collège français d'échographie fœtale. Prenatal diagnosis of corpus callosum agenesis by ultrasound : outcome in 219 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 26 : 385.

[12] Proud VK, Levine C, Carpenter NJ. New X-linked syndrome with seizures, acquired micrencephaly, and agenesis of the corpus callosum. Am J Med Genet 1992 ; 43 : 458–466.

[13] Dobyns WE, Berry-Kravis E, Havernick NJ, et al. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia. Am J Med Genet 1999 ; 86 : 331–7.

[14] Bonneau D, Toutain A, Laquerrière A, et al. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG) : clinical, magnetic resonance imaging and neuropathological findings. Ann Neurol 2002 ; 51 : 340–9.

[15] Homfray T, Prefumo F, Bhide A, et al. Pregnancy outcome of antenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 24 : 258.

[16] Stupin JH, Blasi I, Fuchs IB, et al. Long-term follow-up of children with prenatally diagnosed agenesis of corpus callosum (ACC). Ultrasound Obstet Gynecol 2008 ; 32 : 317.

[17] Chadie A, Radi S, Trestard L, et al. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. Acta Paediatr 2008 ; 97 : 420–4.

RÉFÉRENCES

[18] Volpe P, Paladini D, Resta M, et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of corpus callosum in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 26 : 385.

[19] Lerman-Sagie T, Ben-Sira L, Achiron R, et al. Thick fetal corpus callosum : an ominous sign ? Ultrasound Obstet Gynecol 2009 ; 34 : 55–61.

[20] Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement : the width of the lateral ventricular atrium. Radiology 1988 ; 169 : 711–714.

[21] Kelly EN, Allen VM, Seaward G, et al. Mild ventriculomegaly in the fetus, natural history, associated findings and outcome of isolated mild ventriculomegaly : a literature review. Prenat Diagn 2001 ; 21 : 697–700.

[22] Gaglioti P, Danelon D, Bontempos S, et al. Fetal cerebral ventriculomegaly : outcome in 176 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 25 : 327–7.

[23] Falip C, Blanc N, Maes E, et al. Postnatal clinical and imaging follow up of infants with parental isolated mild ventriculomegaly : a serie of 101 cases. Pediatr Radiol 2007 ; 37 : 981–9.

[24] Nava S, Godmilow L, Reeser S, et al. Significance of sonographically detected second-trimester choroid plexus cysts : a series of 211 cases and a review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 1994 ; 4 : 448–51.

[25] Elchalal U, Yagel S, Gomori JM, et al. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke) : does grade matter ? Ultrasound Obstet. Gynecol 2005 ; 26 : 233–43.

[26] Bats AS, Molho M, Senat MV, et al. Subependymal pseudocysts in the fetal brain : prenatal diagnosis of two cases and review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 2002 ; 20 : 502–5.

[27] Lépinard C, Sonigo P, Brunelle F, et al. Dépistage échographique prénatal d'un cas de lissencéphalie de type I : syndrome de Miller-Dieker. Méd Fœt Écho Gyn 1996 ; 26 : 34–41.

[28] Chitayat D, Toi A, Babul R, et al. Prenatal diagnosis of retinal nonattachment in the Walker-Warburg syndrome. Am J Med Genet 1995 ; 56 : 351–8.

[29] Strigini F, Valleriani A, Cecchi M, et al. Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging features in a fetus with Walker-Warburg syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2009 ; 33 : 363–4.

[30] Blin G, Rabbé A, Ansquer Y, et al. First trimester ultrasound diagnosis in a recurrent case of Walker-Warburg syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 26 : 297–9.

[31] Encha-Razavi F, Larroche JC, Roume J, et al. Lethal familial fetal akinesia sequence (FAS) with distinct neuropathological pattern : type III lissencephaly syndrome. Am J Med Genet 1996 ; 62 : 16–22.

[32] Allias F, Buenerd A, Bouvier R, et al. The spectrum of type III lissencephaly : a clinicopathological update. Fetal Pediatr Pathol 2005 ; 23 : 305–17.

[33] Shivarajan MA, Suresh S, Jagadeesh S, et al. Second trimester diagnosis of Neu Laxova syndrome. Prenat Diagn 2003 ; 23 : 21–44.

[34] Chan AMY, To WWK, Mok KM. Neu Laxova syndrome : a case report affecting two consecutive pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 28 : 543–4.

[35] Lépinard C. Dépistage échographique des kystes cérébraux. Méd Fœt Écho Gynec 1996 ; 27 : 14–22.

[36] Pierre-Kahn A, Hanlo P, Sonigo P, et al. The contribution of prenatal diagnosis to the understanding of malformative intracranial cysts : state of the art. Childs Nerv Syst 2000 ; 16 : 618–26.

[37] Delezoide AL, Fallet-Bianco C, Narcy F, et al. L'anévrysme de la veine de Galien : point de vue du fœtopathologiste. Med Fœt Écho Gynec 1997 ; 30 : 28–32.

[38] Lasjaunias P. Vein of Galen aneurysmal malformation in vascular deseases in neonates, infants and children. Springer ; 1997.

[39] Laurichesse Delmas H, Winer N, Gallot D, et al. Prenatal diagnosis of thrombosis of the dural sinuses : report of six cases, review of the literature and suggested management. Ultrasound Obstet Gynecol 2008 ; 32 : 188–98.

[40] Jung E, Won HS, Kim SK, et al. Spontaneous resolution of prenatally diagnosed dural sinus thrombosis : a case report. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 27 : 562–5.

[41] Barbosa M, Mahadevan J, Weon YC, et al. Dural sinus malformations (DSM) with giant lakes, in neonates and infants. Review of 30 consecutive cases. Intervent Neuroradiol 2003 ; 9 : 407–24.

[42] Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, Benacerraf B. The sonographic diagnosis od Dandy-Walker and Dandy-Walker variant : associated findings and outcomes. Prenat Diagn 2000 ; 20 : 328–32.

[43] Guibaud L, des Portes V, Ville D, Gaucherand P. «Isolated» Dandy-Walker malformations on prenatal imaging : look for subtelomeric deletion and post-natal hydrocephalus. Ultrasound Obstet Gynecol 2009 ; 34 : 82.

[44] Cinalli G. Pronostic du syndrome de Dandy-Walker. Premières Journées de Neurochirurgie Pédiatrique. Paris : Pathologie anténatale ; 1995.

[45] Klein O, Pierre-Kahn A, Boddaert N, et al. Dandy-Walker malformation : prenatal diagnosis and prognosis. Childs Nerv Syst 2003 ; 19 : 484–9.

[46] Patel MS, Becker LE, Toi A, et al. Severe, fetal-onset form of olivopontocerebellar hypoplasia in three sibs : PCH type 5 ? Am J Med Genet 2006 ; 140 : 594–603.

[47] Mitra AG, Salvino AR, Spence JE. Prenatal diagnosis of fatal infantile olivopontocerebellar hypoplasia syndrome. Prenat Diagn 1999 ; 19 : 375–8.

[48] McAuliffe F, Chitayat D, Halliday W, et al. Rhombencephalosynapsis : prenatal imaging and autopsy findings. Ultrasound Obstet Gynecol 2008 ; 31 : 542–8.

RÉFÉRENCES

[49] Higueras Sanz T, Corona AA, Carreras E, et al. Clinical significance of isolated posterior fossa anomalies : Dandy-Walker variant, megacisterna magna and Blake's pouch cyst. Ultrasound Obstet Gynecol 2009 ; 34 (Suppl. 1) : 82.

[50] Robinson AJ, Goldstein R. The cisterna magna septa : vestigial remnants of Blake's pouch and a potential new marker for normal development of the rhombencephalon. J Ultrasound Med 2007 ; 26 : 83–95.

[51] Keating RF. Craniosynostosis : diagnosis and management in the new millennium. Pediatr Ann 1997 ; 26 : 600–12.

[52] Lyu KJ, Ko TM. Prenatal diagnosis of Apert syndrome with widely separated cranial sutures. Prenat Diagn 2000 ; 20 : 254–6.

[53] Delahaye S, Bernard JP, Rénier D, Ville Y. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 21 : 347–53.

CHAPITRE

12

Anomalies de fermeture du tube neural

P. Poulain, A.-S. Cabaret

Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) désignent un ensemble de malformations congénitales résultant d'un défaut de fermeture du tube neural lors de la 4e semaine de développement embryonnaire. Cet accident peut survenir à tous les niveaux de la plaque neurale, de l'extrémité rostrale (céphalique) à l'extrémité caudale, sur une étendue variable. Il en résulte des anomalies du tissu nerveux correspondant (cérébral ou médullaire), ainsi que des méninges, des structures osseuses (vertèbres ou crâne) et des téguments. On distingue deux formes principales : les *dysraphies encéphaliques* (anencéphalie, encéphalocèle, etc.) et les *dysraphies médullaires* (ou spina bifida). Ces malformations, d'étiologie multifactorielle, à la fois génétique et environnementale, sont particulièrement fréquentes (1/1 000 grossesses en France actuellement), bien que la prévalence diminue grâce à la prévention par l'acide folique. Leur pronostic est généralement sombre (handicap sévère), voire létal (en cas d'anencéphalie), mais il est fondamental de reconnaître les formes de bon pronostic (méningocèle sans atteinte médullaire) ainsi que celles de sévérité moyenne (myéloméningocèle sacrée peu étendue, etc.) qui peuvent faire l'objet d'une évaluation pronostique puis d'une prise en charge.

Épidémiologie et facteurs génétiques et environnementaux

L'épidémiologie reflète une physiopathologie complexe, combinant facteurs génétiques et environnementaux.

Particularités épidémiologiques des anomalies de fermeture du tube neural

La fréquence des AFTN connaît de fortes variations géographiques : aux États-Unis, il existe un gradient est-ouest avec une prévalence plus élevée sur la côte Est (2,5 à 3,5 pour 1 000 grossesses, y compris les interruptions de grossesse) et plus faible sur la côte Pacifique (0,2 à 0,03 pour 1 000 naissances vivantes) [1]. Ce phénomène serait lié aux variations ethniques, le risque malformatif augmentant chez les descendants des populations d'origine celte (en Grande-Bretagne, au Canada ou aux États-Unis), ainsi que dans les populations d'origine hispanique, à l'inverse des sujets de race noire ou d'origine asiatique [2]. Ces données suggèrent l'importance des phénomènes génétiques.

En Europe continentale, la fréquence se situe entre 0,6 et 1,3/1 000 [3]. De 1981 à l'an 2000, le Registre des malformations congénitales de Paris rapporte une prévalence des anencéphalies de 0,5/1 000 naissances (vivantes ou non), identique à celle des spina bifida. Durant cette période, dans ce même registre, et ne retenant que les naissances vivantes, la prévalence des anencéphalies passe de 0,6 à 0/10 000, et de 4,4 à 0,8/10 000 pour les spina bifida : cela s'explique par l'extension du diagnostic anténatal ces dernières années et le fort pourcentage d'interruptions médicales de grossesse dans ces indications [4]. Il est classique d'estimer la région Bretagne comme une zone de prévalence élevée en France (population celte), mais ces disparités semblent s'estomper au fil des décennies probablement du fait des brassages de population et de la prévention par l'apport en folates, puisque nous avons constaté dans deux départements bretons une prévalence de spina bifida de 0,5/1 000 naissances vivantes et interruptions de grossesse, identique à celle du registre de Paris [5].

Plusieurs auteurs ont noté l'influence de facteurs sociaux, les AFTN étant plus fréquentes dans les milieux défavorisés (par carence nutritionnelle ?) [1], et l'existence de variations saisonnières : à Puerto Rico, le taux de AFTN est plus élevé pour les grossesses conçues en été en comparaison de l'hiver [6]. Enfin, il existe un déséquilibre de sex-ratio, en particulier en cas d'anencéphalies, trois fois plus fréquentes en cas de fœtus féminin [7].

Enfin, on assiste à une régression des taux d'AFTN depuis le développement de la prévention par acide folique, par enrichissement des céréales ou par supplémentation individuelle en période périconceptionnelle, selon les pays : ce point est développé à la fin de ce chapitre.

Évidence de facteurs génétiques en cas d'anomalie de fermeture du tube neural

Des AFTN participent à certains syndromes géniques (syndromes de Meckel-Gruber, Walker-Warburg, Fraser, Waardenburg, acrocalleux, complexe OEIS – Omphalocèle-Extrophie vésicale-Imperforation anale-malformations Sacrées –, etc.) et sont associés à des aberrations chromosomiques dans 0,5 % des cas d'anencéphalie et environ 10 % des spina bifida [4]. Il s'agit surtout de trisomies 18 et 13. Les gènes de la région 13q33–34 impliqués dans

les délétions 13q peuvent être responsables d'AFTN, conduisant à rechercher des gènes candidats.

En l'absence d'anomalie du caryotype ou de syndrome génétique reconnu, le taux de malformations associées est variable selon les séries, fonction des moyens d'étude retenus (échographies, examen fœtopathologique, etc.) : il serait de 18 à 46 % en cas d'anencéphalies, supérieur à 80 % en cas d'encéphalocèle, et de 12 à 63 % pour les spina bifida [4]. À l'aide d'une étude fœtopathologique détaillée, nous avons noté l'association fréquente aux anomalies de la ligne médiane (fente labiale, hernie diaphragmatique, rein en fer à cheval, etc.) et la latéralisation (situs inversus, isomérisation pulmonaire, mésentère commun, etc.), ainsi que des anomalies des tissus dérivant des crêtes neurales (hypoplasie surrénalienne, communications interventriculaires membraneuses, etc.) [8].

En faveur de l'origine génétique de ces malformations, le risque de récurrence dans la famille en cas d'AFTN isolée est un argument fort : on connaît des familles où ces anomalies sont anormalement fréquentes. Le risque de récurrence est de l'ordre de 2 à 5 %, ce qui est cinquante fois plus élevé que dans la population générale, et semble doubler pour chaque nouveau cas d'AFTN dans la fratrie (6 % après deux enfants atteints, 12 % après trois enfants) [1]. Lorsqu'un des parents est porteur d'une AFTN, le risque pour la descendance est d'environ 2 à 5 %. Si la récurrence peut avoir lieu sous une même forme d'AFTN, dans 30 à 40 % des cas, elle se fait sous une forme différente, créant une hétérogénéité intrafamiliale [9]. Ces constatations permettent de regrouper ces malformations sous le terme d'AFTN, mais ces phénomènes restent mal expliqués sur le plan physiopathologique.

Chez la souris, plus de 80 mutations liées aux AFTN ont été identifiées, impliquant plus de 100 gènes directement (gènes *Macs*, *Pax3*, etc.) ou indirectement. L'expression de la plupart de ces mutations est influencée par un ensemble d'événements génétiques augmentant la susceptibilité d'action d'agents tératogènes. Ce point souligne le caractère multifactoriel des mécanismes à l'origine de ces malformations [9].

Plusieurs études ont montré que l'apport périconceptionnel d'acide folique diminue de 40 à 80 % la récurrence des AFTN (voir plus loin « Prévention des AFTN par l'apport d'acide folique »). Le mécanisme d'action n'est cependant pas bien compris. Les folates sont des cofacteurs d'enzymes intervenant dans la biosynthèse des ADN et ARN ainsi que dans les cycles de méthylation. De nombreux gènes interviennent sur le métabolisme des folates, dont ceux codant pour le récepteur membranaire de l'acide folique, la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) [10]. L'homozygotie pour un variant thermolabile (C677T) de MTHFR est le facteur de risque le plus net de survenue d'une AFTN. D'autres variants du gène de MTHFR (dont A1298C) ou des mutations intéressant d'autres gènes augmenteraient le risque d'AFTN lorsqu'ils sont combinés à l'allèle C677T [11]. Enfin, certaines femmes développent des auto-anticorps qui se déposent sur les récepteurs membranaires, en particulier au niveau du placenta, et perturbent la régulation du métabolisme des folates.

Facteurs environnementaux ou médicamenteux associés à la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural

De nombreuses causes exogènes ont été étudiées. L'âge maternel ou paternel n'intervient pas, ni, semble-t-il, la consommation de drogues, de tabac, de café ou d'alcool, encore que ces deux derniers points fassent l'objet d'une discussion [12]. L'hyperthermie (fièvre, utilisations extrêmes d'un sauna, etc.) pourrait être en cause mais il n'y a pas actuellement de conclusion définitive. À l'inverse, il est maintenant reconnu que le diabète maternel ou l'obésité maternelle augmentent le risque de survenue d'une AFTN : l'obésité multiplie le risque par 1,7 et par 3 en cas d'obésité morbide [13]. Les carences vitaminées, en particulier en folates, sont aussi en cause, en lien avec le niveau socio-économique.

La prise d'anticonvulsivants est nettement en cause. C'est particulièrement le cas de l'acide valproïque dont l'utilisation chez la femme enceinte est responsable de 2 à 3 % des spina bifida (l'anencéphalie est plus rare). Cet anticonvulsivant est également responsable d'autres malformations congénitales (malformations cardiaques, craniofaciales, squelettiques, etc.) et parfois d'un retard mental isolé [14]. Une dose journalière de 1 000 mg ou plus ou une polythérapie anticomitiale augmente ce risque tératogène. La carbamazépine, autre médicament anti-épileptique, peut être responsable d'AFTN comme toutes les substances intervenant sur la captation des folates : la fumonisine (antifongique) et le triméthoprime (antibiotique). Un anticoagulant, la warfarine, provoque une embryopathie associant une encéphalocèle à d'autres anomalies (agénésie du corps calleux, hypoplasie faciale, anomalies squelettiques, etc., et retard mental) (voir Chapitre 40, « Médicaments et grossesse »).

D'autres facteurs environnementaux sont soulignés : l'exposition paternelle à l'Agent orange chez les vétérans du Viêtnam, certains traitements de l'eau, l'exposition maternelle à certains produits d'entretien, les carences en zinc, etc. [9].

Dysraphies encéphaliques

Définitions et formes cliniques

Anencéphalie : c'est l'absence de voûte crânienne, avec dégénérescence du cerveau exposé au liquide amniotique, laissant place à un tissu conjonctivo-vasculaire à la base du crâne. Le tronc cérébral est généralement présent. Il s'y ajoute une dysmorphie faciale caractéristique, en « faciès de batracien », du fait d'une protrusion exagérée des globes oculaires. L'anomalie peut se prolonger par une non-fermeture du tube neural rachidien plus ou moins étendue (craniorachischisis ou anencéphalodysraphie). **L'iniencéphalie** en est une forme particulière, associant une agénésie de l'os occipital avec nécrose des lobes occipitaux et du cervelet, fusion des corps vertébraux cervicaux, rétroflexion fixée de la tête et rachischisis cervical.

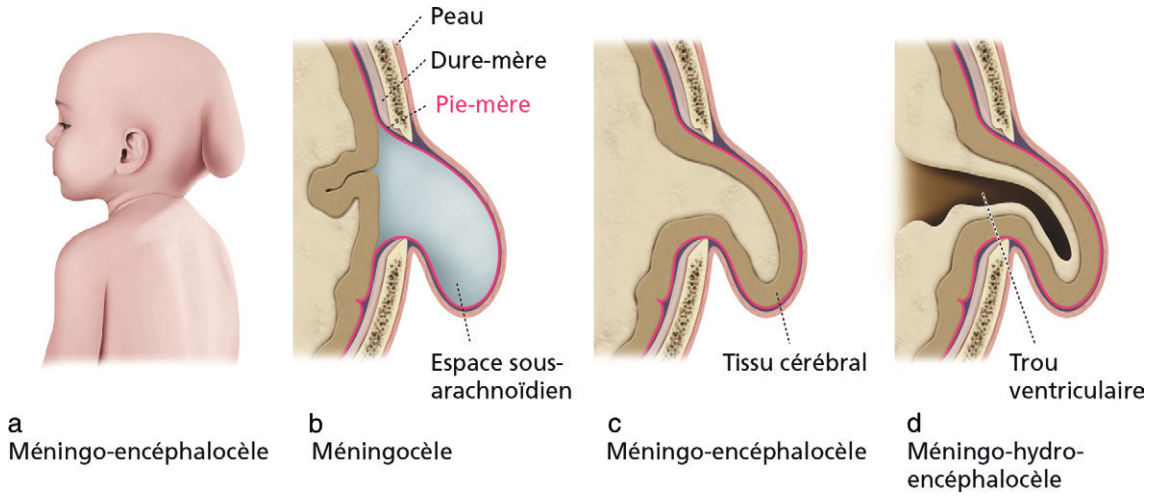


Fig. 12.1. – *Différents types de méningo-encéphalocèles.*

Exencéphalie : elle est le plus souvent considérée comme l'équivalent de l'anencéphalie, à un degré moindre (absence partielle de la voûte crânienne), ou à un stade évolutif antérieur (nécrose moins avancée du tissu cérébral).

Encéphalocèle (fig. 12.1) : il s'agit d'un défaut localisé d'ossification de la voûte crânienne avec hernie de méninges et de liquide céphalorachidien, avec ou sans tissu cérébral (faisant la distinction entre méningo-encéphalocèle et méningocèle pure), avec ou sans couverture cutanée (voir fig. 12.1). En cas de méningo-encéphalocèle, le volume de tissu cérébral hernié est très variable ; il s'y associe toujours des anomalies de développement cérébral (troubles de la gyration, de migration neuronale, agénésie commissurale variable). Lorsque les cavités ventriculaires sont entraînées dans la hernie, le terme de méningo-hydro-encéphalocèle est employé. Ces malformations surviennent le plus souvent en région occipitale (65 %), parfois en région fronto-ethmoïdale (25 %), plus rarement pariétale (10 %).

Diagnostic anténatal

Il est généralement fait lors de l'échographie de fin du 1er trimestre.

L'anencéphalie devrait être reconnue à ce terme par l'échographiste qui ne peut réaliser la coupe classique de mesure du diamètre biparietal en l'absence de voûte crânienne au-dessus des orbites (fig. 12.2) et du fait de la non-visualisation des plexus choroïdes en « ailes de papillon ». Dans le cas d'une exencéphalie, ces signes sont partiels. Dans le cas particulier de l'iniencéphalie, la tête est en déflexion permanente, se prolongeant par une ouverture rachidienne.

Le diagnostic d'une encéphalocèle est plus difficile au 1er trimestre, surtout si elle est de petite taille, et ne se fait alors qu'à l'échographie du 2e trimestre : on visualise une hernie liquidienne ou contenant du tissu cérébral échogène, s'extériorisant à travers un défect osseux le plus souvent occipital (fig. 12.3) ; il est alors important d'évaluer les lésions cérébrales associées.



Fig. 12.2. – *Anencéphalie (échographie à 11 SA).*

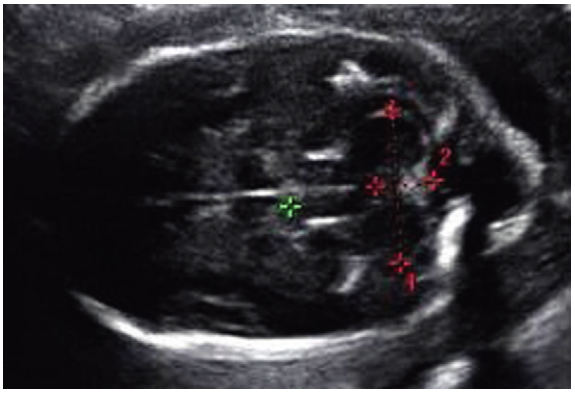


Fig. 12.3. – *Méningocèle occipitale (échographie à 22 SA).*

Dans tous ces cas, un contrôle du caryotype fœtal est recommandé, par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse selon le terme de diagnostic. Si la grossesse est poursuivie, il faut rechercher par l'échographie des malformations associées. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut, si nécessaire, préciser le pronostic en différenciant une méningocèle pure d'une méningo-encéphalocèle (présence de tissu cérébral hernié) et en recherchant des lésions cérébrales associées.

Pronostic

Il est souvent sombre et conduit fréquemment à une décision d'interruption médicale de grossesse (IMG).

Dans les cas d'anencéphalies/exencéphalies, le pronostic est très mauvais et les couples font pratiquement toujours une demande d'interruption de grossesse qui est évidemment acceptable. Plus rarement, un accompagnement postnatal de type soins palliatifs est envisagé à la demande du couple. Celui-ci doit être informé que lorsque la grossesse est poursuivie, il risque d'apparaître un hydramnios en raison de troubles de la déglutition. Le terme dépassé est fréquent, par possible immaturité du système hypothalamo-hypophysaire. Après la naissance, la survie est très limitée, de quelques minutes à quelques jours en général, bien que des cas de survie prolongée de plusieurs mois aient été décrits, lorsque l'alimentation est possible.

En cas d'encéphalocèle, le pronostic est variable. Il dépend essentiellement de son contenu (avec ou sans tissu cérébral), de son volume, de sa localisation, ainsi que des malformations associées, en particulier cérébrales. Nous avons vu que l'échographie peut être complétée par l'étude en IRM. Un avis neurochirurgical peut être utile, muni de ces examens. Si le pronostic semble défavorable, une IMG peut avoir lieu, et un examen fœtopathologique est recommandé. Si la grossesse est poursuivie, la voie d'accouchement sera discutée en fonction du volume de la lésion, et une intervention neurochirurgicale sera effectuée de façon plus ou moins précoce en fonction du caractère épidermisé ou non de l'encéphalocèle.

Dans toutes ces situations, il est important de délivrer un conseil génétique et de préconiser une prévention secondaire par une supplémentation adaptée en acide folique (voir plus loin).

Dysraphies médullaires ou spina bifida

Définitions

Au sens littéral, le terme spina bifida («épine bifide») désigne une absence de fusion des arcs vertébraux postérieurs. On en distingue plusieurs formes anatomiques (fig. 12.4).

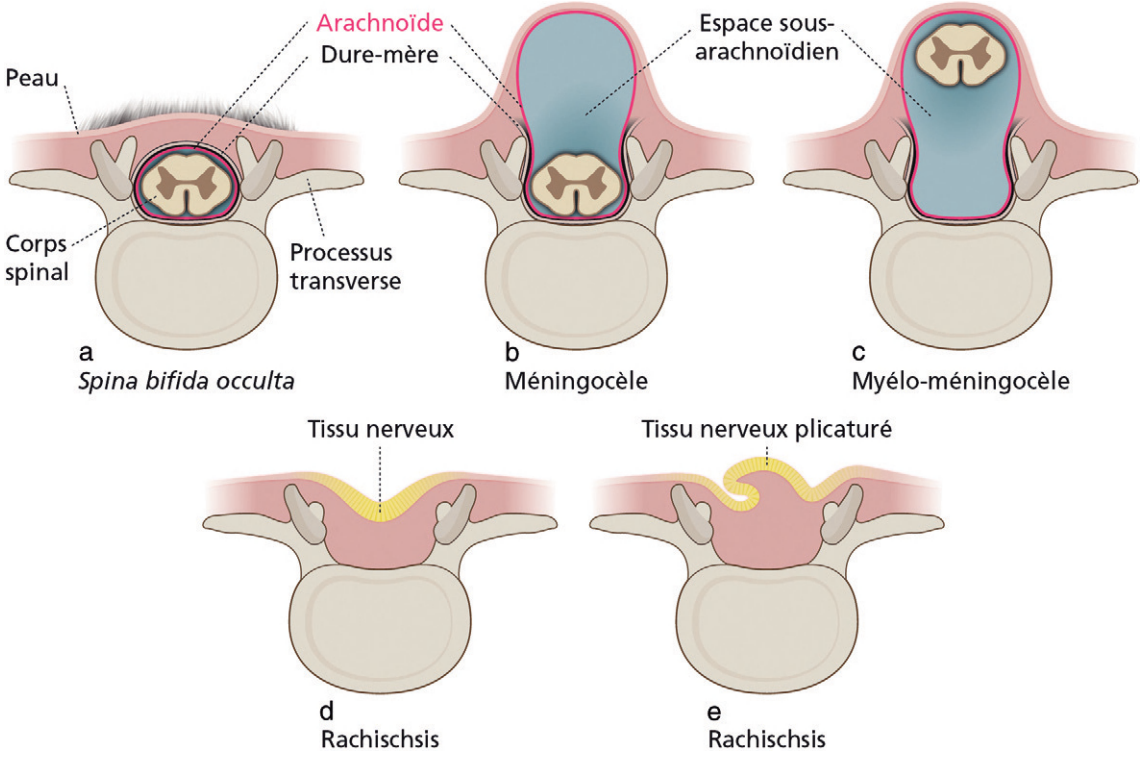


Fig. 12.4. – *Différents types de spina bifida.*

Spina bifida cystica : les structures méningées et nerveuses font saillie à travers l'ouverture des arcs vertébraux, formant une tuméfaction plus ou moins épidermisée. On parle de méningocèle s'il s'agit d'une simple poche d'arachnoïde contenant du liquide céphalorachidien (fig. 12.5), ou de myéloméningocèle (forme la plus fréquente) lorsque les structures nerveuses sont herniées dans la tuméfaction.

Spina bifida aperta (myéloschisis ou rachischisis) : il y a rupture des téguments ainsi que des méninges en regard de l'ouverture des arcs vertébraux ; la moelle présente un aspect de plaque neurale dont les bords sont en continuité avec le revêtement cutané (fig. 12.6).

Spina bifida occulta : il n'intéresse que l'arc vertébral postérieur ; les structures méningées et nerveuses sont à leur emplacement habituel et les téguments sont indemnes. L'anomalie siège le plus souvent en région lombosacrée, qui peut être marquée par une fossette, ou une touffe de poils. Elle est en général asymptomatique (les découvertes fortuites sont fréquentes), en tout cas sans retentissement cérébral.

Spina-lipome : située en région lombosacrée, il associe l'ouverture d'arcs vertébraux postérieurs et un lipome intra- et extrarachidien. Le revêtement cutané est intact, mais une tuméfaction peut bomber sous la peau en région lombosacrée. Des troubles neurologiques sont possibles, en lien avec les fibres nerveuses prises dans le lipome, et par répercussion de la fixation caudale de la moelle, mais sans retentissement cérébral.

N.B. : L'appartenance de ces deux derniers types de spina bifida à la catégorie des AFTN est en fait discutée : ils sont peut-être provoqués par un accident de neurulation secondaire, plus tardif. Dans la suite de ce chapitre, le terme de spina bifida est utilisé uniquement pour les formes cystica ou aperta.

Le spina bifida siège le plus souvent en région lombosacrée (90 %), parfois en région thoracique ou cervicale. Une malformation d'Arnold-Chiari de type II (ACII) est souvent associée aux spina bifida cystica et aperta (80 à 90 % des cas) : il s'agit de l'engagement du cervelet dans le trou occipital, avec allongement et déformation du tronc cérébral, rétrécissement de la lumière de l'aqueduc de Sylvius et obstruction des trous de Magendie et Luschka, responsables d'une hydrocéphalie triventriculaire. La malformation d'Arnold-Chiari serait due à la fuite de liquide céphalorachidien au niveau de la dysraphie, entraînant une baisse de pression dans le système ventriculaire. Il peut s'y associer des anomalies de la moelle épinière (hydromyélie, syringomyélie, diastématomyélie).

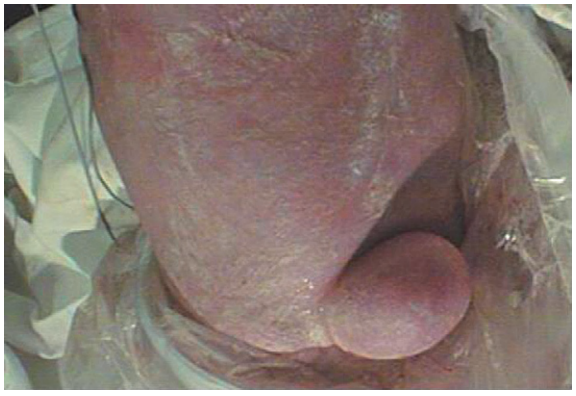


Fig. 12.5. – *Méningocèle lombaire épidermisée chez un nouveau-né à terme. La taille de la tuméfaction va doubler en quelques jours, conduisant à une chirurgie à J10. L'évolution est excellente à l'âge de 3 ans.*



Fig. 12.6. – *Rachischisis dorsal bas et lombaire [7].*

Dépistage anténatal

Échographie du 2e trimestre

Le diagnostic est fait le plus souvent lors de l'échographie morphologique de 22 semaines d'aménorrhée (SA), ou lors d'une échographie morphologique précoce indiquée par un taux d'alpha-fœtoprotéine sérique maternel élevé (voir plus loin). Ce sont généralement les signes indirects (au niveau cérébral) qui attirent l'attention et aident à faire le diagnostic, surtout pour les formes aperta plus discrètes. La coupe de mesure du diamètre biparietal permet de remarquer la déformation du crâne en « citron » (aplatissement des os frontaux lié à la basse pression

intracérébrale), et une dilatation des carrefours ventriculaires (>10 mm) (fig. 12.7). Puis sur la coupe de la fosse postérieure, le cervelet paraît déformé en « banane » et de petite taille, avec effacement de la grande citerne (<2 mm) (fig. 12.8). Les signes échographiques directs précisent ensuite la malformation causale, en balayant le rachis dans les trois plans de l'espace, et en analysant à la fois les vertèbres, le revêtement cutané et le contenu herniaire (fig. 12.9 et 12.10) :

- *signes osseux :* non-visualisation d'un ou plusieurs arcs vertébraux sur les coupes sagittales ; ouverture des arcs vertébraux postérieurs sur les coupes axiales ; renflement anormal du canal rachidien avec perte de parallélisme des lames transverses sur les coupes frontales. Il est possible de préciser le nombre de vertèbres lésées et leur niveau. Les repères utiles pour l'évaluation du niveau lésionnel sont la 12e vertèbre dorsale en regard de la dernière côte, et la 1re vertèbre sacrée en regard du sommet des ailes iliaques. Il peut s'associer une angulation anormale du rachis ;
- *revêtement cutané :* rupture de continuité (sur une coupe sagittale médiane ou des coupes transversales) et remplacement par une ligne plus ou moins irrégulière en cas de spina aperta, ou prolongement par le sac herniaire en cas de myéloméningocèle. L'aspect peut sembler normal ou présenter une simple déformation dans une forme épidermisée. Ces signes sont plus ou moins évidents à l'échographie ;
- *contenu herniaire :* en cas de méningocèle, il s'agit d'une hernie liquidienne bombant en arrière du rachis, bordée d'une fine ligne méningée échogène et dont le contenu est purement anéchogène ; une myéloméningocèle s'en distingue par la présence de fines lignes échogènes (correspondant aux fibres nerveuses) à l'intérieur du sac herniaire. Une masse intracanalaire échogène plus ou moins hétérogène associée serait évocatrice de spina-lipome. En cas de spina aperta, la moelle est simplement aplatie, plus ou moins irrégulière, sans tuméfaction en regard. Le niveau du cône terminal peut aussi être vérifié (il se situe normalement en regard de la deuxième vertèbre lombaire à partir de 20 SA) pour déceler une moelle attachée basse.

En cas de présentation du siège, l'utilisation d'une sonde endovaginale peut se révéler utile pour explorer l'extrémité inférieure du rachis. Enfin, l'échographie tridimensionnelle peut compléter l'étude du rachis fœtal : elle semble apporter une plus grande précision dans l'estimation du niveau et de l'étendue des spina bifida, avec une

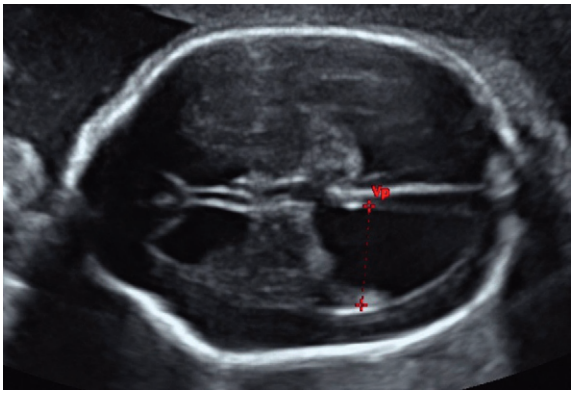


Fig. 12.7. – *Dilatation ventriculaire et de déformation du crâne en citron (échographie à 22 SA).*

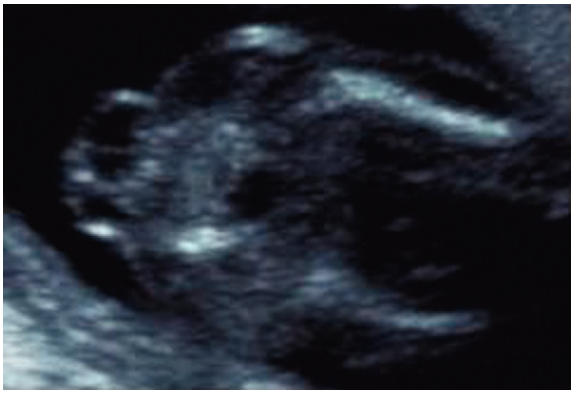


Fig. 12.9. – *Spina bifida cystica lombosacré en coupe transversale (échographie à 16 SA).*

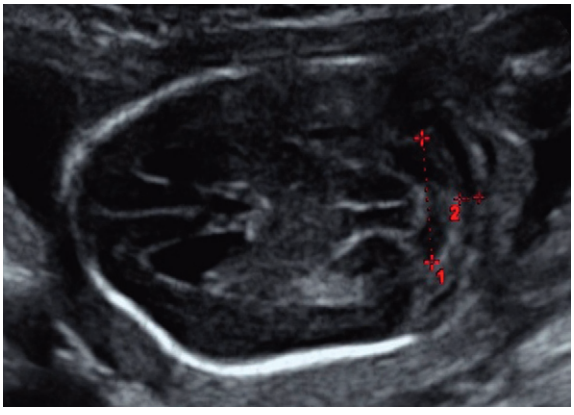


Fig. 12.8. – *Déformation du cervelet en « banane » et effacement de la grande citerne (échographie à 16 SA).*

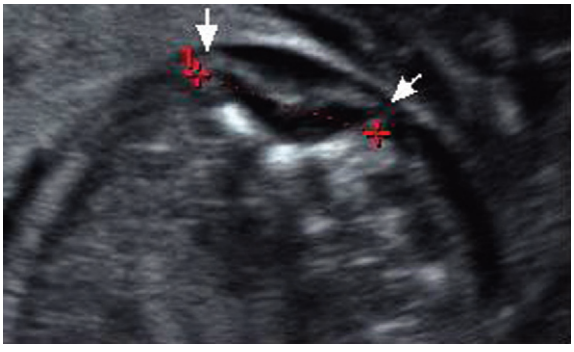


Fig. 12.10. – *Spina bifida aperta lombaire en coupe transversale (échographie à 22 SA).*

meilleure concordance postnatale [15, 16]. En mode squelette, on peut trouver des repères topographiques soit en se déplaçant dans les trois plans orthogonaux (fig. 12.11), soit en obtenant une reconstruction tridimensionnelle.

Des signes associés comme une malposition des pieds ou une faible mobilité des membres inférieurs peuvent être observés, sans qu'une bonne mobilité en période anténatale puisse être considérée comme un signe de bon pronostic. Enfin, devant un diagnostic de spina bifida, il est nécessaire de rechercher des malformations associées, en particulier des uropathies obstructives, des fentes et des cardiopathies conotroncales.

Le diagnostic échographique du spina bifida est parfois possible dès l'échographie du 1er trimestre devant une irrégularité de la partie caudale [17, 18] ; la visualisation du 4e ventricule cérébral, récemment décrite [19] et encore à évaluer, pourrait permettre la détection précoce d'une malformation d'Arnold-Chiari et aider au diagnostic de spina bifida.

Dépistage et diagnostic biochimiques

Ils ont un intérêt limité en regard de l'échographie.

En population générale, le dépistage des AFTN repose sur le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) sérique maternelle. L'AFP est une alpha-1-protéine d'un poids moléculaire proche de celui de l'albumine, protéine spécifiquement fœtale, synthétisée dans le foie fœtal et le sac vitellin : son rôle reste inconnu. L'AFP est présente dans les urines fœtales puis dans le liquide amniotique, puis rejoint le sang maternel par diffusion transplacentaire ou transamniotique. Les taux sériques maternels sont de l'ordre du nanogramme par litre avec un pic de concentration vers 32–36 SA. En cas d'AFTN, l'AFP diffuse vers le liquide amniotique puis dans le sérum maternel où les taux augmentent proportionnellement à l'importance de la lésion ouverte. L'augmentation de l'AFP est aussi constatée en cas d'ouverture abdominale antérieure (omphalocèle, laparoschisis), en cas de syndrome néphrotique fœtal, d'anasarque fœtal ou encore en cas de

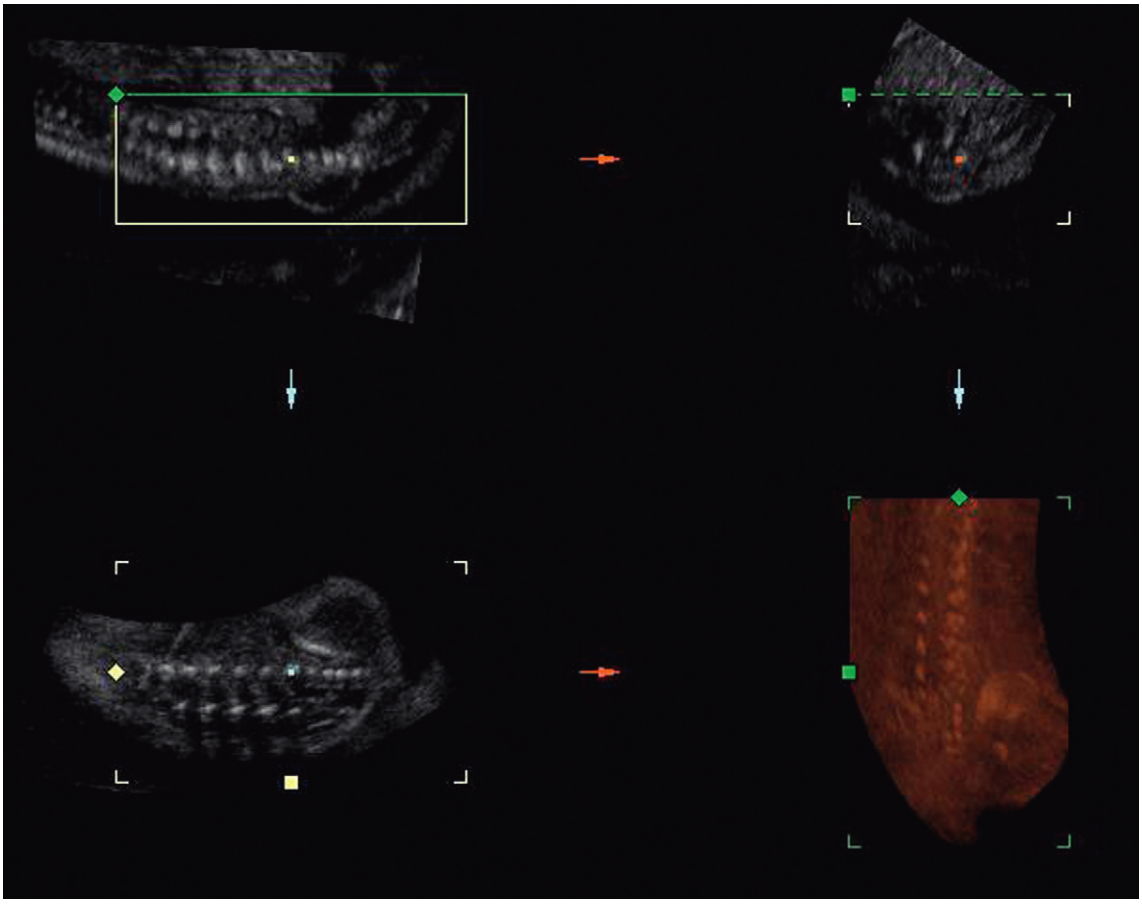


Fig. 12.11. – *Évaluation du niveau et de l'étendue d'un spina bifida cystica à 22 SA, grâce à l'échographie tridimensionnelle : trois plans orthogonaux passent au travers de la lésion et se recoupent au niveau du point positionné sur le corps vertébral le plus haut en regard de la lésion. Sur le plan sagittal, on comptabilise cinq vertèbres en regard de la myéloméningocèle ; sur le plan frontal, on repère la dernière côte qui correspond à la 12e vertèbre dorsale, ce qui permet d'identifier la vertèbre indiquée par le curseur comme étant la 5e vertèbre lombaire. Résultat : le spina bifida s'étend de L5 à S4.*

contamination du liquide amniotique par du sang fœtal (à la suite d'une amniocentèse traumatique par exemple). À l'inverse, quand l'AFTN est couverte par une peau saine (en cas de méningocèle), les concentrations restent normales. Le dosage sérique d'AFP est d'autant plus utilisé qu'il participe aux marqueurs sériques maternels du 2e trimestre dans le cadre du calcul de risque des aneuploïdies : la baisse d'AFP augmente le risque de trisomie 21. Le terme optimal d'étude de l'AFP sérique se situe entre 15 et 18 SA. La concentration est convertie en multiples de la médiane (MoM), la médiane du laboratoire étant déterminée pour chaque âge gestationnel. Il est indispensable de connaître précisément le terme de la grossesse pour permettre une interprétation. En France, le seuil de positivité du test pour le dépistage des AFTN a été déterminé pour des valeurs supérieures ou égales à 2,5 MoM, permettant de détecter plus de 95 % des anencéphalies et de 65 à 80 % des spina bifida ouverts avec un faible taux de faux positifs (1 à 3 %) [20]. Ce seuil peut être apprécié différemment selon les pays en fonction de la population et de moyens mis en œuvre [21]. Lorsque ce dépistage est positif, une échographie morphologique ciblée est conseillée, sans attendre l'examen de 22 SA. L'utilisation des marqueurs sériques maternels du premier trimestre, telle qu'elle doit se faire actuellement, peut conduire à prescrire secondairement l'AFP sérique maternelle à 15 SA chez des femmes à risque. Cependant, il a été déjà largement démontré que l'échographie peut remplacer le dosage sérique maternel d'AFP pour le dépistage d'AFTN [22, 23]. L'étude biochimique du liquide amniotique n'a pas d'indications dans le cadre du dépistage, mais peut éventuellement être utile pour affiner un diagnostic échographique. Si le dosage amniotique d'AFP n'a pas d'intérêt, l'électrophorèse des cholinestérases peut être intéressante. Les cholinestérases sont un groupe d'enzymes incluant la butyrylcholinestérase, présente dans le sérum et le liquide amniotique, et l'acétylcholinestérase qui est spécifique du tissu neural et normalement absente du liquide amniotique. L'électrophorèse permet de distinguer l'acétylcholinestérase, qui migre rapidement, de la butyrylcholinestérase, qui migre lentement. En cas de spina bifida non épidermisé (cystica ou aperta), l'électrophorèse montre deux bandes de migration signifiant la présence d'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique. En cas de spina bifida épidermisé (par exemple méningocèle épidermisée), l'électrophorèse ne présente qu'une bande. Les faux positifs sont considérés comme très rares, en règle dus à des artéfacts techniques. Cet examen peut être un complément diagnostique à l'échographie et demandé en cas d'amniocentèse.

Bilan anténatal

Il comprend un contrôle du caryotype fœtal par amniocentèse et la recherche de malformations associées par un échographiste de référence. L'IRM peut être proposée pour vérifier le contenu liquidien pur d'une méningocèle, préciser le caractère épidermisé ou non d'une dysraphie [24], rechercher des anomalies associées de la moelle (syringomyélie, ou moelle attachée basse par exemple), ou encore compléter l'étude du cerveau fœtal.

Pronostic

Il est souvent sévère, rarement précis.

À la naissance, le nouveau-né risque de présenter une malformation d'Arnold-Chiari symptomatique, qui peut mettre en jeu le pronostic vital durant les premiers jours de vie (compression du tronc cérébral responsable d'une défaillance respiratoire), ou une hypertension intracrânienne. Dans ces cas, une intervention neurochirurgicale rapide s'impose (décompression du tronc cérébral, dérivation ventriculo-péritonéale). Il existe aussi un risque infectieux lorsque le spina bifida n'est pas épidermisé (accueil du nouveau-né dans un sac stérile).

À moyen et long termes, les principales complications sont les suivantes :

- une *hydrocéphalie* de degré variable, dont l'impact sur le développement cognitif est influencé par les complications des dérivations (obstruction et infections, imposant une révision des shunts). La majorité des patients a une intelligence dans les limites de la normale [1], mais présente des difficultés d'apprentissage et de concentration ;
- une *altération motrice et sensitive des membres inférieurs*, dont la sévérité dépend du niveau lésionnel. Le plus souvent, la marche est possible pour les lésions sacrées, possible avec aide pour la moitié des lésions lombaires moyennes (L4, L5), impossible pour les lésions lombaires hautes [1]. Les capacités ambulatoires sont par ailleurs altérées par les problèmes orthopédiques associés qui s'aggravent au fil des années (malposition des pieds, dysplasie de hanche, déformation rachidienne) ;
- une *altération des fonctions sphinctériennes* : il s'agit de troubles urinaires (troubles urodynamiques, incontinence urinaire) et de la continence anale. Divers traitements peuvent être proposés pour obtenir une continence « sociale » et préserver la fonction rénale : cathétérisation intermittente, anticholinergiques, traitement chirurgical (sphincters artificiels, entérocystoplasties, dérivations), traitement des fréquentes infections urinaires. La gestion de la continence anale fait appel aux laxatifs, aux lavements et parfois à des interventions chirurgicales de type Malone ;
- des *troubles de la sexualité et fertilité*. Au déficit sensitif s'ajoutent chez l'homme des troubles de l'érection et de l'éjaculation. La fertilité est conservée mais limitée chez l'homme par ces problèmes sexuels. Chez la femme, les grossesses ne sont pas complètement sans risque (pyélonéphrites, obstruction des dérivations urinaires ou cérébrales) mais peuvent être envisagées dans le cadre d'un suivi multidisciplinaire ;
- une fréquente allergie au latex.

Prise en charge

La prise en charge va de l'interruption médicale de grossesse à la préparation de l'accueil du nouveau-né.

Étant donné la variabilité pronostique des différentes formes, le travail d'information des parents prend ici toute son importance. L'équipe, avec l'aide d'un neuropédiatre ou d'un neurochirurgien, expose au couple le diagnostic, le pronostic et les possibilités de prise en charge postnatale de leur fœtus. Une IMG est le plus souvent demandée par le couple et médicalement acceptable : l'examen fœtopathologique est recommandé pour affiner le diagnostic (recherche d'un syndrome malformatif) et aider le conseil génétique ultérieur. L'exemple du syndrome de Meckel-Gruber est parlant puisqu'il s'agit d'un syndrome génique de transmission autosomique récessive : le risque de récurrence est alors de 25 %.

Si la grossesse est poursuivie, l'accouchement est organisé en maternité de niveau III. La voie d'accouchement est discutée : une extraction par césarienne avant travail pourrait être moins traumatique sur la lésion et permettre une meilleure évolution motrice ; elle est certainement indiquée en cas de lésion volumineuse ou de présentation en siège [25, 26]. En raison du risque infectieux, il est important de protéger une lésion non épidermisée en installant le nouveau-né dans un sac stérile puis de le confier au neurochirurgien en vue d'une fermeture cutanée chirurgicale. L'hydrocéphalie, si elle est importante, peut nécessiter rapidement une dérivation, et une malformation d'Arnold-Chiari symptomatique, une décompression chirurgicale. Ces interventions doivent être limitées au strict nécessaire, en particulier les dérivations ventriculo-péritonéales, d'autant que la dilatation ventriculaire peut légèrement régresser dans les semaines qui suivent.

La chirurgie fœtale du spina bifida est encore en cours d'évaluation aux États-Unis. Par une fermeture cutanée précoce de la lésion, son objectif initial est de protéger la moelle et ses racines de l'effet délétère du liquide amniotique environnant [27]. Le bénéfice inattendu de cette chirurgie est la régression de la malformation d'Arnold-Chiari et des dilatations ventriculaires, avec une diminution du recours à une dérivation ventriculo-péritonéale à la naissance [28, 29]. Une réduction du déficit moteur des membres inférieurs est observée pour une partie des enfants opérés en période prénatale [28, 30]. Le principal risque de cette chirurgie *in utero* reste le taux élevé de prématurité, raison pour laquelle les techniques endoscopiques sont en développement.

Que la grossesse soit poursuivie ou non, il est important de délivrer un conseil génétique et de préconiser une prévention secondaire par supplémentation adaptée en acide folique.

Prévention des anomalies de fermeture du tube neural par l'apport d'acide folique

La prévention des AFTN par l'apport périconceptionnel d'acide folique doit être proposée à l'ensemble des femmes envisageant une grossesse.

Bien que l'on ne connaisse pas le mécanisme exact de cette prévention, il y a des arguments nets en faveur d'un apport préconceptionnel d'acide folique. Une régression des taux d'AFTN a été constatée depuis le développement de cette prévention, selon les pays soit par enrichissement des céréales en acide folique, soit par supplémentation individuelle. Au Canada, les taux de spina bifida, d'anencéphalies et d'encéphalocèles ont chuté respectivement de 53, 38 et 31 % [31] ; des observations similaires ont été faites en Australie [32], aux États-Unis [33], au Royaume-Uni et en Irlande [34]. Une méta-analyse démontre que la prise préconceptionnelle de multivitamines (dont l'acide folique) a un effet protecteur significatif vis-à-vis des AFTN avec un odds-ratio de 0,67 (IC 95 % : 0,58–0,77) dans les études cas-contrôles et de 0,52 (IC 95 % : 0,39–0,69) dans les études contrôlées randomisées [35]. Toutes ces études constatent que la prévention serait plus efficace pour les spina bifida que pour les autres formes d'AFTN [36]. Dernier point, cette supplémentation n'a aucun effet nocif connu. Restait à préciser qui doit bénéficier de cet apport en folates sachant qu'environ une grossesse sur mille est affectée. En fait, la majorité des cas constatés ne présentent pas de facteur de risque identifié (antécédent, prise médicamenteuse, etc.).

En France, selon les directives de la Direction générale de la santé, publiées en août 2000 [37], la prévention est préconisée comme suit :

- insister auprès de femmes en âge de procréer sur la nécessité de consommer des aliments riches en folates : légumes verts, légumes secs, agrumes, etc. ;
- pour les femmes à risque élevé (antécédent de grossesse avec AFTN, femmes obèses ou ayant un diabète, femmes traitées par acide valproïque ou carbamazépine, mutation du gène de MTHFR) : apport d'acide folique à la dose de 5 mg/j dès qu'elles envisagent une grossesse et au moins 4 semaines avant et 8 semaines après la conception ;
- pour toutes les femmes ayant un projet de grossesse et sans antécédent particulier : apport d'acide folique à la dose de 0,4 mg/j, en débutant 4 semaines avant et 8 semaines après la conception.

Il faut noter que, bien que n'ayant pas démontré l'intérêt de cette prévention en cas de prise d'acide valproïque, la recommandation s'applique à la dose de 5 mg/j d'acide folique, une étude ayant montré une diminution des fausses couches spontanées. Il faut ajouter que les femmes traitées par acide valproïque doivent avoir une contraception et être informées de la nécessité de consulter leur médecin avant de prévoir une grossesse afin d'envisager le remplacement du médicament. Cela est possible chez la plupart des femmes épileptiques, ou lorsque que les patientes prennent ce médicament pour une autre indication (troubles bipolaires, etc.). S'il n'y a pas d'alternative à ce traitement, la grossesse doit être considérée comme à risque et doit bénéficier du suivi approprié, en utilisant la dose la plus faible possible d'acide valproïque, en trois prises par jour pour réduire les fluctuations des concentrations sériques.

RÉFÉRENCES

[1] Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. Curr Probl Pediatr 2000; 30 : 313–32.

[2] Shurtleff DB. Epidemiology of neural tube defects and folic acid. Cerebrospinal Fluid Res 2004; 1 : 5.

[3] The EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 16 regions of Europe, 1980–1983. Int J Epidemiol 1987; 16 : 246–51.

[4] De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, et al. Prévalence et diagnostic prénatal des malformations en population parisienne. Vingt ans de surveillance par le Registre des malformations congénitales de Paris. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005; 34 : 8–16.

[5] Rouget F, Bayat S, Dupuy RP, et al. Rapport à l'Institut de veille sanitaire. Étude de faisabilité d'un «Registre des malformations congénitales en région Bretagne» par la mise en œuvre d'un suivi épidémiologique des malformations congénitales suivantes : hernie diaphragmatique, spina bifida, malformations cardiaques, hypospadias et épispadias. Rapport non publié; novembre 2009.

[6] De la Vega A, López-Cepero R. Seasonal variations in the incidence of some congenital anomalies in Puerto Rico based on the timing of conception. P R Health Sci J 2009; 28 : 121–5. (Erratum : P R Health Sci J 2009; 28 : 282.)

[7] Langman J, Sadler TW. Embryologie médicale. Éditions Pradel; 2007.

[8] Cabaret AS, Loget P, Loeuillet L, et al. Embryology of neural tube defects : information provided by associated malformations. Prenat Diagn 2007; 27 : 738–42.

[9] Detrait ER, George TM, Etchevers HC, et al. Human neural tube defects : developmental biology, epidemiology, and genetics. Neurotoxicol Teratol 2005; 27 : 515–24.

[10] Bassuk AG, Kibar Z. Genetic basis of neural tube defects. Semin Pediatr Neurol 2009; 16 : 101–10.

[11] Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects a minireview. Birth Defects Res (Part A) 2009; 85 : 274–84.

[12] Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. Birth Defects Res (Part A) 2009; 85 : 879–89.

[13] Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects : a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2008; 198 : 611–9.

[14] Ornoy A. Valproic acid in pregnancy : how much are we endangering the embryo and the fetus? Reprod Toxicol 2009; 28 : 1–10.

[15] Johnson DD, Pretorius DH, Riccabona M, et al. Three dimensional ultrasound of the fetal spine. Obstet Gynecol 1997; 89 : 434–8.

[16] Lee W, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. A diagnostic approach for the evaluation of spina bifida by three-dimensional ultrasonography. J Ultrasound Med 2002; 21 : 619–26.

[17] Bernard JP, Suarez B, Rambaud C, et al. Prenatal diagnosis of neural tube defect before 12 weeks' gestation : direct and indirect ultrasonographic semeiology. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10 : 406–9.

[18] Blaas HG, Eik-Nes SH, Isaksen CV. The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two- and three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16 : 25–9.

[19] Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency : towards the early detection of spina bifida. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35 : 133–8.

[20] Muller F. Prenatal biochemical screening for neural tube defects. Childs Nerv Syst 2003; 19 : 433–5.

[21] Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. Prenat Diagn 2009; 29 : 402–11.

[22] Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-foetoprotein for neural tube defect screening. Obstet Gynecol 2005; 106 : 747–52.

[23] Kooper AJA, De Bruijn D, Van Ravenwaail-Arts CMA, et al. Fetal anomaly scan potentially will replace routine AF-AFP assays for the detection of neural tube defects. Prenat Diagn 2007; 27 : 29–33.

[24] Oya N, Suzuki Y, Tanemura M, et al. Detection of skin over cysts with spina bifida may be useful not only for preventing neurological damage during labor but also for predicting fetal prognosis. Fetal Diagn Ther 2000; 15 : 156–9.

[25] Anteby EY, Yagel S. Route of delivery of fetuses with structural anomalies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 106 : 5–9.

[26] Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, et al. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with myelomeningocele diagnosed antenatally. N Engl J Med 1991; 324 : 662–6.

[27] Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. Lancet 1998; 352 : 1675–6.

[28] Coleman BG, Adzick NS, Crombleholme TM, et al. Fetal therapy : state of the art. J Ultrasound Med 2002; 21 : 1257–88.

[29] Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. JAMA 1999; 282 : 1819–25.

[30] Danzer E, Gerdes M, Bebbington MW, et al. Lower extremity neuromotor function and short-term ambulatory potential following in utero myelomeningocele surgery. Fetal Diagn Ther 2009; 25 : 47–53.

RÉFÉRENCES

[31] De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med 2007 ; 357 : 135–42.

[32] Bower C, D'Antoine H, Stanley FJ. Neural tube defects in Australia : trends in encephaloceles and other neural tube defects before and after promotion of folic acid supplementation and voluntary food fortification. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009 ; 85 : 269–73.

[33] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995–1996 and 1999–2000. Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53 : 362–5.

[34] Busby A, Abramsky L, Dolk H, et al. Preventing neural tube defects in Europe : a missed opportunity. Reprod Toxicol 2005 ; 20 : 393–402. (Erratum : Reprod Toxicol 2006 ; 21 : 116).

[35] US Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects : US Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 626–31.

[36] De Wals P, Van Allen MI, Lowry RB, et al. Impact of folic acid food fortification on the birth prevalence of lipomyelomeningocele in Canada. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2008 ; 82 : 106–9.

[37] Direction générale de la santé. Recommandations pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. Communiqué août ; www.sante.gouv.fr. 2000.

CHAPITRE

13

Dysostoses crâniennes et rachidiennes

D. Bonneau

Craniosténoses

Définition

Les craniosténoses sont la conséquence de la fermeture prématurée d'au moins une des sutures crâniennes (fig. 13.1). La croissance très importante du cerveau au cours de la gestation et de la première année de vie va entraîner des déformations de la boîte crânienne qui dépendront des sutures fusionnées (tableau 13.1).

Il s'agit d'un groupe très hétérogène de malformations où l'on distingue : (*i*) des craniosténoses syndromiques dans lesquelles les anomalies crâniennes sont associées à d'autres malformations et (*ii*) des craniosténoses isolées ou non syndromiques.

Épidémiologie

Les craniosténoses isolées ont une incidence variant entre 1/2 000 et 1/5 000 [1, 2], alors que les craniosténoses syndromiques sont beaucoup plus rares avec une incidence variant entre 1/25 000 et 1/100 000. Ces dernières sont cependant plus souvent diagnostiquées en prénatal en raison des malformations associées [3].

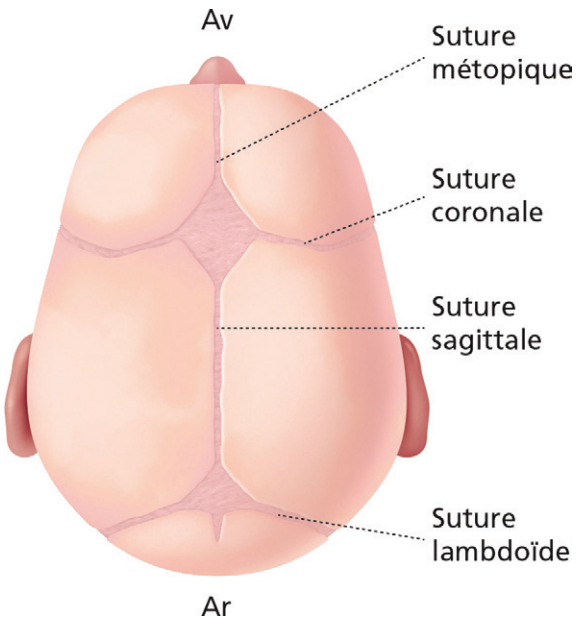


Fig. 13.1. – *Représentation des sutures crâniennes.*

Mode de transmission et génétique

Craniosténoses isolées

Elles surviennent le plus souvent de façon sporadique avec un risque de récurrence faible. Dans certains cas, cependant, des transmissions autosomiques dominantes ou plus rarement autosomiques récessives peuvent être observées [1, 2].

Craniosténoses syndromiques

Plus de 150 syndromes comportant une craniosténose comme signe majeur ont été décrits [4, 5].

Environ 30 % des craniosténoses syndromiques se transmettent sur le mode autosomique dominant [6]. Des mutations dans sept gènes (FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, EFNB1, MSX2 et RAB23) sont associées de façon non équivoque avec ces formes mendéliennes des craniosténoses syndromiques.

Environ 10 % des craniosténoses syndromiques sont expliquées par des anomalies chromosomiques visibles avec des techniques habituelles de cytogénétique [4] ; ce chiffre peut être porté à 22 % en utilisant des techniques moléculaires de cytogénétique (CGH-array) [7].

Craniosténoses tératogènes

Des craniosténoses ont été observées lors de la prise maternelle d'aminoptérine, de méthotrexate, d'hydantoïne, d'acide rétinoïque et d'acide valproïque [8, 9]. Elles peuvent également être la conséquence de contraintes fœtales *in utero*.

Diagnostic prénatal

Craniosténoses isolées

Le diagnostic prénatal d'une forme isolée de craniosténose est facilité par l'utilisation de l'échographie tridimensionnelle [10]. Il peut être fait sur la modification de la forme du crâne sur la coupe axiale (2D), la perte de l'aspect anéchogène des sutures fusionnées et sur l'élargissement des sutures perpendiculaires à ces dernières [10]. En pratique, ce diagnostic est surtout possible dans les situations à haut risque de récidive familiale [11].

TABLEAU 13-1

Différents types de craniosténoses en fonction des sutures crâniennes fusionnées.

Sutures fusionnées	*Type de déformation du crâne*	*Types de craniosténose*
Sagittale	Scaphocéphalie	Craniosténose isolée sporadique Craniosténose isolée AD
Coronale ou lambdoïde	Plagiocéphalie	Craniosténose isolée sporadique
Métopique	Trigonocéphalie	Craniosténose isolée sporadique Délétion 9p Délétion 11q
Coronale bilatérale	Brachycéphalie	Craniosténose isolée sporadique Craniosténose isolée AD Craniosténoses syndromiques AD
Sutures multiples	Crâne en trèfle	Craniosténoses syndromiques AD

AD : autosomique dominant.

Craniosténoses syndromiques

Les craniosténoses syndromiques sont plus fréquemment diagnostiquées en prénatal que les formes isolées en raison de la présence des signes associés ou lors de la surveillance attentive des fœtus dans les situations à haut risque de récidive [11]. Le diagnostic évoqué à l'échographie peut être quelquefois confirmé par la biologie moléculaire si la mutation causale a été identifiée au préalable dans la famille ou s'il existe des mutations récurrentes faciles à rechercher, comme pour le syndrome d'Apert.

Les signes détectables en prénatal pour les principales craniosténoses syndromiques sont décrits ci-après.

- Maladie de Crouzon :
  - brachycéphalie par suture prématurée des sutures coronales ;
  - crâne en trèfle possible ;
  - hypertélorisme et exophtalmie ;
  - hypoplasie de l'étage moyen de la face ;
  - micrognathie et hypoplasie mandibulaire possible ;
  - pas d'anomalie des membres ;
  - formes familiales fréquentes ;
  - bon pronostic ;
  - transmission autosomique dominante ;
  - mutations dans le gène FGFR2.
- Syndrome d'Apert :
  - brachycéphalie par fusion des sutures coronales ;
  - crâne en trèfle dans 4 % des cas ;
  - hypoplasie de l'étage moyen avec nez court, face plate ;
  - ventriculomégalie et association avec une agénésie du corps calleux possibles ;
  - anomalies constantes des extrémités : syndactylies des doigts et des orteils qui peuvent être totales (mains en moufle) ou partielles affectant les 2e, 3e et 4e doigts ;
  - cas isolés dans les familles (néomutation) ;
  - plus de 98 % des cas sont porteurs de l'une des deux mutations récurrentes (Ser252Trp et Pro253Arg) dans le gène FGFR2 ;
  - mauvais pronostic en raison du retard mental souvent associé [12].
- Syndrome de Pfeiffer :
  - brachycéphalie et acrocéphalie dues à une fusion des sutures coronales et quelquefois des sutures sagittales ;
  - hypertélorisme ;
  - hypoplasie nasale ;
  - pouces larges ;
  - gros orteils larges et déviés en varus ;
  - syndactylies membraneuses aux mains et aux pieds ;
  - transmission autosomique dominante ;
  - mutations dans les gènes FGFR1 et surtout FGFR2.
- Syndrome de Carpenter :
  - brachycéphalie et acrocéphalie dues à une fusion des sutures coronales, sagittales et/ou lambdoïdes ;
  - racine du nez hypoplasique et micrognathie ;
  - polydactylie pré-axiale au niveau des pieds avec déformation en varus ;
  - clinodactylie et syndactylie au niveau des mains et des pieds ;
  - cardiopathie congénitale (33 %) ;
  - mauvais pronostic en raison du retard mental souvent associé ;
  - transmission autosomique récessive ;
  - mutations dans le gène RAB23.

Anomalies rachidiennes

Hémivertèbres

Définition

Malformation congénitale du rachis due à l'absence de développement de la moitié d'un ou de plusieurs corps vertébraux [13].

Épidémiologie et mode de transmission

- Prévalence : 5 à 10 pour 10 000 naissances.
- Les hémivertèbres isolées surviennent de façon sporadique avec un risque de récidive faible.

- Les modes de transmission des formes associées à d'autres malformations varient en fonction de l'étiologie.

Anomalies associées [13–15]

- Anomalies musculosquelettiques variables incluant les malformations costales, médullaires ou des membres.
- Rechercher également des malformations cardiaques, rénales, encéphaliques et gastro-intestinales.
- Elles peuvent également s'intégrer dans un syndrome connu (voir plus loin).

Syndromes avec anomalies vertébrales détectables en prénatal

- Diabète maternel.
- Malfermeture du tube neural.
- Association VACTERL [16, 17] :
  - anomalies **V**ertébrales (60 %) ;
  - imperforation **A**nale (60 %) ;
  - **C**ardiopathie congénitale (60 %) ;
  - fistule **T**rachéo-**Œ**sophagienne (85 %) ;
  - anomalies **R**énales (60 %) ;
  - anomalies radiales des membres (***L**imbs*) (65 %) ;
  - le plus souvent sporadique avec un risque de récurrence faible ;
  - si une hydrocéphalie est associée [18, 19], le mode de transmission peut être autosomique récessif ou récessif lié à l'X.
- Dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (syndrome de Goldenhar) [20] :
  - anomalies faciales en général unilatérales : microsomie hémifaciale, fente labiale unilatérale, fente palatine ;
  - anomalies oculaires : kyste dermoïde épibulbaire, microphtalmie, anophtalmie ;
  - anomalies vertébrales : hemivertèbres cervicales parfois thoraciques ;
  - anomalies des oreilles : microtie, anotie, tubercules prétragiens ;
  - anomalies viscérales : cœur (30 %), rein (30 %).
- MURCS (***MU**lerian duct aplasia, **R**enal aplasia, **C**ervicothoracic **S**omite dysplasia*) :
  - anomalies vertébrales cervicothoraciques ;
  - agénésie ou hypoplasie rénale ;
  - utérus absent ou hypoplasique.
- Complexe OEIS :
  - **O**mphalocèle ;
  - **E**xtrophie vésicale ;
  - **I**mperforation anale ;
  - anomalies vertébrales (***S**pinal*).
- Diastématomyélie : fente longitudinale de la moelle épinière qui est séparée en deux hémimoelle.
- Dysplasie spondylocostale (Jarcho-Levin) [21] :
  - retard majeur de croissance *in utero* ;
  - thorax très court ;
  - thorax en forme de crabe en raison de la fusion postérieure et l'étalement antérieur des côtes ;
  - anomalies multiples de la segmentation vertébrale.

RÉFÉRENCES

[1] Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellié C, et al. Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. Am J Med Genet 1995 ; 55 : 500–4.

[2] Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellié C, et al. Genetic study of scaphocephaly. Am J Med Genet 1996 ; 62 : 282–5.

[3] Craniosynostosis. In : Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME, editors. Fetology, diagnosis and management of the fetal patient. New York : McGraw-Hill ; 2000. p. 87–95.

[4] Passos-Bueno MR, Serti Eacute AE, Jehee FS, et al. Genetics of craniosynostosis : genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations. Front Oral Biol 2008 ; 12 : 107–43.

[5] Hennekam R, Krantz I, Allanson J. Syndromes with craniosynostosis : general aspects and well-known syndromes. In : Gorlin's syndromes of the head and the neck. 5th ed. Oxford University Press ; 2010.

[6] Wilkie AO, Bochukova EG, Hansen RM, et al. Clinical dividends from the molecular genetic diagnosis of craniosynostosis. Am J Med Genet A 2006 ; 140 : 2631–9.

[7] Jehee FS, Krepischi-Santos AC, Rocha KM, et al. High frequency of submicroscopic chromosomal imbalances in patients with syndromic craniosynostosis detected by a combined approach of microsatellite segregation analysis, multiplex ligation-dependent probe amplification and array-based comparative genome hybridisation. J Med Genet 2008 ; 45 : 447–50.

[8] Chabrolle JP, Bensouda B, Bruel H, et al. Metopic craniosynostosis, probable effect of intrauterine exposure to maternal valproate treatment. Arch Pediatr 2001 ; 8 : 1333–6.

[9] Craniosynostosis. In : Sanders RC, Blackmon L, Allen Hugge W, Spevak P, Wuefsberg A, editors. Structural fetal abnormalities. 2nd ed Saint-Louis : Mosby ; 2002. p. 30–3.

[10] Bernard JP, Levaillant JM. Diagnostic prénatal des craniosténoses. Neurochirurgie 2006 ; 52 : 246–58.

[11] Delahaye S, Bernard JP, Rénier D, Ville Y. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 21 : 347–53.

[12] Renier D, Arnaud E, Cinalli G, et al. Pronostic mental du syndrome d'Apert. Arch Pediatr 1996 ; 3 : 752–60.

[13] Goldstein I, Makhoul IR, Weissman A, Drugan A. Hemivertebra : prenatal diagnosis, incidence and characteristics. Fetal Diagn Ther 2005 ; 20 : 121–6.

RÉFÉRENCES

[14] Weisz B, Achiron R, Schindler A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of hemivertebra. J Ultrasound Med 2004; 23 : 853–7.

[15] Wax JR, Watson WJ, Miller RC, et al. Prenatal sonographic diagnosis of hemivertebrae : associations and outcomes. J Ultrasound Med 2008; 27 : 1023–7.

[16] Miller OF, Kolon TF. Prenatal diagnosis of VACTERL association. J Urol 2001; 166 : 2389–91.

[17] VACTERL Association. In : Sanders RC, Blackmon L, Allen Hugge W, Spevak P, Wuefsberg A, editors. Structural fetal abnormalities. 2nd ed. Saint-Louis : Mosby; 2002. p. 333–4.

[18] Briard ML, Le Merrer M, Plauchu H, et al. Association VACTERL et hydrocéphalie : une nouvelle entité familiale. Ann Genet 1984; 27 : 220–3.

[19] Herman TE, Siegel MJ. VACTERL-H syndrome. J Perinatol 2002; 22 : 496–8.

[20] Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, et al. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants : phentypic characteristics of 294 patients. Am J Genet 1987; 26 : 361–75.

[21] Cornier AS, Ramirez N, Arroyo S, et al. Phenotype characterization and natural history of spondylothoracic dysplasia syndrome : a series of 27 new cases. Am J Med Genet 2004; 128A : 120–6.

CHAPITRE

14

Anomalies de la thyroïde fœtale. Prise en charge d'un goitre fœtal[1]

P. Chatel, G. Ducarme, E. Vuillard, D. Luton

L'apparition d'un goitre fœtal est une pathologie rare et potentiellement grave. Elle résulte d'un déséquilibre hormonal chez le fœtus, potentiellement délétère pour son développement psychomoteur futur. Après un rappel sur la thyroïde fœtale, nous étudierons la technique de diagnostic du goitre fœtal et les différents moyens de déterminer son étiologie. Ensuite, nous présenterons les protocoles de prise en charge adaptés aux situations auxquelles les équipes obstétricales sont le plus souvent confrontées.

Rappels

Formation embryologique de la thyroïde

La formation embryologique de la thyroïde débute au premier trimestre de la grossesse. La glande thyroïde se développe à partir d'un épaississement du plancher pharyngé sur la ligne médiane et l'extension caudale et bilatérale de la quatrième poche pharyngobranchiale [1]. À sept semaines de développement, la thyroïde a migré dans sa localisation définitive à la face antérieure du cou. La synthèse de thyroglobuline débute dès douze semaines d'aménorrhée (SA), et la maturité structurale de la glande est complète à 18 SA. La production d'hormones thyroïdiennes devient significative à partir de 20–22 SA, avec une captation d'iode des cellules folliculaires thyroïdiennes qui augmente et la concentration sérique fœtale de T4 qui commence à s'accroître [2].

Rôle des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle fondamental dans le développement cérébral fœtal, du point de vue structurel d'une part (organisation tissulaire, migration neuronale), et du point de vue fonctionnel d'autre part (acquisition de l'intelligence, capacité d'apprentissage) [3]. On comprend ainsi que l'équilibre thyroïdien fœtal et maternel est indispensable au bon développement fœtal. La thyroïde fœtale est soumise à l'environnement extérieur par l'intermédiaire du placenta, qui est perméable à l'iode, aux hormones thyroïdiennes d'une part, et aux anticorps antithyroperoxydase, aux anticorps antirécepteurs de la TSH (TRAK) et aux drogues antithyroïdiennes d'autre part. En revanche il est parfaitement imperméable à la TSH (fig. 14.1) [4, 5]. C'est ainsi que les dysthyroïdies maternelles et fœtales peuvent influencer la formation de goitres *in utero*.

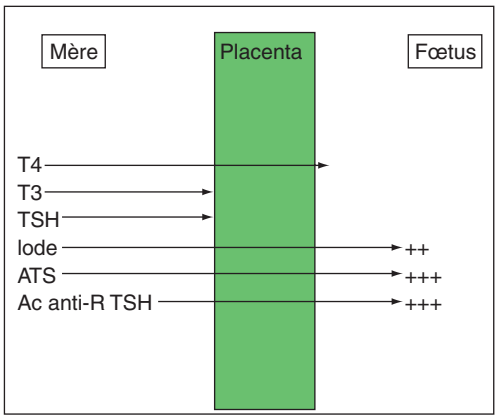


Fig. 14.1. – *Passage transplacentaire des composants du bilan thyroïdien. Seules la TSH et la T3 ne passent pas.*

Conséquences des dysthyroïdies fœtales

Les situations à risque de dysthyroïdies fœtales doivent être connues. Il faudra particulièrement rechercher :

- la carence iodée : estimée à 7 % dans la population occidentale [6], ce chiffre est actuellement sous-estimé ;
- la maladie de Basedow maternelle ;
- le traitement maternel par antithyroïdiens de synthèse, ou par des médicaments contenant de l'iode ;
- l'hypothyroïdie maternelle non ou mal substituée.

L'hyperthyroïdie est associée à une augmentation de la prématurité, de l'insuffisance cardiaque, des avortements spontanés, de la pré-éclampsie (jusqu'à 14 % en cas de déséquilibre hormonal non corrigé) [7], de retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'hyperthyroïdie fœtale et néonatale ainsi que de malformations congénitales comme la craniosténose. La principale étiologie de l'hyperthyroïdie maternelle est la maladie de Basedow (0,2 % des grossesses aux États-Unis) [2], qui expose le fœtus à deux types de complications thyroïdiennes *in utero* :

[1] Ce texte est extrait de l'ouvrage *Conduites pratiques en médecine fœtale*, coordonné par A. Benachi, collection « Pratique en gynécologie-obstétrique », Elsevier-Masson, 2010.

- passage transplacentaire d'anticorps antirécepteurs à la TSH) responsable d'une hyperthyroïdie fœtale (dans la majorité des cas, les anticorps étant exceptionnellement inhibiteurs) ;
- passage transplacentaire des antithyroïdiens de synthèse (propylthiouracile [PTU]) responsable d'une hypothyroïdie fœtale.

L'hypothyroïdie maternelle non traitée est quant à elle associée à une augmentation de la prévalence d'HTA gravidique, de pré-éclampsie et d'avortements. Le risque principal reste le retentissement éventuel sur les fonctions cognitives de l'enfant à naître [9].

Goitre fœtal

Techniques de mesure échographique

Devant une image cervicale fœtale, il faut avant tout éliminer les diagnostics différentiels tels que les tératomes, hémangiome ou neuroblastome. Le goitre est caractérisé échographiquement par une masse solide de la partie antérieure du cou, lobulée, limitée latéralement par les structures vasculaires et en arrière par la trachée [11]. Le goitre est défini par une mesure de la thyroïde supérieure à 2 MoM[2] (> 95e percentile) [12].

La recherche et le suivi d'un goitre chez le fœtus passent d'abord par une bonne mesure des dimensions de la thyroïde. Cette mesure est effectuée lors de l'échographie de dépistage au deuxième trimestre de grossesse. La visualisation de la glande est facilitée par la présence d'un goitre, cependant elle reste difficile avant le terme de 18–20 SA. Afin de pouvoir utiliser les résultats de cette mesure, elle doit être réalisée de façon standardisée. Le choix du bon plan de coupe est primordial, il s'agit d'une coupe transversale du cou, réalisée à fort grossissement. Il faut s'attacher à respecter la symétrie de la coupe, on s'aide pour cela de la forme de la tranchée qui doit être ronde (et non pas ovalaire) et du repérage des carotides au Doppler couleur de chaque côté de la glande. La symétrie de la mâchoire et des clavicules est également une aide efficace pour identifier le bon plan [12].

Une fois la bonne coupe obtenue on mesure le périmètre de la glande que l'on reporte sur les courbes publiées par Ranzini et al., qui établissent le nomogramme du périmètre thyroïdien entre 16 et 37 SA [13]. La mesure du diamètre de la glande est également validée pour le suivi d'un goitre en raison de sa très bonne corrélation au périmètre thyroïdien (fig. 14.2).

Caractérisation (fig. 14.3 et 14.4)

Une fois la présence d'un goitre objectivée chez le fœtus, se pose la question de son étiologie. Le goitre pouvant être le témoin d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie, un faisceau d'argument peut aider à déterminer son origine. En cas de doute une cordocentèse peut être réalisée afin d'effectuer un dosage des hormones thyroïdiennes chez le fœtus mais son caractère iatrogène ne peut être négligé. En pratique, la cordocentèse est réalisée dans près de 50 % des cas [14].

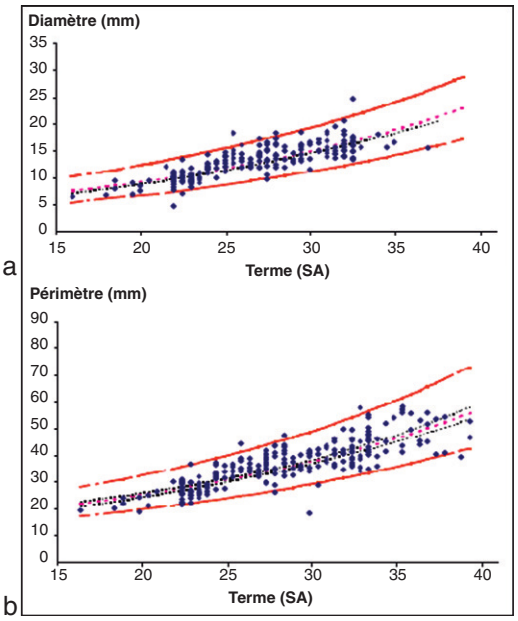


Fig. 14.2. – *Diamètre (**a**) et périmètre (**b**) thyroïdiens chez une femme normale. Courbes établies par l'équipe de Robert-Debré (d'après le docteur E. Vuillard).*

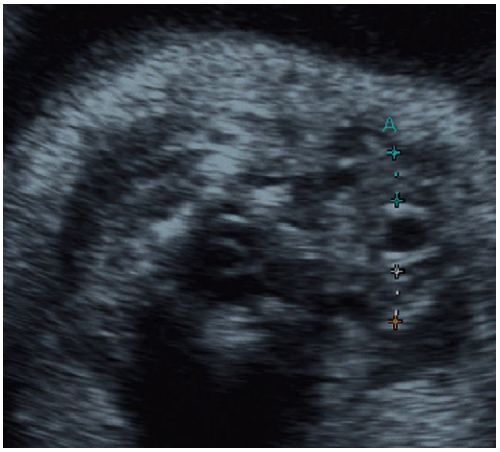


Fig. 14.3. – *Thyroïde normale (cliché du docteur E. Vuillard).*

Bilan maternel

Il doit être complet, c'est la première étape de l'exploration d'un goitre fœtal. On recherchera des antécédents de pathologies thyroïdiennes, en particulier de maladie de Basedow. L'ensemble des traitements maternels devront être étudiés afin d'identifier une éventuelle surcharge

[2] Multiples de la médiane

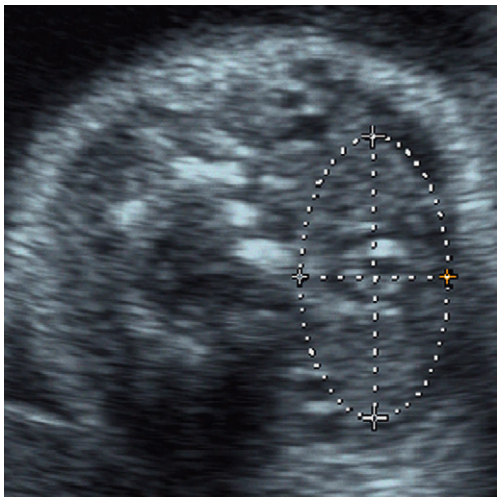


Fig. 14.4. – *Goitre (cliché du docteur E. Vuillard).*

iodée. Le bilan biologique comportera des dosages de T3, T4, TSH, des TRAK.

Il faudra être particulièrement attentif à la présence de TRAK) chez les patientes ayant un antécédent de maladie de Basedow thyroïdectomisée – la persistance d'anticorps passant la barrière fœtoplacentaire pouvant expliquer la présence d'un goitre le plus souvent hyperthyroïdien. Il comportera également un bilan d'imagerie avec une échographie.

Doppler couleur (fig. 14.5 et 14.6)

Les caractéristiques du goitre au Doppler couleur varient en fonction de son étiologie. En cas de goitre hyperthyroïdien, il présentera une hypervascularisation parenchymateuse alors que s'il est hypothyroïdien l'hypervascularisation sera périphérique [12].

Mouvements actifs fœtaux

En cas de goitre hyperthyroïdien, les mouvements actifs fœtaux seront habituels alors qu'en cas de goitre hypothyroïdien le fœtus pourra avoir des mouvements paradoxalement hyperkinétiques.

Maturation osseuse

Une forte imprégnation en hormones thyroïdiennes a une influence sur la vitesse de maturation osseuse visible sur les points de Béclard et de Todt, avec une avance de visibilité en cas d'hyperthyroïdie, et un retard en cas d'hypothyroïdie.

Rythme cardiaque fœtal

Le rythme cardiaque fœtal peut, en cas d'hyperthyroïdie fœtale, être tachycarde ; il s'agit d'un signe tardif qui doit être considéré comme une alarme. En cas d'hypothyroïdie, il n'y a pas de bradycardie.

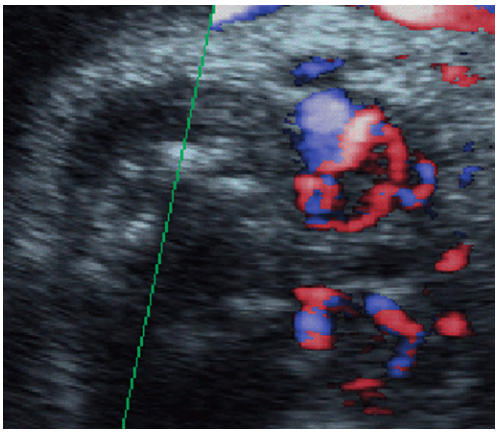


Fig. 14.5. – *Hypothyroïdie. Vascularisation périphérique (cliché du docteur E. Vuillard).*

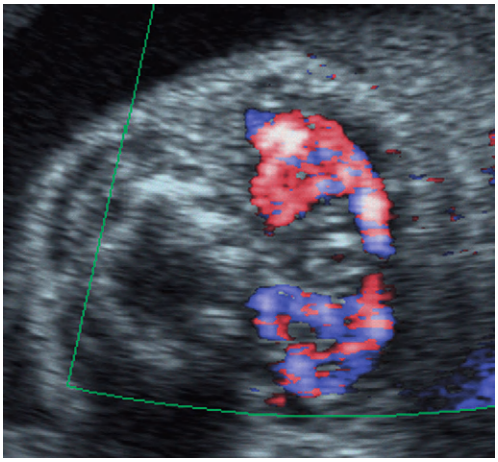


Fig. 14.6. – *Hyperthyroïdie. Vascularisation centrale (cliché du docteur E. Vuillard).*

Cordocentèse

En cas de persistance d'un doute diagnostique, la cordocentèse représente le *gold standard* pour l'exploration de la fonction thyroïdienne fœtale [15]. Le dosage de la TSH dans le liquide amniotique est possible mais la grande variabilité des taux ne permet pas de suivi précis [14]. La cordocentèse reste pourvoyeuse de complications à type d'hémorragie, infection, bradycardie, rupture prématurée des membranes, voire mort fœtale *in utero* dans 0,5 à 9 % des cas [16].

L'apport de l'échographie dans l'identification du type de dysthyroïdie à l'origine d'un goitre est fondamental. Afin d'éviter au maximum le recours à la cordocentèse certaines équipes commencent à proposer l'utilisation de scores échographiques de caractérisation des goitres fœtaux.

Étiologies

La découverte fortuite d'un goitre hypothyroïdien en dehors de traitement antithyroïdien maternel ou de contexte immun est le plus souvent associée à un trouble

de l'hormonogenèse (1/40 000 naissances) [17]. Si la mère est euthyroïdienne et que l'enfant est rapidement substitué en postnatal il n'y a pas de retentissement sur le développement psychomoteur identifié à long terme.

L'identification des situations à risque permet de proposer un dépistage ciblé pour les principales situations goitrigènes pour lesquelles une prise en charge précoce aura une bonne efficacité. Il s'agit des patientes aux antécédents de thyroïdopathies (hyperthyroïdie) avec anticorps antirécepteurs à la TSH positif, sous traitements antithyroïdiens de synthèse, sous traitements thyréotoxiques.

Prise en charge

La découverte d'un goitre fœtal nécessite la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire. L'obstétricien devra agir en concertation avec l'endocrinologue afin d'optimiser ses choix thérapeutiques tout en respectant l'équilibre de la fonction thyroïdienne maternelle. Il devra également préparer avec le pédiatre la prise en charge postnatale de l'enfant. Les objectifs sont doubles [18] :

- diminuer le volume du goitre afin de faciliter l'accouchement par réduction de l'hydramnios et de l'hyperextension cervicale, et faciliter la prise en charge néonatale ;
- minimiser les conséquences de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie fœtale ;

Goitre hypothyroïdien

Deux causes principales sont identifiées : la iatrogénie, avec un traitement par antithyroïdien de synthèse (principalement le PTU), et les troubles de l'hormonogenèse.

La iatrogénie peut être considérablement amplifiée par l'association PTU et L-thyroxine qu'il faut donc éviter chez la femme enceinte, car entraînant quasiment à coup sûr une hypothyroïdie fœtale.

La première étape de la prise en charge consiste à adapter avec le concours de l'endocrinologue les traitements d'antithyroïdiens de synthèse de la mère. Cette adaptation consiste à réduire les doses de PTU et si possible l'arrêter.

Le second volet du traitement de ce goitre est la mise en route d'un traitement par L-thyroxine en injection intra-amniotique. Cette méthode a été mise en place au début des années 1980 par Weiner et al. [19], puis de nombreux cas ont été publiés. Les modalités de ce traitement sont très variables, avec des doses allant de 200 à 500 µg correspondant aux besoins fœtaux estimés à 10 µg/kg/jour ; cette injection est renouvelée tous les dix jours. La L-thyroxine injectée est avalée par le fœtus et l'on constate une augmentation des taux circulants de FT4 dans les études contrôlant ce taux par cordocentèse itérative [20].

Les effets de la mise en route de ce traitement doivent être monitorés par une mesure échographique régulière de la taille du goitre fœtal. La fréquence de cette surveillance n'est pas clairement définie, mais elle est rapprochée, souvent hebdomadaire, afin d'adapter l'attitude thérapeutique [14].

Pour les troubles de l'hormonogenèse, seule l'injection intra-amniotique de LT4 est pratiquée, avec des résultats sur la taille du goitre, mais un effet très médiocre en ce qui concerne le bilan thyroïdien fœtal.

Les résultats de cette prise en charge sont le plus souvent satisfaisants en ce qui concerne la régulation de la taille du goitre. Du point de vue du développement psychomoteur, les résultats ne sont pas exploitables en raison du manque de recul.

Les goitres associés à un trouble de l'hormonogenèse ont pour particularité un volume souvent important et l'efficacité du traitement reste limitée sur la régulation de la taille du goitre.

Goitre hyperthyroïdien

Il s'agit dans ces cas d'une mère ayant une maladie de Basedow avec des TRAK+ passant la barrière fœtoplacentaire et stimulant la thyroïde fœtale. La prise en charge de ce type de goitre ne nécessite pas de traitement *in utero*. En effet, le premier temps du traitement consiste à délivrer un antithyroïdien de synthèse (ATS) au fœtus afin de le protéger des effets de l'hyperthyroïdie. Les ATS ont pour particularité de passer la barrière fœtoplacentaire et sont donc administrés à la mère. Il apparaît donc fondamental d'adapter la prise en charge endocrinologique de la future maman.

Les doses initiales d'ATS (PTU) seront d'abord adaptées au statut maternel. La dose sera de 150 mg/jour et de 300 mg/jour si elle est hyperthyroïdienne. Plus rarement la dose nécessaire au fœtus entraînera la nécessité de substituer la mère par de la LT4. Concernant l'efficacité sur le goitre fœtal, le monitorage échographique mis en route permet d'adapter la posologie du PTU. Les doses pourront être augmentées jusqu'à 450 mg/j en fonction de la taille du goitre et de ses caractéristiques au Doppler couleur [14]. Les résultats de cette prise en charge semblent satisfaisants et la revue de la littérature ne retrouve pas de césarienne réalisées en raison de dystocie pour goitre hyperthyroïdien.

Conséquences obstétricales du goitre fœtal

Les complications obstétricales liées à la présence d'un goitre fœtal sont multiples. Elles sont principalement liées à la taille de ce goitre et à son caractère compressif des structures de voisinage comme l'œsophage et la trachée fœtale [10]. Le mobile fœtal peut se retrouver en hyperextension cervicale et provoquer une dystocie. L'association à un hydramnios, qui est fréquemment rapportée, est responsable d'un risque d'accouchement prématuré. Enfin, la compression de la trachée peut être délétère pour l'adaptation à la vie extra-utérine du nouveau-né.

Conclusion

Les enjeux de la prise en charge d'un goitre fœtal sont importants, ils nécessitent la multidisciplinarité et une grande expertise de la part des équipes médicales. C'est donc par des actions de prévention et de surveillance active de certaines dysthyroïdies maternelles en début de grossesse que les goitres fœtaux seront au mieux pris en charge. C'est dans cette optique que des protocoles de surveillance des patientes aux antécédents de maladie de Basedow sont proposés par certains auteurs.

RÉFÉRENCES

[1] Fisher DA. Endocrinology of fetal development In : Wilson JD, Foster DW, editors. Textbook of endocrinology. Philadelphia : WB Saunders; 1999.

[2] Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997; 40 : 16–31.

[3] Pop VJ, Kuijpens JL, Van Baart AL, et al. Low maternal free tyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol 1999; 50 : 149–55.

[4] Roti E, Gnudi A, Braverman LE. The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs with affect thyroid function. Endocr Rev 1983; 4 : 131–49.

[5] Luton D, Ducarme G, Vuillard E, Polak M. Intérêt d'une prise en charge spécifique des patientes enceintes présentant un trouble de la fonction thyroïdienne. Gynecol Obstet Fertil 2007; 35 : 60–5.

[6] Glinoer D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring : evidence and implications. Horm Res 2001; 55 : 109–14.

[7] Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. Thyroid 1999; 9 : 727–33.

[8] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid 2002; 12 : 63–8.

[9] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341 : 549–55.

[10] Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, Fisher DA. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. N Engl J Med 1991; 324 : 543–6.

[11] Suchet IB. Ultrasonography of the fetal neck in the second and third trimesters. Part 3. Anomalies of the anterior and anterolateral nuchal region. Can Assoc Radiol J 1995; 46 : 426–33.

[12] Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy : the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 : 6093–8.

[13] Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, et al. Ultrasonography of the foetal thyroid : normograms based on biparietal diameter and gestational age. J Ultrasound Med 2001; 20 : 613–7.

[14] Volumenie JL, Polak M, Guibourdenche J, et al. Management of fetal thyroid goiters. A report of eleven cases in a single perinatal unit. Prenat Diagn 2000; 20 : 799–906.

[15] Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH. Fetal thyroid function. Fetal Diagn Ther 1993; 8 : 60–72.

[16] Perrotin F, Sembely-Taveau C, Haddad G, et al. Prenatal diagnosis and early in utero management of fetal dyshormonogenetic goiter. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 94 : 309–14.

[17] Macchia PE, De Felice M, Di Lauro R. Molecular genetics of congenital hypothyroidism. Curr Opin Genet Dev 1999; 9 : 289–94.

[18] Fisher DA. Fetal thyroid function : diagnosis and management of fetal thyroid disorders. Clin Obstet Gynecol 1997; 40 : 16–31.

[19] Weiner S, Scharf JI, Bolognese RJ, Librizzi RJ. Antenatal diagnosis and treatment of a fetal goiter. J Reprod Med 1980; 24 : 39–42.

[20] Duclos B, Ville Y, Lenclen R, Paupe A. Conduite à tenir en présence d'un goitre fœtal hypothyroïdien. À propos de trois observations. Gynecol Obstet Fertil 2006; 34 : 34–7.

CHAPITRE

15

Pathologie cardiaque fœtale

P. Pézard, F. Boussion

Les malformations congénitales de l'appareil cardiovasculaire sont parmi les plus fréquentes. Après la naissance, l'incidence des cardiopathies malformatives est le plus souvent estimée entre 7 et 8 pour 1 000 naissances, mais s'élève à environ 11 pour 1 000 si l'on prend également en considération les malformations longtemps muettes, telle la bicuspidie aortique. Avant la naissance, chez le fœtus, elles sont encore plus fréquentes et rendraient compte de 143/1 000 avortements spontanés précoces. Après 16 SA, les morts fœtales *in utero* secondaires à une cardiopathie sont nettement plus rares, ne concernant qu'environ 5 % de celles-ci [1], mais leur fréquence est très variable selon la cardiopathie, pouvant atteindre 30 % quand s'associe une anomalie chromosomique, 40 à 50 % en cas de dysplasie tricuspide ou de maladie d'Ebstein et près de 100 % quand la malformation s'accompagne d'un bloc auriculo-ventriculaire complet.

Longtemps, le diagnostic des malformations cardiaques a été le parent pauvre du dépistage prénatal. La qualité de ce dépistage s'améliore progressivement et, dans les séries récentes, près de la moitié de l'ensemble des cardiopathies est dépistée avant la naissance, cette proportion s'élevant à plus de 70 % lorsque l'on ne considère que les cardiopathies significatives, c'est-à-dire qui nécessiteront un traitement médical ou chirurgical dans les premières années de vie [2, 3]. Actuellement, toutes les malformations cardiaques peuvent être reconnues *in utero*, sauf rares exceptions.

La découverte d'une malformation cardiaque est un point d'appel majeur à la recherche d'autres anomalies, en particulier génétiques, ces dernières étant présentes dans 20 à 30 % des cardiopathies dépistées. Enfin, dans près de 5 % des cas, la malformation cardiaque s'intègre dans une pathologie syndromique.

Au-delà du seul dépistage des malformations, la cardiologie prénatale s'intéresse plus largement à l'ensemble de la pathologie cardiovasculaire du fœtus. L'exploration de l'hémodynamique fœtale est devenue la règle dans certaines pathologies, comme le syndrome transfuseur-transfusé, les retards de croissance intra-utérins, le diabète ou l'hypertension maternelle. Au total, la cardiologie prénatale est devenue une véritable spécialité (impliquant échographistes, cardiopédiatres, généticiens, etc.) méritant pleinement l'appellation de « médecine prénatale » quand elle essaie de préciser le pronostic de la cardiopathie, d'organiser la prise en charge du fœtus et de sa famille, puis celle de l'enfant à la naissance et ultérieurement, et encore plus quand elle entreprend divers traitements *in utero* comme celui d'un trouble du rythme fœtal [4].

Déroulement et technique de l'examen du cœur fœtal

Principes généraux

Dans des conditions d'examen optimales, les principales structures cardiaques peuvent être correctement visualisées dès l'examen de 12 SA. En pratique cependant, l'examen détaillé du cœur fœtal prend sa place lors de l'échographie « morphologique » faite à 22 SA ou légèrement plus tôt, dès 16 à 18 SA en cas d'antécédents ou de signe d'appel précoce (clarté nucale augmentée).

Examen en échographie 2D

Pour mener à bien son examen, l'opérateur doit faire abstraction de toute idée préconçue : tout peut se voir en termes de position, d'orientation ou de morphologie. Toutes les structures doivent donc être recherchées et étudiées, ainsi que leurs inter-relations, ce qui est réalisé au mieux par une analyse segment par segment des entrées, des structures intracardiaques, puis des sorties. Lors de sa synthèse, l'échographiste doit « raisonner comme un plombier » : tous les tuyaux, les réservoirs, les pompes sont-ils présents ? En cas de structures manquantes ou anormales, le « montage » finalement observé reste-il fonctionnel ? Il doit l'être, au moins tant que le fœtus s'agite sous la sonde !

1re étape

Repérer la position du fœtus dans l'utérus (et donc dans l'espace), et ce grâce à un large balayage du fœtus de la tête aux pieds. L'échographiste repère l'avant et l'arrière, la droite et la gauche du fœtus.

2e étape : repérer le situs

Cette étape, comme les suivantes, a pour but de s'orienter et donc de préciser la position des organes non plus dans l'espace mais par rapport au fœtus. Ce repérage se fait dans une incidence abdominale haute transverse, passant par le foie et l'estomac. Normalement, l'estomac et la rate sont à la gauche du fœtus, le foie et la vésicule biliaire à sa droite, l'aorte descendante et la veine cave inférieure sont postérieures, vues en coupe transverse, l'aorte étant à la gauche du rachis et la veine cave inférieure à sa droite. C'est un situs solitus normal (fig. 15.1). L'emplacement de ces organes est inversé en cas de situs inversus, et plus variable et moins systématisé en cas de situs ambigus.

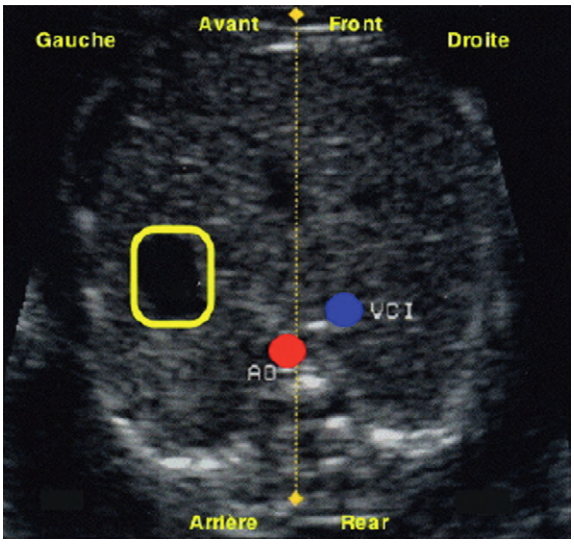


Fig. 15.1. – *Coupe abdominale transverse. Elle permet de préciser le solitus.*

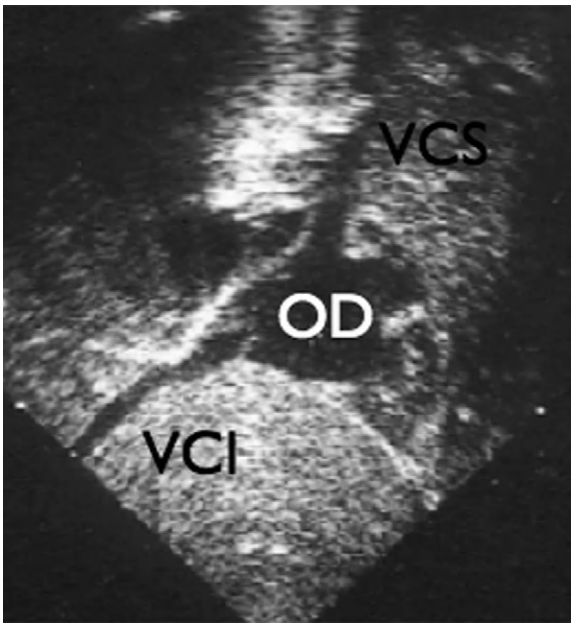


Fig. 15.2. – *Plan bicave (sagittal).*

3e étape : aborder le cœur par la veine cave inférieure

Une rotation de 90° de la sonde permet de voir la veine cave inférieure dans son grand axe et de suivre son abouchement dans l'oreillette droite. Plus haut (par rapport au fœtus), on voit également l'abouchement de la veine cave supérieure droite normale. C'est le plan bicave (fig. 15.2) : on a repéré les entrées du cœur fœtal droit.

4e étape : étude des incidences 4 cavités

Elles passent par les deux oreillettes et les deux ventricules mais méritent un pluriel car elles sont différentes selon l'angulation craniocaudale donnée à la sonde.

Une incidence 4 cavités bas située, proche du plancher de l'oreillette gauche, permet d'analyser le sinus coronaire, d'un diamètre normalement inférieur à 3 mm (fig. 15.3). Dans cette incidence, passant par leurs anneaux plus que par leurs feuillets, les valves auriculoventriculaires ne sont pas réellement analysables.

L'incidence des 4 cavités classique, plus haute, dégage bien les feuillets de la valve mitrale et de la tricuspide (fig. 15.4). Elle apporte plusieurs informations fondamentales en montrant :

- l'**orientation générale du cœur dans le thorax**. Normalement, la pointe du cœur est dans l'hémithorax gauche et est formée par l'apex du ventricule gauche. Le grand axe du cœur est oblique, selon un angle de 45 ± 15° par rapport au diamètre antéropostérieur du thorax ;
- l'**abouchement des veines pulmonaires dans l'oreillette controlatérale** (donc gauche). Pour visualiser ces veines pulmonaires, on peut s'aider du Doppler couleur, réglé sur une échelle de vitesses basses, qui montrera un flux de morphologie caractéristique en Doppler pulsé se dirigeant vers l'oreillette gauche. Il est important de vérifier que ce flux se prolonge bien dans la cavité auriculaire. On aura ainsi repéré une des entrées du cœur gauche, le retour veineux pulmonaire et éliminé une malformation grave : un retour veineux pulmonaire anormal total ;
- le **foramen ovale**, siégeant au milieu de la cloison interauriculaire. Sa membrane, normalement fine et souple, faseille dans l'oreillette gauche et, en Doppler couleur, le passage est essentiellement droit-gauche. On a identifié la deuxième entrée du cœur gauche (et les deux oreillettes) ;
- la **cloison interauriculaire** dans son ensemble. On peut lui décrire trois parties : en arrière, le mur

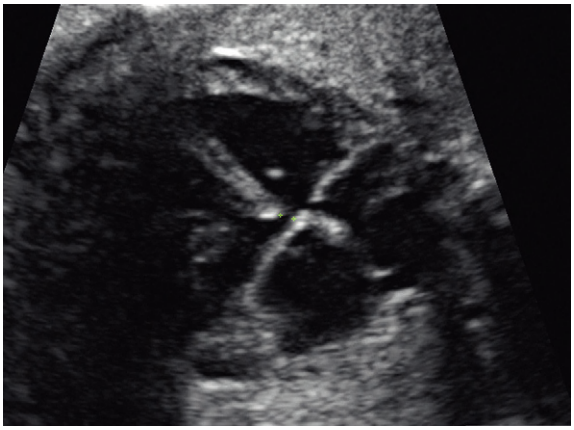


Fig. 15.3. – *Sinus coronaire (incidence basse des 4 cavités).*

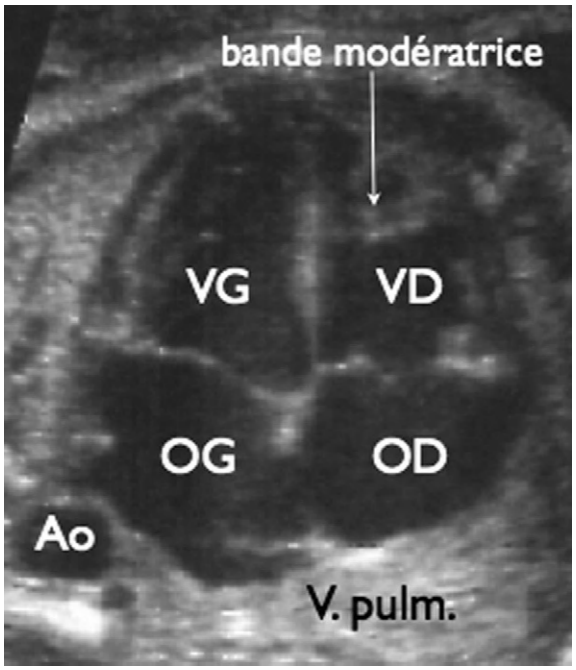


Fig. 15.4. – *Incidence des 4 cavités.*

postérieur, allant de la base des oreillettes au bord postérieur du foramen ovale, le foramen ovale lui-même et, enfin, le septum primum. Habituellement, le mur postérieur est fin et relativement peu échogène. Sa visualisation est fonction de son orientation par rapport au faisceau d'ultrasons. S'il est parallèle à celui-ci (apex en haut ou en bas de l'écran), il peut sembler absent. Il ne faut pas alors conclure hâtivement en la présence d'une communication interauriculaire (CIA), rare dans cette localisation, mais explorer le septum dans une autre incidence où il apparaît plus perpendiculaire au faisceau. Le septum primum correspond à la partie basse de la cloison, tendue entre le bord inférieur du foramen ovale et la croix du cœur où s'attachent les valves auriculoventriculaires. C'est une structure épaisse et bien échogène qui ne peut être manquée, quelle que soit l'incidence. Une exception néanmoins : si l'incidence d'exploration est incorrecte, c'est-à-dire trop angulée vers le bas, et passe par le sinus coronaire, la zone d'abouchement de ce dernier dans l'oreillette droite, vide d'écho, se substitue au septum primum et peut faire craindre la présence d'un défect septal. Cette erreur est d'autant plus à craindre que le sinus coronaire est dilaté. La recherche du septum primum, dans une incidence correcte où le jeu des valves auriculoventriculaires est bien visible, est un moment important de l'examen. Son absence, totale ou partielle, signe en effet la présence d'une CIA type « ostium primum », partie intégrante du spectre des malformations du canal atrioventriculaire et faisant particulièrement rechercher une anomalie génétique, essentiellement une trisomie 21 ;

- les **valves auriculoventriculaires**. Il faut authentifier la valve mitrale et la valve tricuspide en fonction de leurs caractéristiques propres et non de leur situation à gauche ou à droite dans le cœur. La *valve mitrale*, composée de deux feuillets, présente un appareil sous-valvulaire (cordages et piliers) qui s'implante sur les faces latérales du ventricule sous-jacent. La *valve tricuspide* est composée de trois feuillets mais, en pratique, seul deux apparaissent dans cette incidence. Elle se différencie par un appareil sous-valvulaire qui, lui, s'implante à l'apex du ventricule sous-jacent. Normalement, les anneaux des valves mitrale et tricuspide sont légèrement décalés, l'anneau tricuspidien étant plus antérieur et proche de l'apex que l'anneau mitral. Si les anneaux sont situés dans un même plan (insertion linéaire des valves auriculoventriculaires – ILVAV), on peut être en présence d'une forme mineure (et sans conséquence fonctionnelle) de canal atrioventriculaire, et donc craindre la présence d'une trisomie 21. Si au contraire, le décalage apparaît exagéré, ce peut être le signe d'appel d'une malformation potentiellement grave, la malformation d'Ebstein de la valve tricuspide. Ce repérage de la position respective des valves mitrale et tricuspide est essentiel dans la mesure où il contribue à identifier la nature du ventricule sous-jacent. En effet, la valve mitrale est toujours « attachée » au ventricule gauche et l'appareil tricuspide au ventricule droit ;

À cette étape, on a donc identifié les deux oreillettes, les deux valves auriculoventriculaires et les deux ventricules.

Avant d'aller plus loin, on vérifie que les deux anneaux valvulaires ont un diamètre sensiblement équivalent, que les deux appareils valvulaires s'ouvrent largement en diastole et qu'ils ne présentent pas de fuite en systole (intérêt de l'examen Doppler couleur). On vérifie également que le septum interventriculaire ne présente pas de défect entre ces deux valves. Il s'agirait alors d'une communication interventriculaire (CIV) dite « postérieure » ou « d'admission », signant une anomalie du développement du canal atrioventriculaire et incitant donc également à rechercher une trisomie 21.

- les **ventricules**. Outre le décalage des valves auriculoventriculaires, on peut les distinguer sur le fait qu'une structure plus ou moins épaisse, la bandelette modératrice, vient barrer le ventricule droit à son tiers apical alors que l'apex du ventricule gauche est habituellement libre d'écho. Les deux ventricules présentent un diamètre sensiblement identique, avec des variations en fonction du terme : jusqu'à 25 SA, le ventricule gauche est un peu plus large que le droit ; à partir de 30 SA, les proportions s'inversent et il existe une prépondérance ventriculaire droite physiologique jusqu'à la fin de la grossesse. Lorsque l'asymétrie ventriculaire apparaît trop marquée, ou inversée, il faut alors mesurer précisément le diamètre de chaque ventricule et se reporter à des abaques établies en fonction du terme pour définir si un ventricule est dilaté ou si c'est l'autre qui présente un développement insuffisant.

Une asymétrie ventriculaire marquée, surtout si elle est présente avant 25 SA, est un signe d'appel important à la recherche d'un obstacle sur la voie d'éjection du ventricule le plus petit. Pour analyser ces voies d'éjection, c'est-à-dire les gros vaisseaux de la base, il faudra changer d'incidence.

5e étape : incidence dite des 5 cavités (fig. 15.5)

Légèrement angulée vers le haut et la gauche par rapport à la précédente, cette incidence permet de visualiser la chambre de chasse du ventricule gauche et le départ du gros vaisseau qui en est issu (normalement l'aorte). En s'aidant du Doppler couleur réglé sur une échelle de hautes vélocités, on vérifie la perméabilité de la valve sigmoïde, l'absence d'aliasing qui pourrait faire craindre un rétrécissement de celle-ci et l'absence de fuite lors de la diastole.

Cette incidence est importante dans la mesure où elle permet de vérifier la présence des continuités septo-aortique et mitro-aortique :

- **continuité septo-aortique.** Normalement, le septum interventriculaire et le bord antérieur de l'aorte sont alignés et en continuité entre eux. La perte de cette continuité, donc l'existence d'un décalage entre septum et aorte, signe la présence d'une CIV par défaut d'alignement et oriente vers une anomalie du développement du conotruncus. Selon le type d'anomalie, l'aorte peut se situer plus ou moins à cheval au-dessus du septum, voire complètement déplacée au-dessus du ventricule droit ;
- **continuité mitro-aortique.** Les anneaux mitral et aortique sont normalement contigus. La persistance de tissu interposé entre ces anneaux signerait la persistance anormale d'un conus sous-aortique.

L'association des deux discontinuités, septo-aortique et mitro-aortique, oriente vers le diagnostic de ventricule droit à double issue.

6e étape : recherche du croisement des gros vaisseaux de la base et repérage de l'aorte et du tronc pulmonaire

Normalement, l'aorte et l'artère pulmonaires se croisent dès leur origine, l'artère pulmonaire se dirigeant vers la gauche et l'avant, l'aorte vers la droite et l'arrière (fig. 15.6). Ce croisement physiologique fait qu'il n'est jamais possible de voir les deux vaisseaux en coupe longitudinale dans le même plan de coupe (fig. 15.7).

Outre la visualisation de ce croisement artériel, on caractérisera plus précisément la nature des vaisseaux en recherchant :

- une bifurcation en deux branches du vaisseau antérieur, signant qu'il s'agit bien de l'arbre artériel pulmonaire ;
- la crosse aortique, donnant les vaisseaux à destinée brachiocéphalique, en continuité avec le vaisseau postérieur : c'est bien l'aorte.

Cette crosse aortique normale (fig. 15.8) doit être distinguée de la crosse présentée par le canal artériel et son abouchement dans l'aorte descendante (fig. 15.9).

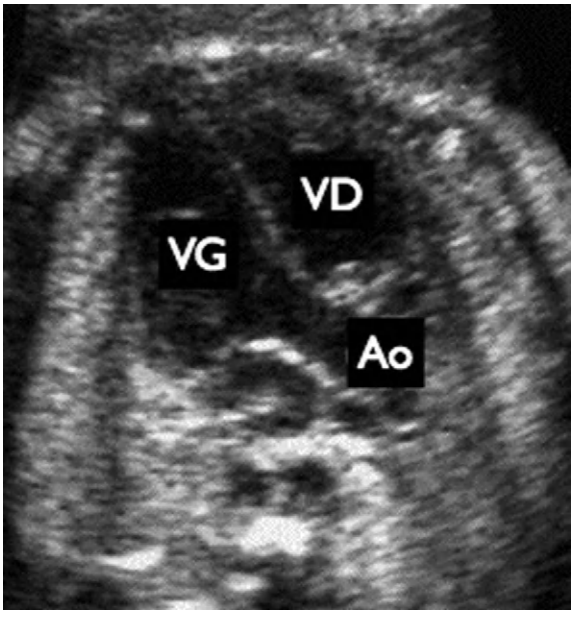


Fig. 15.5. – *Incidence des 5 cavités. Étude des continuités septo- et mitro-aortiques.*

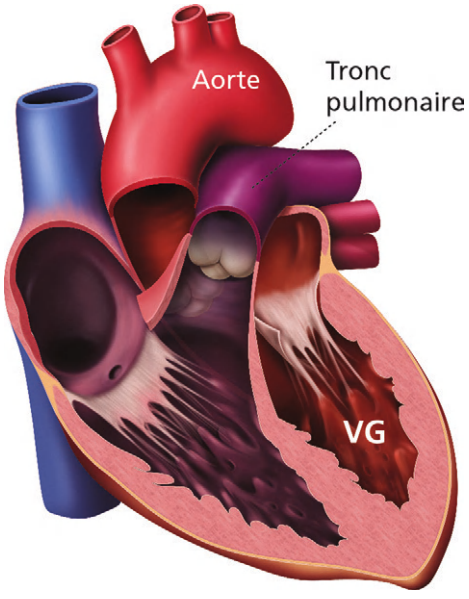


Fig. 15.6. – *Croisement physiologique des gros vaisseaux.*

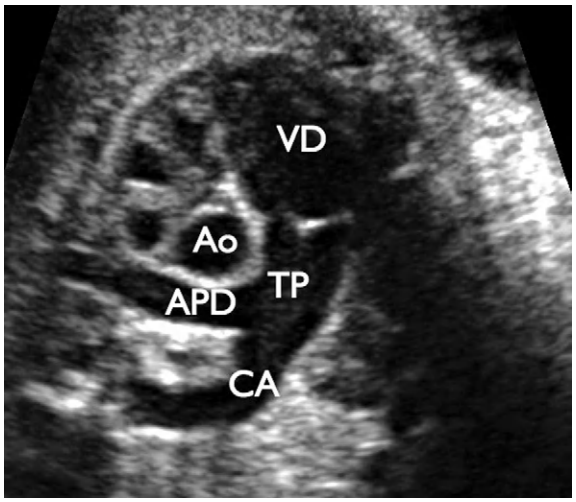


Fig. 15.7. – *L'aorte et le tronc pulmonaire ne peuvent être visualisés dans le même plan.*

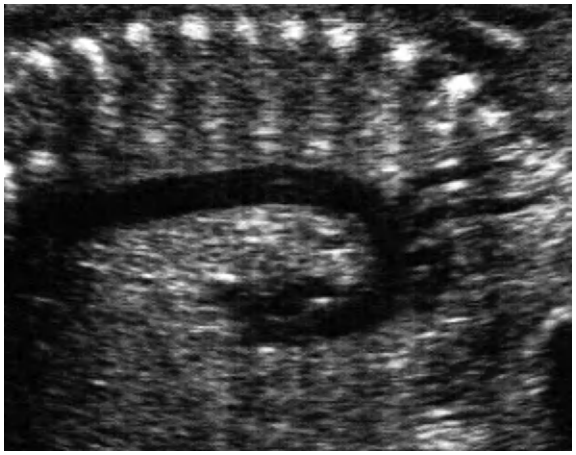


Fig. 15.8. – *Crosse de l'aorte avec le départ des vaisseaux céphaliques (*à gauche*).*

7e étape : incidence dite « des 3 vaisseaux » (fig. 15.10)

C'est l'incidence transverse du thorax la plus haute de l'examen. Elle permet de visualiser en coupe trois lumières vasculaires (ce dont on peut s'assurer à l'aide du Doppler couleur), dans l'ordre et de gauche à droite, le tronc pulmonaire (ou le canal artériel selon le niveau de coupe), l'aorte ascendante et la veine cave supérieure droite. Cette incidence est utile pour préciser trois éléments :

- la crosse de l'aorte passe bien en avant et à gauche de la trachée ;
- l'aorte et l'artère pulmonaire ne sont pas inversées ;
- il n'y a bien que 3 vaisseaux, deux artères et une veine. La présence d'une 4e lumière vasculaire, de type veineux, située à gauche de l'artère pulmonaire, signerait la persistance d'une veine cave supérieure gauche.

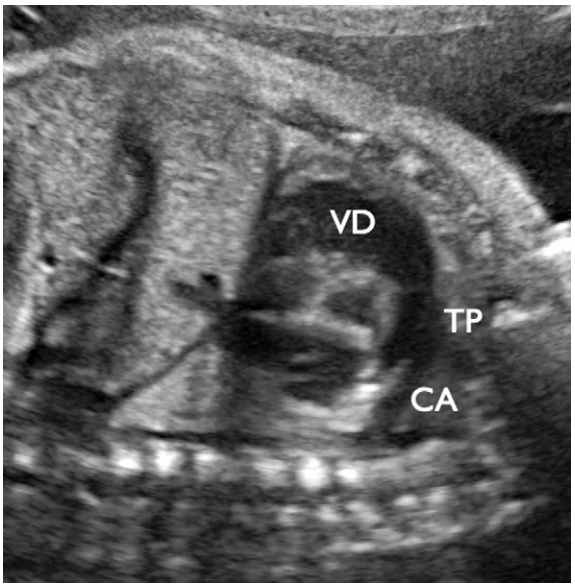


Fig. 15.9. – *Crosse du canal artériel. Son rayon de courbure est plus large. Elle ne présente pas de collatérale (*à droite*).*

Examen en échographie 3D ou en échographie Doppler couleur 4D

Ces deux techniques permettent, à partir d'un seul plan de coupe, l'acquisition d'un volume contenant toutes les structures que l'on souhaite analyser. L'échographie 3D, avec laquelle ce volume est figé, reste d'un apport limité dans l'étude d'un organe en mouvement comme le cœur fœtal. Plus prometteuse apparaît l'échographie 4D (ou STIC pour *spatio-temporal image correlation*) qui donne accès aux mêmes informations volumiques, mais tout au long d'un cycle cardiaque. L'apport est indéniable pour l'exploration des anomalies vasculaires, dont l'analyse est parfois difficile en échographie 2D, l'échographie 4D donnant des images dont la précision rivalise avec celle des examens TDM ou IRM postnataux [5].

D'ores et déjà, il faut oublier une illusion entretenue un temps : ce ne sera pas « L'échographie fœtale pour les nuls ». L'obtention d'un volume exploitable impose que son acquisition soit faite selon des critères très stricts et un plan de coupe optimal que seul un échographiste compétent en échographie 2D saura réunir. L'analyse de ce volume suppose non seulement une bonne connaissance de la pathologie recherchée, mais aussi une expérience solide dans la pratique du traitement de l'image, afin de bien extraire du volume les informations recherchées sans les détériorer ni les « créer » au gré d'une utilisation hasardeuse des logiciels dédiés.

Pour certains, l'intérêt principal de l'échographie 4D par rapport à l'échographie 2D est la possibilité qu'il offre de réunir toutes les informations habituellement obtenues à partir de plusieurs plans de coupe en un seul « package » informatisé qui pourra être exploité et réexploité *a posteriori*, autant que nécessaire et éventuellement après transfert vers un centre de compétence [6].

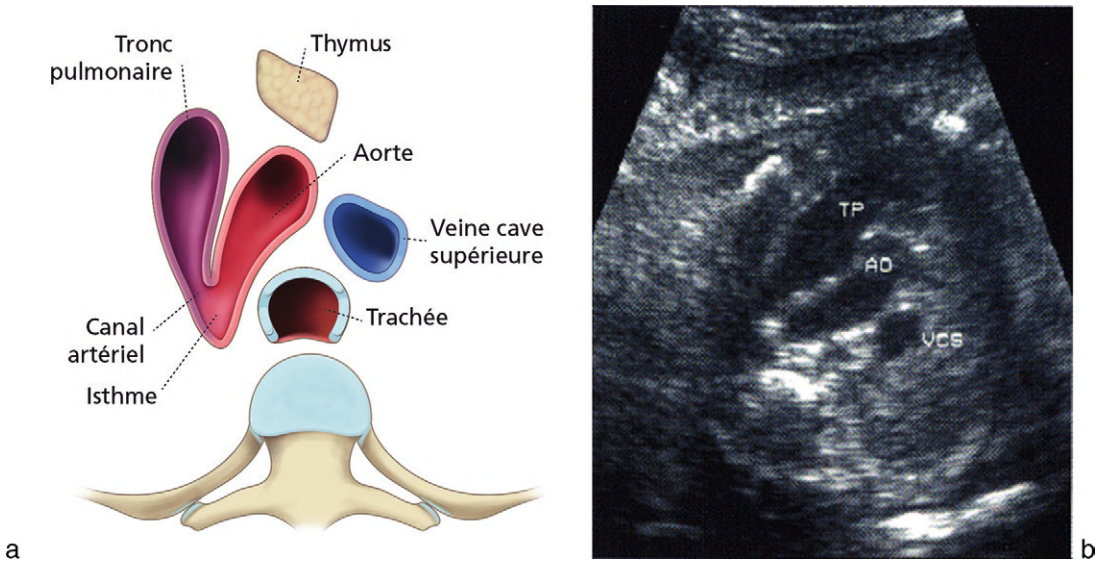


Fig. 15.10. – *Incidence des 3 vaisseaux. Étude de la position respective des gros vaisseaux entre eux et de leurs rapports avec l'axe trachéo-œsophagien.*

Principales cardiopathies malformatives

Dans la mesure où toute structure, vasculaire ou intracardiaque, peut être absente, malformée, mal connectée aux structures adjacentes et où ces diverses anomalies peuvent s'associer entre elles, il est hors de propos d'entreprendre ici un catalogue de toutes les malformations possibles. Nous nous limiterons à une brève description des principales anomalies telles qu'elles peuvent être rencontrées au fur et à mesure des étapes successives de l'examen cardiaque fœtal.

Anomalies du retour veineux systémique

L'impossibilité de visualiser la veine cave inférieure à droite de l'aorte dans l'incidence abdominale transverse doit faire soupçonner une **absence de veine cave inférieure** dans son segment sus-rénal. Cette absence sera confirmée en étudiant le plan bicave où seules les veines sus-hépatiques et la veine cave supérieure s'abouchent dans l'oreillette droite. Dans ce cas, le retour veineux est assuré par un système azygos dilaté, visible en incidence 4 cavités sous l'aspect d'un deuxième vaisseau adjacent à l'aorte et situé en arrière des oreillettes.

La constatation d'une dilatation du sinus coronaire dans une incidence des 4 cavités doit faire évoquer en premier lieu la **persistance d'une veine cave supérieure gauche** (VCSG) (0,3 à 0,5 % de la population générale, 4 à 11 % des cardiopathies).

L'incidence des 3 vaisseaux permet de confirmer ce diagnostic en montrant une 4e lumière vasculaire située à gauche du tronc pulmonaire (fig. 15.11). Cette veine surnuméraire peut remplacer la veine cave supérieure droite normale ou coexister avec elle (cas le plus fréquent).

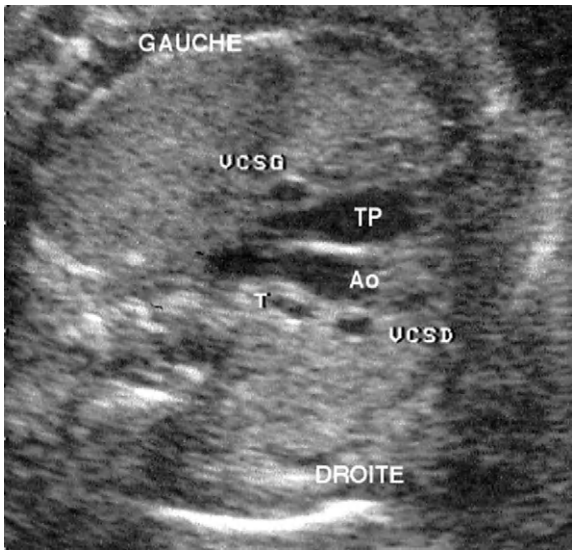


Fig. 15.11. – *Veine cave supérieure gauche dans une coupe des 3 vaisseaux.*

Ces deux anomalies peuvent s'intégrer dans une malformation plus complexe, en particulier dans le cadre d'un syndrome d'hétérotaxie. En elles-mêmes, elles n'en modifient que rarement le pronostic. Lorsqu'elles sont isolées, ce qui est fréquent pour la persistance de la VCSG, elles n'ont ni conséquence hémodynamique péjorative (sauf exception), ni signification génétique, et ne doivent pas perturber le déroulement de la grossesse.

Plus rare et plus préoccupante est l'**agénésie du ductus venosus** [7]. Normalement, cette structure, interposée entre la veine ombilicale et la partie haute de la veine cave inférieure, joue un rôle de régulateur et d'accélérateur du flux en provenance du placenta. L'absence de ductus

venosus est fréquemment associée à d'autres anomalies, cardiaques ou extracardiaques, et/ou à une aneuploïdie. Elle peut se présenter sous deux formes anatomiques distinctes :

- la forme intrahépatique où la veine ombilicale s'abouche directement dans le système porte. À l'origine d'un engorgement de celui-ci, elle se complique fréquemment d'anasarque fœtale. Ce serait la forme la plus fréquente, mais souvent méconnue ;
- la forme extrahépatique, plus souvent diagnostiquée, où le flux ombilical rejoint le cœur, soit directement dans l'oreillette droite, soit par l'intermédiaire de la veine cave inférieure ou d'une de ses grosses collatérales. Cette dernière expose au risque de surcharge et d'insuffisance cardiaque fœtale. Elle s'accompagne inconstamment de malformations du système porte aux conséquences postnatales variables.

Anomalies du retour veineux pulmonaires (1/17 000 à 1/20 000 naissances)

Les anomalies du retour veineux pulmonaire correspondent au drainage anormal de la veine pulmonaire commune dans une autre structure que l'oreillette gauche : oreillette droite (forme intracardiaque, 15 % des cas), tronc veineux innominae (forme supracardiaque, 40 %), sinus coronaire (forme rétrocardiaque, 15 %) ou, enfin, par l'intermédiaire d'un collecteur descendant en arrière du cœur et traversant le diaphragme dans le système porte, une veine sus-hépatique ou la veine cave inférieure (forme sous-diaphragmatique, 25 %). Ces différentes formes de retour veineux pulmonaire anormal total (RVPAT) n'ont que peu de conséquences durant la vie fœtale (moindre développement du cœur gauche dont les structures sont par ailleurs normales). Il en va tout autrement après la naissance, le RVPAT étant responsable d'un shunt gauche-droite massif. Parmi les différentes formes possibles, le RVPAT sous-diaphragmatique est la plus péjorative, le blocage de la circulation veineuse pulmonaire étant rapidement responsable d'une hypertension et d'un œdème pulmonaire sévères, ainsi que d'une hypoxie réfractaire.

C'est une réelle urgence néonatale et donc bénéficiant tout particulièrement d'un diagnostic anténatal. Celui-ci est rarement fait. Il suffit pourtant de voir une veine pulmonaire s'aboucher dans l'oreillette gauche, l'abouchement étant confirmé par l'étude du flux en Doppler couleur, pour être certain qu'il n'y a pas de RVPAT.

Un RVPAT est un diagnostic qui doit être systématiquement évoqué (en général pour l'éliminer) devant une asymétrie des cavités au dépend du cœur gauche.

Communications interauriculaires

On en distingue trois formes principales, dont deux ne sont pas, sauf exception, accessibles au diagnostic prénatal, ce qui n'a pas de conséquence péjorative, ces malformations étant habituellement bien tolérées dans la première enfance et n'ayant aucune signification génétique, sauf antécédents familiaux :

- les CIA type sinus venosus, siégeant au pied de la veine cave supérieure ;
- les CIA type ostium secundum situées dans la portion de la cloison interauriculaire occupée par le foramen ovale. Leur diagnostic est virtuellement impossible avant la naissance ;
- les CIA type ostium primum sont en pratique les seules à pouvoir et surtout à devoir être diagnostiquées avant la naissance. Elles s'intègrent dans le cadre des malformations du canal atrioventriculaire et seront envisagées avec celles-ci.

Malformations du canal atrioventriculaire

Sous ce terme sont regroupées les diverses malformations secondaires à une anomalie du développement des bourgeons sous-endocardiques. Embryologiquement, ces structures président à la fermeture du canal atrioventriculaire en participant à la constitution de la partie basse de la cloison interauriculaire, des deux valves auriculoventriculaires et de la partie postérieure de la cloison interventriculaire. La malformation finale peut n'affecter qu'une de ces structures ou plusieurs à la fois, selon des degrés divers de sévérité :

- au niveau de la cloison interauriculaire, avec la présence d'une CIA type ostium primum, immédiatement adjacente au plan des valves auriculoventriculaires (fig. 15.12). Celle-ci est aisément reconnue devant l'absence totale ou partielle de la portion de la cloison, habituellement épaisse et très échogène, située entre les valves et le foramen ovale. Une cause d'erreur diagnostique, par excès, est la confusion avec un sinus coronaire dilaté (voir ci-dessus) ;

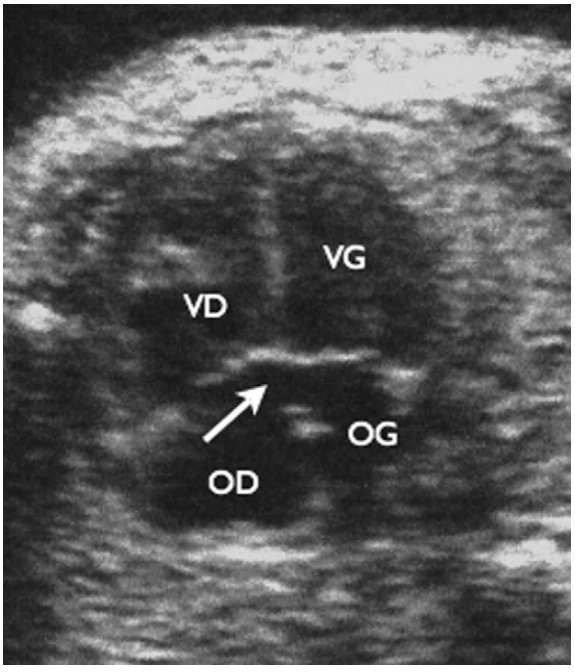


Fig. 15.12. – *CIA type ostium primum* (flèche).

- au niveau des valves auriculoventriculaires, il peut être décrit plusieurs anomalies de gravité croissante :
  - une insertion linéaire des valves auriculoventriculaires, présentée par Fredouille et al. [8] comme la forme la plus fruste de canal atrioventriculaire. En soi, cette particularité n'a pas de conséquence hémodynamique si elle reste isolée,
  - une fente, partageant en deux un feuillet valvulaire proche du septum, soit mitral (grande valve, le plus fréquent), soit tricuspide (valve septale), soit les deux. Le diagnostic en est rarement fait avant la naissance,
  - une malformation plus sévère où plusieurs feuillets sont malformés, parfois rudimentaires, associés à des anomalies des appareils sous-valvulaires,
  - au maximum, il n'existe qu'un appareil valvulaire faisant communiquer les deux oreillettes et les deux ventricules ;
- au niveau du septum interventriculaire, il peut exister un défect plus ou moins étendu, de situation postérieure et basse, siégeant dans le septum d'admission.

Certaines de ces anomalies peuvent rester isolées, CIA, fente ou CIV. Lorsqu'elles s'associent, on se trouve en présence d'un canal atrioventriculaire, partiel ou complet, dont la correction chirurgicale est de complexité croissante. La présence d'une fuite valvulaire significative dès la période néonatale, la constatation d'une asymétrie marquée des ventricules, l'association à une hétérotaxie, d'autres anomalies cardiaques (Fallot) ou extracardiaques (les formes syndromiques ne sont pas rares) sont autant d'éléments péjoratifs. Même en ne tenant compte que des cas où la grossesse est poursuivie, 7 à 20 % décèdent *in utero* et la survie des enfants nés porteurs d'un canal atrioventriculaire complet ne dépasse guère 30 % [9].

Toute malformation du canal atrioventriculaire, même mineure (ILVAV), constitue un signe d'appel majeur à la recherche d'une trisomie 21 (associée dans 40 % des cas) ou, plus rarement, d'une trisomie 18 ou d'une autre anomalie génétique (syndrome d'Ellis-van Creveld).

Dysplasies des valves auriculoventriculaires – Malformation d'Ebstein

En dehors des anomalies précédemment évoquées, les valves mitrales ou tricuspides peuvent être atrétiques, hypoplasiques ou dysplasiques. Les deux premières éventualités seront envisagées dans le paragraphe traitant des asymétries ventriculaires ; la troisième est rare, mais de pronostic habituellement péjoratif.

La valve mitrale apparaît moins fréquemment dysplasique que l'appareil tricuspide. À son niveau, les anomalies prédominent sur l'appareil sous-valvulaire, piliers et cordages et sont le plus fréquemment responsables d'une sténose, souvent méconnue *in utero*. L'exception est représentée par la dysplasie valvulaire observée dans les formes sévères du syndrome de Marfan où prédomine une insuffisance valvulaire.

Les dysplasies de la valve tricuspide sont plus fréquentes. De gravité variable, une dysplasie est à évoquer devant la constatation d'une fuite apparemment isolée mais trop importante pour être physiologique. Les formes sévères, responsables d'une fuite massive, d'une dilatation des cavités droites et d'une insuffisance cardiaque partagent le même pronostic, péjoratif, que l'anomalie d'Ebstein discutée ci-dessous.

L'anomalie ou malformation d'Ebstein (0,5 % des cardiopathies congénitales) se caractérise par une anomalie d'implantation des feuillets septal et postérieur de la valve tricuspide qui sont malformés, dysplasiques ou absents. Leur attache est déplacée vers la pointe du ventricule droit, à une distance plus ou moins grande de l'anneau auriculoventriculaire (fig. 15.13).

Certains médicaments (lithium, antidépresseurs) ou toxiques (vernis) pourraient être à l'origine de cette anomalie.

Cette malformation est responsable d'une fuite valvulaire quasiment constante mais d'intensité variable, parfois associée à un rétrécissement. Dans un tiers à la moitié des cas, d'autres malformations sont présentes, en particulier :

- une communication interauriculaire (50 à 90 % des cas) qui modifie la symptomatologie en transformant l'anomalie d'Ebstein en cardiopathie cyanogène ;
- une malformation obstructive de la voie d'éjection ventriculaire droite (50 % des cas) qui aggrave considérablement le pronostic ;
- la présence de voies de conduction accessoires, potentiellement à l'origine de tachycardies supraventriculaires par réentrée (25 % des cas au moins).

Les formes diagnostiquées *in utero* ont pour la plupart un pronostic très péjoratif, avec près de 50 % de mort fœtale et 30 à 40 % de décès néonataux. Les rares survivants présentent le plus souvent une forme mineure ou modérée de la malformation [10].

Si la grossesse est poursuivie, il est indispensable de prévoir l'accouchement (normal, par voie basse) à proximité d'un centre de réanimation néonatal. Le premier mois de vie représente en effet un cap particulièrement

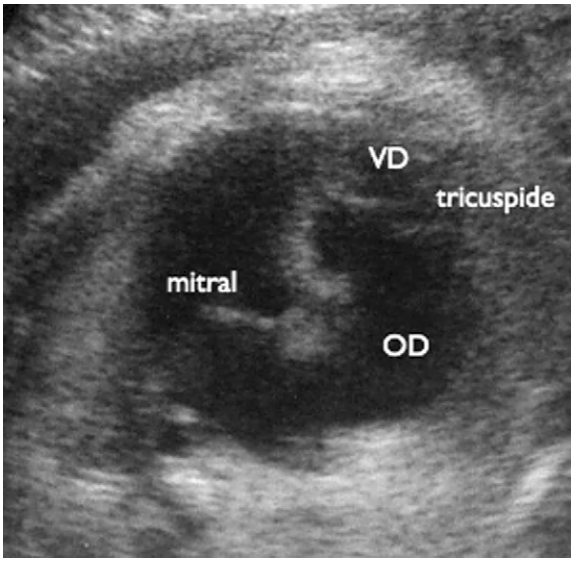


Fig. 15.13. – *Malformation d'Ebstein.*

difficile à passer, nécessitant des mesures de réanimation hautement spécialisées.

Asymétries des ventricules

Elles constituent le signe d'appel majeur de nombreuses malformations mais il faut se rappeler qu'une asymétrie modérée est physiologique chez le fœtus, aux dépens du ventricule droit en début de grossesse et à celui du ventricule gauche lors du 3e trimestre. Il n'y a donc lieu de ne considérer que les asymétries importantes ou disproportionnées par rapport à ce qui est attendu en fonction du terme.

Dilatation du ventricule gauche (ou des cavités gauches)

Souvent accompagnée d'une insuffisance mitrale, elle est secondaire à une insuffisance ventriculaire gauche qui elle-même peut reconnaître deux origines :

- primitive, en cas de cardiomyopathie ou de myocardite. Le pronostic est alors en règle très péjoratif ;
- secondaire à un trouble du rythme, une anémie, un obstacle sévère sur la voie d'éjection gauche, une surcharge liée à une fistule artérioveineuse supradiaphragmatique, etc. Le pronostic est alors surtout celui de la cause de l'insuffisance cardiaque.

Dilatation du ventricule droit (ou des cavités droites)

Une insuffisance tricuspide est également fréquente et, comme pour le ventricule gauche, la dilatation peut relever :

- d'une atteinte primitive du ventricule droit, faisant discuter deux diagnostics très rares chez le fœtus : la dysplasie arythmogène du ventricule droit dans une forme diffuse ou l'exceptionnelle anomalie d'Uhl ;
- d'une atteinte secondaire à une dysplasie tricuspide, un obstacle sévère sur la voie d'éjection droite, une agénésie du ductus venosus, une fistule artérioveineuse sous-diaphragmatique, etc.

Petit ventricule gauche

La crainte est alors de se trouver face à une hypoplasie du ventricule gauche mais il est impératif de ne retenir ce diagnostic qu'après avoir réuni plusieurs critères indispensables (voir plus loin) et avoir éliminé formellement les nombreuses autres causes de petit ventricule gauche.

Le ventricule gauche est petit mais reste fonctionnel, avec un flux d'entrée et un flux de sortie : ce n'est pas un syndrome d'hypoplasie du ventricule gauche. L'hypodéveloppement du ventricule est le plus souvent secondaire à une diminution de débit dans le cœur gauche dont la cause peut siéger à l'entrée du cœur gauche (RVPAT, foramen ovale restrictif), à l'entrée du ventricule (sténose mitrale), à sa sortie immédiate (sténose valvulaire aortique) ou plus à distance (interruption de la crosse aortique, coarctation de l'aorte). Le pronostic dépendra alors de l'anomalie causale, mais aussi de l'importance du défaut de développement du ventricule durant la vie fœtale.

Le ventricule gauche est petit et non fonctionnel. Aucun flux ne peut être enregistré dans sa cavité ou alors ce flux est animé d'un mouvement de va-et-vient au travers d'une CIV ou d'une valve mitrale fuyante. Le flux aortique, s'il est présent, est rétrograde, provenant du canal artériel. Au maximum, la cavité ventriculaire gauche n'est plus discernable, l'aorte ascendante extrêmement hypoplasique, l'oreillette gauche très petite avec une membrane du foramen ovale battant anormalement dans l'oreillette droite, tout ceci contrastant avec des cavités droites et un tronc pulmonaire dilaté : il s'agit alors très probablement d'une hypoplasie du ventricule gauche mais, avant de retenir définitivement ce diagnostic, on s'efforcera de réunir au moins trois des six critères diagnostiques de cette malformation (tableau 15.1) (fig. 15.14).

TABLEAU 15-1

Critères diagnostiques d'une hypoplasie du ventricule gauche.
Membrane du FO battant dans l'oreillette droite – petite oreillette gauche
Atrésie de la valve mitrale – flux mitral absent
Ventricule gauche non fonctionnel, sans mouvement de flux dans sa cavité, sans contraction de ses parois (quand elles sont visibles)
Atrésie de la valve aortique – flux aortique ascendant absent
Aorte ascendante hypoplasique, d'un diamètre <2 mm
Présence d'un flux rétrograde dans l'aorte isthmique

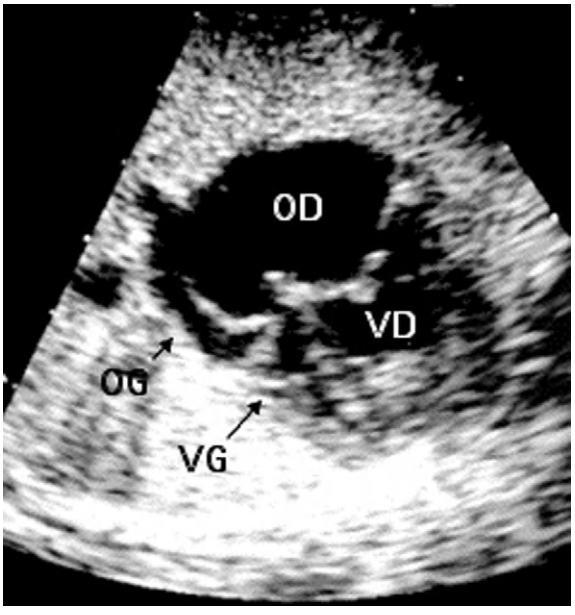


Fig. 15.14. – *Hypoplasie du ventricule gauche.*

Petit ventricule droit

Une asymétrie ventriculaire marquée aux dépens du ventricule droit fait rechercher principalement deux malformations : l'atrésie tricuspide et l'atrésie pulmonaire à septum intact.

Dans l'*atrésie tricuspide* (0,04 à 0,06 pour 1 000 naissances), le ventricule droit est plus ou moins amputé de sa chambre de remplissage et se réduit à la chambre d'éjection (fig. 15.15). En amont, la valve tricuspide est non fonctionnelle et le sang qui parvient au ventricule droit le fait par l'intermédiaire d'une CIV. En aval, le gros vaisseau issu du ventricule droit peut être l'artère pulmonaire ou l'aorte si une malposition vasculaire est associée (20 %). L'atrésie tricuspide fait partie des cardiopathies dont la réparation ne pourra qu'être univentriculaire et repose sur une dérivation cavopulmonaire complète (chirurgie palliative définitive). L'atrésie tricuspide n'est habituellement pas le témoin d'une anomalie génétique mais s'associe à une malformation extracardiaque importante dans près de 15 % des cas.

L'*atrésie pulmonaire à septum intact* est à craindre devant la constatation de la coexistence d'un petit ventricule droit et d'une fuite tricuspide très énergétique en Doppler couleur. Le primum movens en est une atrésie des valves pulmonaires associée à une hypoplasie marquée du tronc pulmonaire et de ses branches. En amont, la valve tricuspide est présente, plus ou moins hypoplasique, mais perméable. Le sang arrivant dans la cavité ventriculaire ne peut s'en échapper que grâce à une insuffisance tricuspide et/ou à la présence de sinusoïdes entre la cavité ventriculaire et le réseau coronaire. Les formes majeures réalisent un tableau d'hypoplasie du ventricule droit analogue à celui observé à gauche en cas d'atrésie aortique. Cette cardiopathie est souvent au-delà de toute ressource thérapeutique, la réparation ne pouvant qu'être univentriculaire dans le meilleur des cas.

Anomalies de la septation ventriculaire

Communications interventriculaires (1,42 pour 1 000 naissances)

Il s'agit de la malformation la plus fréquente, représentant plus de 40 % de l'ensemble des malformations cardiaques. Sans conséquence péjorative *in utero*, leur reconnaissance chez le fœtus est utile à deux titres : certaines sont potentiellement révélatrices d'une anomalie chromosomique, d'autres nécessiteront une surveillance particulière et une intervention chirurgicale après la naissance.

À cette fin, il faut s'efforcer de préciser la localisation de la communication :

- les CIV musculaires, les plus fréquentes, sont habituellement de petite taille et se fermeront spontanément dans les premiers mois ou années de vie. Sans signification génétique, une CIV musculaire isolée n'est pas une indication de caryotype fœtal ;
- les CIV périmembraneuses sont les deuxièmes par ordre de fréquence (fig. 15.16). Elles sont susceptibles de se fermer spontanément, au moins partiellement, mais 10 à 20 % nécessiteront une cure chirurgicale. Une CIV membraneuse peut être la seule malformation cardiaque d'un trisomique 21 ; l'indication d'un caryotype fœtal mérite donc d'être discutée ;
- les CIV postérieures, siégeant dans le septum d'admission, ne se ferment jamais spontanément. Elles s'associent habituellement avec une insertion linéaire des valves auriculoventriculaires. Signe d'appel fort en faveur d'une trisomie 21, elles indiquent formellement la réalisation d'un caryotype (fig. 15.17) ;
- les CIV sous-aortiques, liées à un défaut d'alignement du septum conal, nécessitent toujours une fermeture chirurgicale. Elles sont un signe d'appel à la recherche d'une microdélétion 22q11 (fig. 15.19) ;
- les CIV sous-pulmonaires, rares en Europe mais fréquentes en Extrême Orient, ne se ferment jamais spontanément.

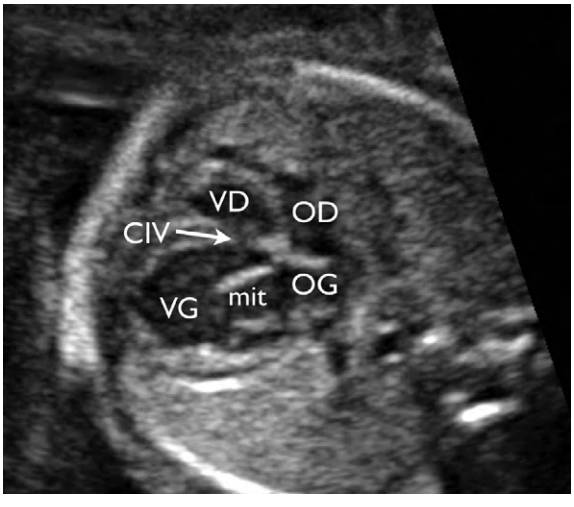


Fig. 15.15. – *Atrésie tricuspide.*

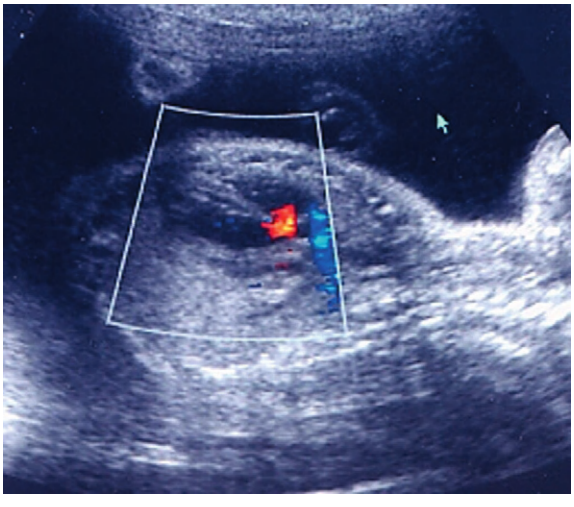


Fig. 15.16. – *CIV membraneuse.*



Fig. 15.17. – *CIV postérieure et ILVAV.*

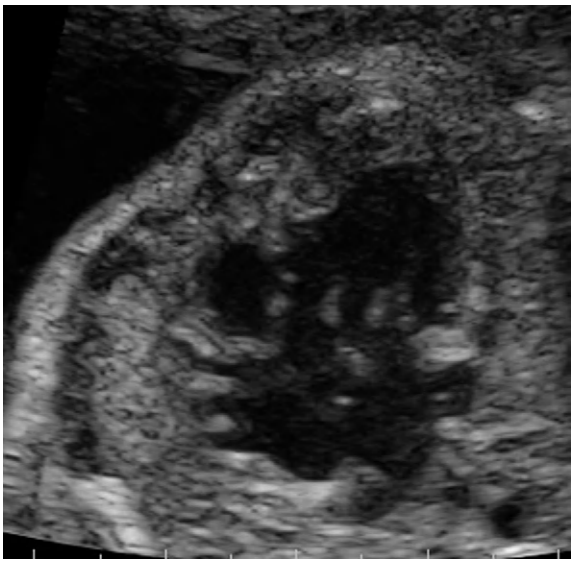


Fig. 15.18. – *Ventricule commun.*

Cœur univentriculaire

Sous ce terme sont regroupées les différentes formes de ventricule unique et de ventricule commun.

Le *ventricule unique* correspond à un arrêt précoce du développement embryologique, au stade où coexistent le ventricule primitif et le bulbus cordis, séparés par le foramen bulbi. Dans cette cardiopathie, les deux valves auriculoventriculaires s'ouvrent dans la même cavité, le ventricule primitif ou cavité principale. Un des vaisseaux de la base naît de la même cavité, l'autre d'une cavité accessoire, plus petite et latérale à la précédente, avec laquelle elle communique par une CIV souvent restrictive. Selon la position respective de l'aorte et de l'artère pulmonaire, malposées dans la moitié des cas, le tableau clinique néonatal est celui d'une insuffisance cardiaque sévère par hyperdébit pulmonaire ou celui d'une cyanose prédominante. Les possibilités de traitement ne sont que palliatives, reposant sur la réalisation d'une dérivation cavopulmonaire totale.

Dans le *ventricule commun*, il n'existe qu'une cavité ventriculaire dans laquelle s'ouvrent les deux valves auriculoventriculaires et d'où sont issus les deux gros vaisseaux, malposés ou non, sténotique(s) ou atrétique ou non (fig. 15.18).

Ces deux malformations n'incitent à aucune recherche génétique particulière.

Perte de la continuité septo-aortique et cardiopathies conotroncales

L'alignement observé entre le septum et le bord antérieur de l'aorte dans l'incidence des 5 cavités est un critère majeur de normalité du cœur. La perte de cette continuité est à l'origine d'une CIV située immédiatement sous les gros vaisseaux. Dans cette localisation, une CIV constitue le signe d'appel commun à la recherche des diverses malformations dérivant d'une évolution embryologique anormale du conotroncus.

Un diagnostic plus précis de la malformation peut être apporté par l'étude de la voie pulmonaire en distinguant plusieurs éventualités :

1. la voie pulmonaire apparaît strictement normale. Il s'agit d'une CIV sous-aortique isolée, habituellement de bon pronostic mais dont on peut déjà annoncer qu'elle nécessitera une fermeture chirurgicale ;
2. la voie pulmonaire est perméable mais hypoplasique. Il s'agit d'une tétralogie de Fallot, 2e cardiopathie cyanogène par ordre de fréquence (fig. 15.19). C'est également une cardiopathie chirurgicale mais la qualité de la réparation sera fonction de l'importance et du caractère plus ou moins diffus de l'hypoplasie de l'arbre artériel pulmonaire. « Les » tétralogies de Fallot représentent en effet tout un continuum entre la simple CIV sous-aortique évoquée plus haut et l'atrésie pulmonaire à septum ouvert abordée ci-dessous ;
3. le tronc pulmonaire est fortement hypoplasique et n'est le siège d'aucun flux antérograde. C'est une atrésie pulmonaire à septum ouvert. En amont de l'atrésie valvulaire, le ventricule droit est habituellement bien développé grâce à la présence de la CIV qui constitue sa seule voie de sortie. En aval, l'hypoplasie peut être limitée au tronc pulmonaire ou s'étendre sur les branches. La vascularisation pulmonaire est assurée de façon rétrograde par le canal artériel ou par des collatérales issues de l'aorte (MAPCA, *main aorto-pulmonary collateral artery*). Les possibilités de cure chirurgicale et la qualité finale de la réparation sont fortement dépendantes de l'étendue de l'hypoplasie artérielle pulmonaire ;
4. il est impossible d'individualiser un tronc pulmonaire au-dessus du ventricule droit et il n'existe qu'un seul

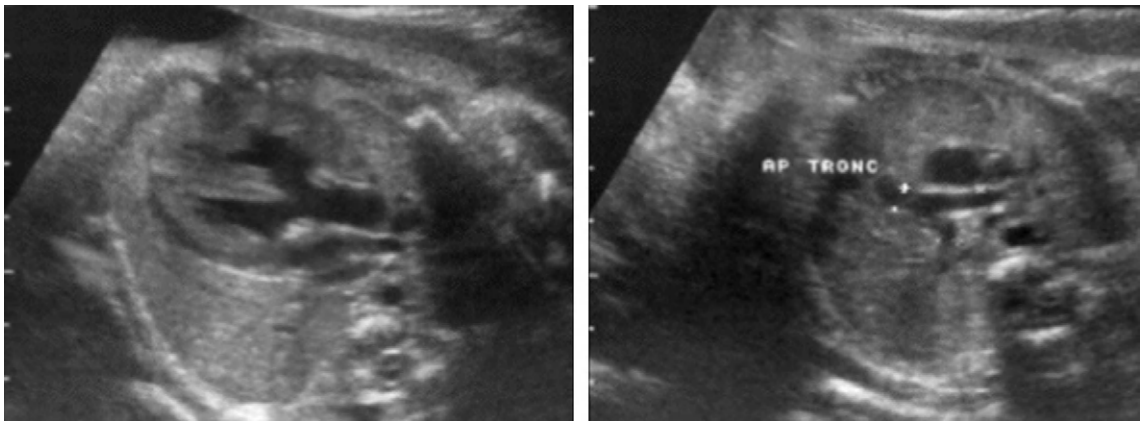


Fig. 15.19. – *Tétralogie de Fallot.* À gauche : *aorte dilatée et CIV sous-aortique.* À droite : *arbre pulmonaire hypoplasique mais perméable.*

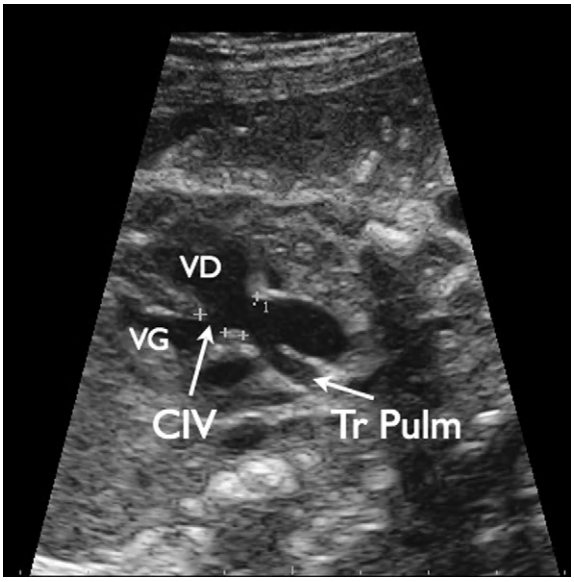


Fig. 15.20. – *Tronc artériel commun.*

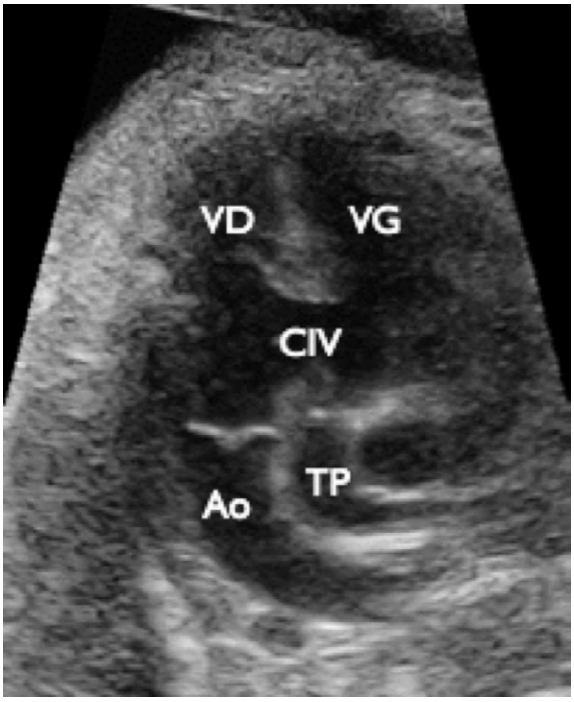


Fig. 15.21. – *Ventricule droit à double issue avec malposition vasculaire.*

appareil valvulaire sigmoïde. Une recherche attentive montre que le tronc pulmonaire (plus ou moins hypoplasique) ou les branches pulmonaires de façon individuelle naissent de la face latérale du seul gros vaisseau issu du cœur. C'est un tronc artériel commun (fig. 15.20). Il s'y associe fréquemment une fuite des valves troncales et le canal artériel est absent dans près de 50 % des cas. Le pronostic, chirurgical, peut être bon quand le tronc pulmonaire est présent et les valves peu ou pas fuyantes ;

5. les artères pulmonaires proximales sont fortement dilatées, anévrismales, et il existe un flux en va-et-vient au niveau des valves pulmonaires. Cette éventualité, très rare, oriente vers le diagnostic d'agénésie des valves pulmonaires. En règle générale, le canal artériel est absent dans cette cardiopathie dont le pronostic apparaît très réservé ;
6. l'association d'une discontinuité septo-aortique (responsable d'une CIV) et d'une perte de la continuité mitro-aortique par persistance d'un double conus, sous-pulmonaire et sous-aortique, aboutit au tableau de ventricule droit à double issue (VDDI) (fig. 15.21). La persistance d'un conus sous le vaisseau postérieur (normalement l'aorte) rend compte de la perte de la continuité entre les anneaux mitral et aortique, ainsi que du déplacement en tout ou partie (50 % au moins) de ce vaisseau au-dessus de la cavité ventriculaire droite. Outre la mise en évidence de la CIV par malalignement et du chevauchement marqué du deuxième

vaisseau sur le septum, on recherchera tout particulièrement une malposition vasculaire, une hypoplasie d'un des vaisseaux et la présence de sténose valvulaire ou sous-valvulaire (par des bourrelets musculaires développés sur le conus). Le pronostic est en effet très variable selon les associations, allant de celui d'une simple CIV (chirurgicale) à celui d'une cardiopathie difficilement curable quand s'associent malposition vasculaire, hypoplasie pulmonaire et autres anomalies cardiaques (canal atrioventriculaire, sténose mitrale, etc.) ou extracardiaques, fréquentes. Un VDDI peut s'observer dans le cadre d'un syndrome de DiGeorge mais également en cas de trisomie 13, 18, 21 ou 9.

Il existe d'autres cardiopathies entrant dans le cadre général des malformations conotroncales, soit plus rares, soit abordées par ailleurs dans ce chapitre (tableau 15.2). Toutes partagent, à des degrés variables, le risque d'être associée à une microdélétion du chromosome 22q11 et pour certaines, en particulier la tétralogie de Fallot, à une trisomie 21. Elles indiquent donc formellement une étude du caryotype fœtal.

Sténoses valvulaires, aortiques ou pulmonaires

Deux formes doivent être distinguées, de présentation très différente.

Les sténoses sévères, dites « critiques », sont symptomatiques dès la vie fœtale. L'obstacle est responsable d'une défaillance du ventricule situé en amont, qui se dilate et devient hypocinétique. Ses parois peuvent être envahies par une fibro-élastose sous-endocardique, qui engaine également l'appareil sous-valvulaire mitral ou tricuspide. Ces sténoses sont évolutives et peuvent se transformer en une véritable atrésie valvulaire, avec constitution secondaire d'une hypoplasie ventriculaire gauche ou droite. La découverte d'un tel tableau à l'examen de 22 SA est particulièrement péjorative et justifie les tentatives de dilatation valvulaire pratiquées *in utero* par quelques équipes.

TABLEAU 15-2

Cardiopathies par anomalie de migration des cellules de la crête neurale et du mésenchyme des arcs branchiaux.

Défauts de septation conotroncale	CIV sous-aortique Tétralogie de Fallot Atrésie pulmonaire à septum ouvert Ventricule droit à double issue Fenêtre aortopulmonaire Tronc artériel commun
Anomalie de position des coussinets conotroncaux	D-transposition des gros vaisseaux
Anomalies des arcs branchiaux	Interruption de la crosse aortique type B Double crosse aortique Crosse aortique droite en miroir

Les sténoses moins sévères ou modérées sont le plus souvent méconnues *in utero*. Cette méconnaissance est liée à une redistribution des débits vers le cœur sain, diminuant le gradient de pression de part et d'autre de la valve, et donc l'accélération du flux à ce niveau. Elles doivent être soupçonnées devant un aspect épaissi et/ou une ouverture incomplète des valves sigmoïdes, ainsi que devant le moindre aliasing observé en Doppler couleur.

Après la naissance, les sténoses valvulaires pulmonaires sont habituellement d'un pronostic excellent, une valvuloplastie percutanée suffisant à assurer la « guérison ». Il en va tout autrement pour les sténoses valvulaires aortiques qui ont tendance à se reproduire et nécessiteront tôt ou tard la mise en place d'une prothèse valvulaire. Ces sténoses peuvent s'inscrire dans une pathologie syndromique (syndromes de Noonan, d'Alagille, etc.).

Malpositions vasculaires

Diverses anomalies du développement embryologique (erreur lors de la rotation de la boucle cardiaque, anomalies des coussinets du conus, erreur lors de la septation du truncus primitif) peuvent conduire à une malposition des gros vaisseaux de la base, modifiant leurs rapports entre eux et avec les ventricules sous-jacents. Une malposition vasculaire est souvent présente dans les cardiopathies complexes. Elle peut également être isolée dans la transposition « simple » des gros vaisseaux.

D-transposition des gros vaisseaux (TGV ou discordance ventriculo-artérielle)

[La lettre D fait référence au sens de rotation de la boucle cardiaque, normale dans ce cas.]

C'est la malformation cardiaque cyanogène la plus fréquente, représentant 5 à 7 % des cardiopathies congénitales, 20–30/100 000 naissances, soit 150 à 220 nouveaux cas chaque année en France. Ses conséquences sont redoutables dès la naissance, les circulations pulmonaires et systémiques restant séparées l'une de l'autre et les échanges entre elles (débit cardiaque efficace) n'étant possibles que par les shunts fœtaux. À ce titre, c'est une urgence néonatale absolue et c'est certainement la cardiopathie qui bénéficie le plus d'un diagnostic anténatal [11].

Le signe d'appel échographique en est la perte du croisement physiologique des gros vaisseaux. Les deux vaisseaux de la base quittent le cœur de façon parallèle (fig. 15.22). Le vaisseau antérieur, issu du ventricule droit, est l'aorte, identifiée sur sa crosse. Le vaisseau postérieur, issu du ventricule gauche, est l'artère pulmonaire identifiée sur sa bifurcation précoce (fig. 15.23). Des variantes sont possibles quant à la position respective des anneaux vasculaires entre eux.

On parle de D-TGV simple quand la malposition vasculaire est isolée ou, par assimilation, quand il ne coexiste qu'une petite CIV sous-vasculaire, celle-ci ne modifiant pas de façon notable la prise en charge. Les formes compliquées peuvent comprendre ou associer une CIV plus large ou des CIV multiples, une sténose valvulaire

pulmonaire, des malformations de la voie aortique (hypoplasie, interruption de la crosse et surtout coarctation).

Lors du suivi anténatal d'une TGV, il est utile de surveiller certains éléments susceptibles de modifier la tolérance néonatale immédiate et la faisabilité de la réparation chirurgicale :

- l'absence de disparité importante du diamètre des anneaux vasculaires et de l'origine des gros vaisseaux ;
- en fin de grossesse, l'absence de restriction du flux au travers du foramen ovale ou de constriction prématurée du canal artériel, dont le risque est accru par les particularités de l'hémodynamique fœtale dans cette malformation [12].

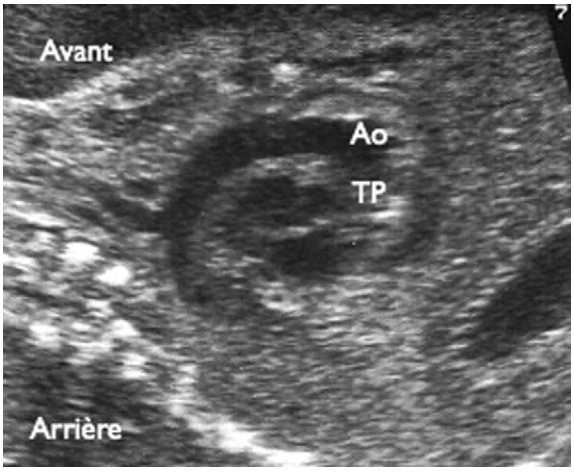


Fig. 15.22. – *D-TGV - vaisseaux parallèles et aorte antérieure.*



Fig. 15.23. – *D-TGV. Tronc pulmonaire issu du ventricule gauche.*

Une D-TGV simple est habituellement isolée, sans malformation extracardiaque significative, sans anomalie du caryotype fœtal.

La prise en charge en est bien codifiée : transfert *in utero* pour accouchement à proximité immédiate d'un centre cardiopédiatrique capable d'assurer simultanément la mise en place d'une perfusion de prostaglandines afin de maintenir le canal artériel ouvert et la création d'une large CIA par manœuvre de Rashkind (atrioseptostomie au ballonnet par cathétérisme, le plus souvent sous contrôle échographique).

L'intervention correctrice (détransposition ou « switch artériel ») est pratiquée dans les 10 jours suivant la naissance. Ce court délai est nécessaire pour que le ventricule gauche soit mis en position systémique (donc face à des résistances élevées) avant qu'il ait significativement involué.

Ces modalités ont transformé le pronostic de la malformation et plus de 95 % des enfants sont de retour à la maison à la fin du premier mois, opérés, sans traitement et virtuellement guéris.

L-transposition corrigée des gros vaisseaux (TGVc ou double discordance)

[La lettre L fait référence au sens, gauche et anormal, de rotation de la boucle cardiaque.]

Le diagnostic de cette malformation, rare, est l'illustration parfaite de l'intérêt d'une étude segmentaire systématisée du cœur fœtal. Elle associe une discordance auriculoventriculaire telle que le ventricule droit et la valve tricuspide font suite à l'oreillette gauche (fig. 15.24) et une discordance ventriculo-artérielle telle que l'aorte fait suite au ventricule droit.

D'un point de vue strictement hémodynamique, chaque discordance tend à corriger les conséquences de l'autre et les circulations fœtale puis néonatale se feront selon des circuits normaux, à ceci près que ce sont le ventricule

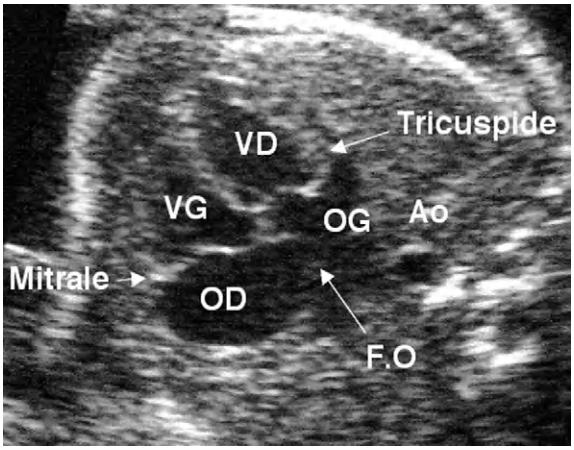


Fig. 15.24. – *Discordance auriculoventriculaire dans une transposition corrigée des gros vaisseaux.*

droit et la valve tricuspide qui devront lutter contre des résistances systémiques.

Plusieurs anomalies lui sont fréquemment associées. Parmi celles-ci, les plus importantes à rechercher car susceptibles d'aggraver considérablement le pronostic sont la présence d'une CIV, d'une sténose pulmonaire et surtout aortique, d'une dysplasie de la valve tricuspide ou d'un trouble conductif (bloc auriculoventriculaire complet fréquent).

Une double discordance isolée est compatible avec une survie prolongée de bonne qualité [13]. Le pronostic est beaucoup plus réservé dans les formes compliquées pour lesquelles les solutions chirurgicales sont imparfaites. Une double discordance peut s'intégrer dans un syndrome polymalformatif mais n'a pas de signification génétique par elle-même.

Anomalies de l'aorte

Dans ce paragraphe, nous regroupons trois malformations qu'il est utile de dépister à différents titres.

Crosse aortique droite

Épidémiologie : 0,1 % de la population ; 19/18 000 grossesses.

Normalement, l'aorte suit un trajet ascendant devant l'artère pulmonaire droite, puis oblique vers la gauche et en arrière en passant en avant de la trachée pour rejoindre le bord gauche du rachis dorsal. En cas de crosse droite, l'aorte ascendante passe en avant de la bronche souche droite puis se dirige en arrière tout en restant à droite de la trachée et de l'œsophage. On distingue deux types anatomiques principaux :

- la *crosse aortique droite isolée « en miroir »* dans laquelle les vaisseaux de la base ont une disposition en miroir de la normale et le premier vaisseau est un tronc brachiocéphalique gauche. Cette forme est associée dans 90 % des cas à d'autres anomalies cardiaques, en particulier la tétralogie de Fallot, l'atrésie pulmonaire à septum ouvert ou le tronc artériel commun ;
- la *crosse à droite avec composante rétro-œsophagienne*. Elle est beaucoup plus fréquente que la précédente et reste isolée dans 50 à 90 % des cas [14]. Le premier vaisseau de la crosse est la carotide gauche, suivie de la carotide droite et de la sous-clavière droite. L'artère sous-clavière gauche naît à partir d'un diverticule (diverticule de Kommerell) situé à l'origine de l'aorte descendante et recevant également le canal artériel et, de là, suit un trajet en arrière de la trachée et de l'œsophage. Cette distribution constitue un anneau vasculaire pouvant être responsable d'une compression trachéo-œsophagienne.

Le diagnostic échographique repose sur l'étude de l'aorte dans la coupe dite des « 3 vaisseaux ». En pratique, la découverte d'une crosse aortique à droite invite avant tout à rechercher d'autres malformations, en particulier conotroncales qui indiqueraient formellement la recherche d'une microdélétion 22q11. Lorsque la crosse à droite est parfaitement isolée, une amniocentèse systématique apparaît plus discutable.

En soi-même, une crosse aortique est le plus souvent asymptomatique (même avec diverticule de Kommerell) et n'incite à aucune mesure particulière quant au déroulement de la grossesse ou au choix du lieu d'accouchement. Après la naissance, les formes symptomatiques peuvent justifier une cure chirurgicale (section du canal artériel ou du ligament fibreux).

Interruption de la crosse aortique

C'est une malformation rare (1 % des cardiopathies congénitales) mais particulièrement utile à dépister car représentant une urgence néonatale à la fermeture du canal artériel. On distingue trois types selon le lieu de l'interruption (fig. 15.25). Une microdélétion 22q11 est présente dans 75 % des cas de type B, plus rare mais possible dans les autres cas.

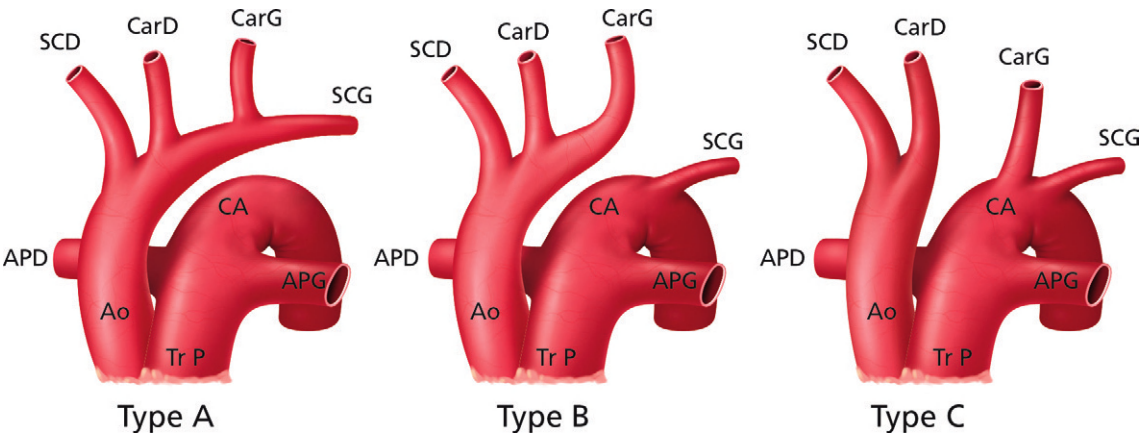


Fig. 15.25. – *Interruption de la crosse aortique. Classification selon le site de l'interruption.*

Le diagnostic échographique repose sur l'incidence de la crosse aortique, celle-ci étant impossible à dérouler dans sa totalité. Habituellement, l'aorte ascendante apparaît plus ou moins hypoplasique, contrastant avec l'aorte descendante. En Doppler couleur, on distingue deux flux : celui de l'aorte ascendante et celui du canal artériel, sans pouvoir faire la jonction entre les deux. Une CIV est presque constamment associée.

Le diagnostic prénatal permet une prise en charge précoce selon des modalités proches de celles utilisées pour une transposition des gros vaisseaux : transfert *in utero*, accouchement programmé, mise en route d'une perfusion de prostaglandines et cure chirurgicale précoce, le plus souvent avec un bon résultat.

Coarctation de l'aorte

Épidémiologie : 0,21 % des naissances ; 9 % des cardiopathies congénitales.

Il s'agit d'un rétrécissement plus ou moins localisé siégeant dans la portion isthmique de l'aorte en regard de l'abouchement du canal artériel. Une coarctation a peu de retentissement durant la vie fœtale, d'une part parce que le flux isthmique est naturellement réduit chez le fœtus, d'autre part parce que l'obstacle ne se constituera réellement qu'à la fermeture du canal, après la naissance.

La réputation de « bénignité », au moins relative, de cette malformation est usurpée à deux titres :

- en postnatal, la tolérance en est très variable et difficilement prévisible. La coarctation peut être révélée par un tableau de défaillance du ventricule gauche d'autant plus sévère qu'il n'est pas préparé à lutter contre cet obstacle ;
- une coarctation est rarement isolée et le rétrécissement ne concerne une courte portion de l'aorte que dans les formes les plus favorables. Les coarctations qui sont soupçonnées avant la naissance appartiennent rarement à cette catégorie.

Avant la naissance, les signes qui peuvent craindre la constitution d'une coarctation sont essentiellement la traduction d'une baisse du débit dans le cœur gauche et de sa redistribution vers le cœur droit :

- asymétrie ventriculaire aux dépens du ventricule gauche, d'autant plus à prendre en considération qu'elle est constatée avant 24–25 SA et que le rapport ventricule droit/ventricule gauche est supérieur à 1,5 ;
- aorte ascendante et horizontale hypoplasique et présentant une faible croissance durant le suivi (fig. 15.26), avec un rapport tronc pulmonaire/aorte supérieur à 1,5 [15].

Une suspicion de coarctation incite à proposer un accouchement dans une maternité de niveau III et une surveillance étroite du nouveau-né au moins jusqu'à la fermeture complète du canal artériel.

Un optimisme mesuré est de mise lors de l'information faite aux parents :

- d'autres anomalies sont présentes dans plus de deux tiers des cas : bicuspidie, sténose aortique valvulaire ou sous-valvulaire, anomalies mitrales, CIV ;
- 15 % des filles porteuses d'un syndrome de Turner présentent une coarctation.

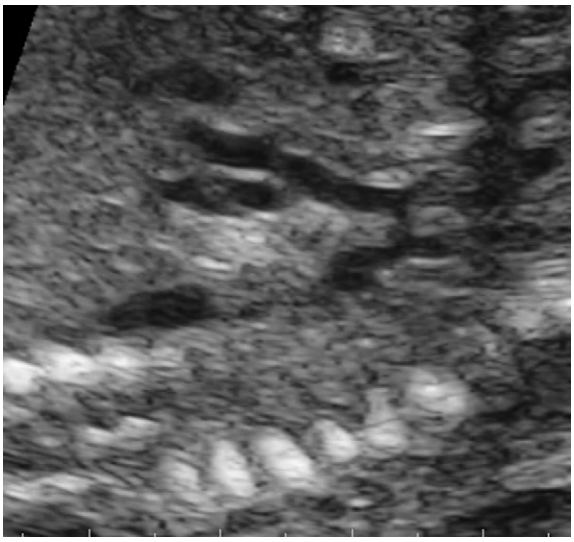


Fig. 15.26. – *Hypoplasie de l'aorte prédominant sur l'aorte horizontale dans un tableau de coarctation confirmée à la naissance.*

Anomalies diverses

Tumeurs cardiaques

Les tumeurs cardiaques sont rares chez le fœtus (0,14 % des grossesses) et typiquement de nature bénigne. Elles apparaissent habituellement entre 20 et 30 SA. Selon leurs localisation, nature et nombre, elles peuvent être responsables de troubles du rythme, d'insuffisance cardiaque et d'anasarque, voire de mort fœtale, par divers mécanismes : obstacle intracavitaire, compression péricardique, insuffisance myocardique par perte de tissu contractile, voire infarctus par compression extrinsèque d'une artère coronaire.

Les tumeurs les plus fréquentes chez le fœtus sont, dans l'ordre, le rhabdomyome, le tératome et le fibrome (tableau 15.3).

Les rhabdomyomes, le plus souvent multiples, représentent plus de la moitié des tumeurs fœtales (fig. 15.27). Ils sont associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville dans 50 à 80 % des cas [16] et constituent alors le signe d'appel principal, sinon unique, de cette phacomatose dont les lésions pathognomoniques, cérébrales et rénales, sont plus difficilement détectées par échographie chez le fœtus. À l'inverse, il faut savoir :

- qu'une sclérose tubéreuse de Bourneville ne s'accompagne pas toujours de rhabdomyome, même si c'est le cas le plus fréquent (plus de 50 %) ;
- qu'un rhabdomyome peut se présenter sous la forme d'une tumeur unique dans 10 à 15 % des cas [16].

Cardiomyopathies

Les cardiomyopathies de découverte fœtale sont rares et leur diagnostic souvent retardé, après 23 SA. Trois formes principales peuvent être distinguées :

TABLEAU 15-3

Différents types de tumeurs cardiaques fœtales (adapté d'après [17]).

Nature	*Caractéristiques*	*Fréquence*
Rhabdomyome	Ovoïde, hyperéchogène, homogène, libre dans une cavité ou enchâssée dans le myocarde (septum interventriculaire +) Signe d'appel principal en faveur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville	>60 %
Tératome	Hétérogène, avec calcifications et cavités cystiques Siège intrapéricardique au sein d'un épanchement plus ou moins abondant	20 %
Fibrome	Arrondi, souvent pédiculé, homogène Des calcifications sont possibles	12 %
Hémangiome	Hypoéchogène, vascularisé, situé dans l'oreillette droite à proximité des gros vaisseaux de la base Associé à un épanchement péricardique	5 %
Mésothéliome	Épanchement péricardique	2 %
Rhabdomyosarcome Lipome Myxome	Hétérogène, hyperéchogène Tumeur homogène, parfois multiple Un seul cas rapporté chez le fœtus [3]	≤1 %

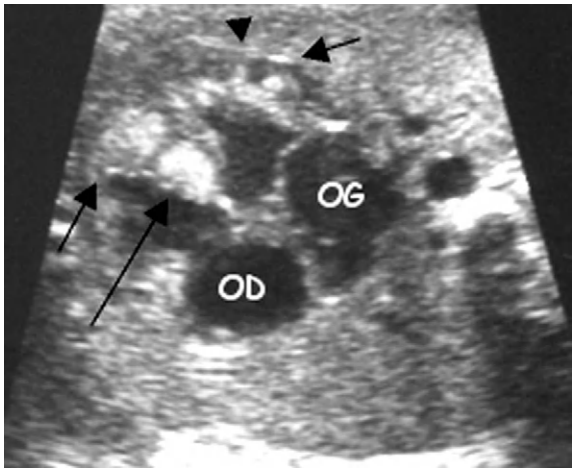


Fig. 15.27. – *Rhabdomyomes multiples.*

TABLEAU 15-4

Cardiomyopathie dilatée : principales étiologies.

Familiales	Fibro-élastose endocardique
Secondaires	Anémie fœtale (sévère) Infection virale Parvovirus B19, coxsackie, rubéole, herpès, adénovirus, cytomégalovirus, VIH, *Toxoplasma gondii* Trouble du rythme Tératome sacrococcygien Anticorps anti-Ro maternels (avec ou sans BAV) Maladie métabolique (cytopathie mitochondriale) Syndrome transfuseur-transfusé
Idiopathique	

- les **cardiomyopathies dilatées** et hypocinétiques. Ce sont les formes les plus fréquentes. Elles atteignent préférentiellement le ventricule gauche mais peuvent s'étendre aux deux ventricules ou au ventricule droit exclusivement. Une cardiomyopathie dilatée peut être d'origine familiale, secondaire à diverses affections fœtales ou idiopathique (tableau 15.4). En cas d'antécédent familial, un examen normal à 22 SA ne permet pas d'éliminer le diagnostic chez le fœtus et les signes peuvent n'apparaître que plus tardivement dans la grossesse, voire après la naissance ;
- les **cardiomyopathies hypertrophiques**. Elles prédominent sur l'un ou l'autre des ventricules et sont à différencier d'une hypertrophie secondaire à une malformation telle que sténose ou atrésie. La cause principale en est le diabète maternel, l'hypertrophie apparaissant tardivement, typiquement après 30 SA et étant spontanément régressive après la naissance. En l'absence de diabète maternel, un bilan morphologique complet du fœtus est indiqué à la recherche d'anomalies rénale ou urinaire elle-mêmes à l'origine d'une éventuelle hypertension fœtale. Là aussi, les anomalies chromosomiques sont rares, mais non les anomalies géniques, dont le syndrome de Noonan ;
- **cardiomyopathies restrictives**. Elles correspondent à un trouble de la fonction diastolique s'accompagnant d'une élévation des pressions de remplissage alors que la fonction systolique est conservée, au moins relativement. Cette forme est très rare et de diagnostic difficile chez le fœtus.

Le pronostic d'une cardiomyopathie fœtale est globalement sombre, fonction de l'étiologie [18]. On conçoit qu'une récupération myocardique soit possible pour une cardiomyopathie secondaire à une cause rythmique ou à une anémie, alors qu'elle n'est guère à espérer en cas de cause métabolique et très hypothétique, mais possible

après infection virale. Il est donc préférable de surseoir à toute décision avant d'avoir jugé de l'évolution sur plusieurs examens successifs.

Fibro-élastose sous-endocardique

Elle se caractérise par un épaississement diffus de l'endocarde ventriculaire qui devient fortement échogène en échographie. Cet épaississement est lié à une accumulation d'élastine et de collagène. Il peut s'observer sur l'endocarde ventriculaire droit ou gauche, avec une nette prédominance sur ce dernier (fig. 15.28).

Il est classique de distinguer des formes secondaires où la fibro-élastose est observée en présence d'une malformation cardiaque, le plus souvent obstructive, et des formes primitives quand elle est apparemment isolée. En fait, les formes dites primitives reconnaissent elles aussi diverses causes. Parmi celles-ci, il faut insister sur la responsabilité des infections virales maternofœtales, ce qui expliquerait que la fréquence des fibro-élastoses « primitives » ait considérablement régressée depuis la diffusion de la vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.

L'atteinte est habituellement sporadique, mais 10 % des fibro-élastoses reconnaîtraient une cause génétique, avec un risque de récurrence de 3 à 5 % lors des grossesses ultérieures [19].

Épanchements péricardiques

Au premier trimestre

La constatation d'un épanchement péricardique à l'examen de 12 SA est inhabituelle et toujours pathologique. Isolé, il incite à rechercher en premier lieu une anomalie chromosomique (trisomie 21).

Aux 2e et 3e trimestres

Il est normal d'observer un décollement péricardique lors de l'examen de 22 SA, présent chez 50 à 70 % des fœtus [20]. À ce terme, un décollement peut être considéré comme physiologique s'il est isolé et n'excède pas 2 mm d'épaisseur à 22 SA et 3 mm à 32 SA. Au-delà de cette valeur, un épanchement péricardique isolé peut là encore être le signe d'appel d'une trisomie 21 ou autre anomalie chromosomique, dans près de 30 % des cas s'il est observé à 22 SA [21].

Épanchements péricardiques pathologiques (fig. 15.29)

Ils peuvent rester isolés et la limite entre épanchement physiologique ou pathologique est parfois difficile à établir. Le caractère pathologique est plus évident, ou au moins probable, quand l'épanchement s'associe à d'autres anomalies, en particulier des épanchements d'autres séreuses.

D'après Slesnick et al. [22], un épanchement péricardique isolé de moins de 4 mm est de bon pronostic, avec disparition spontanée lors du suivi. Au-delà de cette valeur, il est le plus souvent associé à d'autres anomalies, cardiaques ou extracardiaques ou à une altération de fonction ventriculaire et reconnaît diverses causes. Son pronostic est alors réservé.

Troubles du rythme cardiaque chez le fœtus

La constatation d'irrégularités du rythme cardiaque fœtal (RCF) lors d'une échographie est fréquente, jusqu'à 2 % des grossesses [23]. Le plus souvent, l'irrégularité

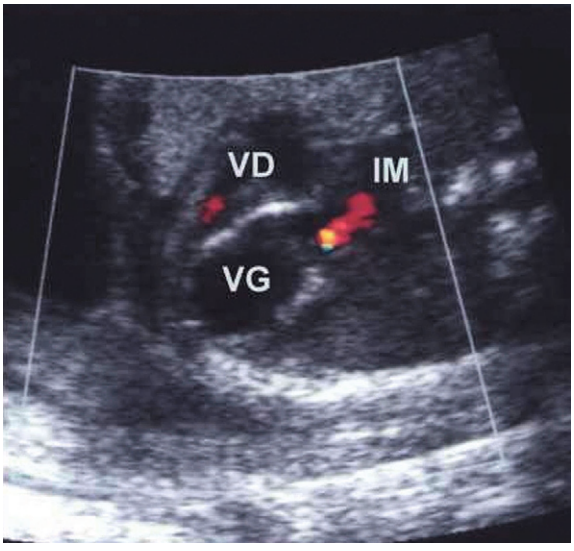


Fig. 15.28. – *Fibro-élastose sous-endocardique prédominant sur le septum et accompagné d'une fuite mitrale.*

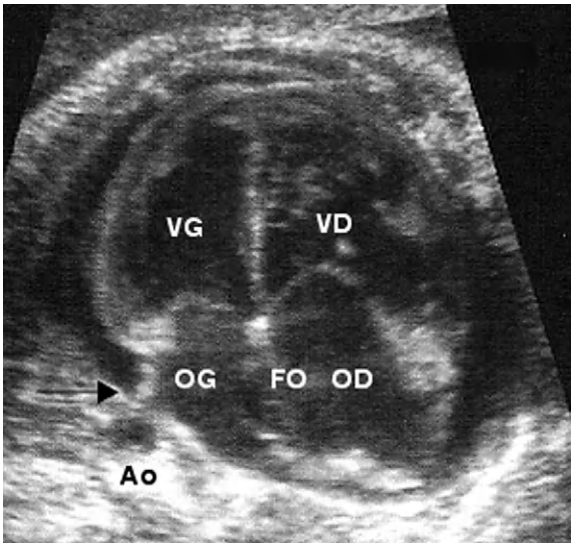


Fig. 15.29. – *Épanchement péricardique. Noter la ligne de réflexion du péricarde en regard de l'oreillette gauche (*flèche*).*

du rythme ne fait que traduire la présence d'extrasystoles, habituellement sans conséquence pour le fœtus et la poursuite de la grossesse. Les troubles du rythme fœtal réellement préoccupants, tachycardies par trouble de l'excitabilité ou bradycardies liées à un trouble de la conduction intracardiaque, sont beaucoup plus rares et représentent moins de 10 % de l'ensemble.

Circonstances de découverte

Un trouble du rythme fœtal est découvert le plus fréquemment de façon fortuite, soit lors d'une échographie obstétricale de routine, soit lors d'un enregistrement externe du RCF. Il est plus rare que l'examen soit motivé par des manifestations cliniques secondaires à ce trouble rythmique, telles que la diminution des mouvements actifs fœtaux ou la prise de poids et l'augmentation du volume utérin traduisant une anasarque en l'absence de pathologie infectieuse ou auto-immune.

Le trouble du rythme se signale alors soit par des irrégularités survenant sur un rythme de base normal, soit par un rythme régulier mais anormalement rapide, typiquement supérieur à 200/min, soit enfin par un rythme anormalement lent, régulier ou non. D'emblée, il faut préciser qu'un rythme apparemment trop lent ne traduit pas obligatoirement une réelle bradycardie fœtale mais peut s'observer en présence de troubles de l'excitabilité. Cela est particulièrement vrai au cours d'un enregistrement externe, en raison des limites de l'appareillage incapable de « suivre » un rythme trop rapide (> 200/min) ou de détecter, et donc de comptabiliser, certaines extrasystoles. Cela implique de pratiquer systématiquement une échographie pour analyser précisément le RCF lorsqu'un trouble du rythme fœtal soutenu est soupçonné sur un enregistrement externe.

Arythmie physiologique ou pathologique ?

Dans le cœur normal, l'activation cardiaque est sous la dépendance du nœud sinusal, qui imprime sa propre fréquence successivement aux oreillettes puis aux ventricules. Sous l'influence du système nerveux autonome, le rythme cardiaque est physiologiquement fluctuant et irrégulier. D'origine vagale, des épisodes de ralentissement avec une fréquence aussi basse que 50 à 70/min peuvent être considérés comme physiologiques si ces accès sont brefs, isolés et influencés par la position maternelle. Il en est de même des phénomènes d'accélération provoqués par une stimulation sympathique, sans signification pathologique s'ils sont brefs, transitoires et au-dessous de 200/min.

Une tachycardie de fréquence supérieure à 150/min et durable est anormale et peut être de deux origines :

- soit il s'agit d'une *tachycardie secondaire* (ou réactionnelle) à une pathologie générale de la mère et/ou du fœtus : anémie, infection, hyperthyroïdie, insuffisance cardiaque, etc. D'une fréquence habituellement inférieure à 200/min, de telles tachycardies relèvent non pas d'un traitement spécifique mais de celui de la pathologie causale ;
- soit il s'agit d'une *tachycardie primitive* et autonome, par trouble propre de l'excitabilité cardiaque. Le RCF excède alors fréquemment (mais pas toujours) 200/min et ce trouble nécessite une prise en charge spécifique. Seules ces tachycardies seront envisagées ici.

Moyens d'étude du rythme cardiaque fœtal

Avant la naissance, en raison des difficultés de l'enregistrement de l'ECG fœtal, cette étude repose sur l'échocardiographie qui permet d'analyser l'activité non pas électrique mais mécanique des oreillettes et des ventricules en visualisant deux de ses conséquences :

- les mouvements de paroi (contraction), visibles en échographie 2D mais étudiés au mieux en échographie mode TM (*time-motion*) ;
- leurs effets sur les flux sanguins, visibles en Doppler couleur mais étudiés au mieux en mode Doppler pulsé.

Étude des mouvements de parois (échographie TM)

L'étude en mode TM est guidée par l'imagerie bidimensionnelle. La ligne de tir doit traverser successivement une oreillette et un ventricule pour permettre l'analyse simultanée de leurs contractions. Peu importe la latéralité de ces cavités, qui peut d'ailleurs être différente pour l'une et l'autre. L'important est que leur enregistrement soit simultané et de positionner la ligne TM sur des segments de parois bien individualisés et dont les mouvements ont une amplitude suffisante (fig. 15.30 et 15.31).

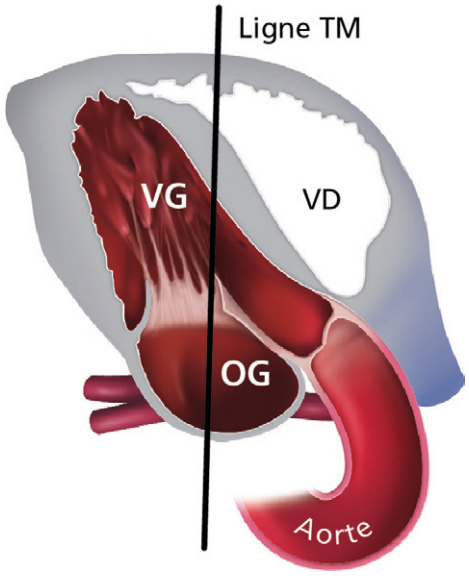


Fig. 15.30. – *Étude des troubles du rythme par échographie TM.*

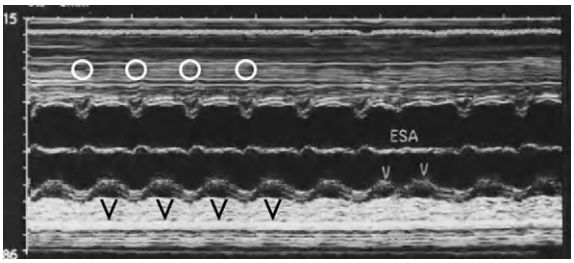


Fig. 15.31. – *Étude des troubles du rythme par échographie TM. Extrasystole auriculaire*

L'examen en mode TM est bien adapté à l'étude des tachycardies comme à celle des bradycardies.

Étude des flux vasculaires (Doppler pulsé)

Le principe est identique : enregistrer de façon simultanée un flux veineux et un flux artériel traduisant respectivement l'activité des oreillettes et celle des ventricules. À cette fin, on utilise une fenêtre d'échantillonnage élargie et recouvrant les deux vaisseaux explorés, ceux-ci étant proches du cœur (fig. 15.32).

Le flux unique et de haute vitesse observé sur l'artère est contemporain de la contraction ventriculaire.

Parmi les différents accidents observables sur le flux veineux, on peut individualiser une onde de reflux contemporaine de la contraction auriculaire.

Cette méthode est mieux adaptée à l'étude des bradycardies qu'à celle des tachycardies fœtales.

Extrasystoles (rythme cardiaque irrégulier)

Un rythme cardiaque irrégulier, à l'origine d'impression de « ratés » lors de l'examen du cœur fœtal, est dû le plus souvent à la survenue d'extrasystoles dont on localise l'origine, auriculaire ou ventriculaire, par l'étude de leur séquence d'activation.

Extrasystoles auriculaires

Elles sont de loin les plus fréquentes. Elles peuvent survenir à tout moment au cours de la grossesse, seraient plus fréquentes après 28 SA, avec un pic entre 36 et 41 SA où elles seraient retrouvées chez 1 à 2 % des fœtus.

La plupart surviennent indépendamment de toute anomalie cardiaque, fonctionnelle ou structurale et n'ont pas de retentissement appréciable sur l'hémodynamique fœtal. Le plus souvent, elles se résolvent spontanément à la naissance ou dans les jours suivants celle-ci.

Toutes les extrasystoles auriculaires (ESA) partagent le fait d'être responsables d'une contraction auriculaire prématurée mais peuvent revêtir deux aspects selon que celle-ci est suivie (ESA conduite) ou non (ESA bloquée) d'une contraction ventriculaire également prématurée :

- les *ESA conduites* sont facilement reconnues sur un tracé en mode TM comme une séquence auriculoventriculaire complète et normale, mais survenant plus tôt qu'attendue et suivie d'un repos compensateur (fig. 15.31) ;

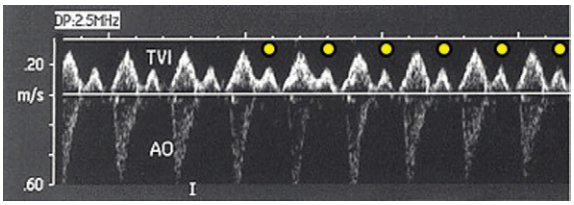


Fig. 15.32. – *Étude des troubles du rythme par Doppler pulsé. Les points jaunes marquent les ondes A auriculaires sur le flux veineux.*

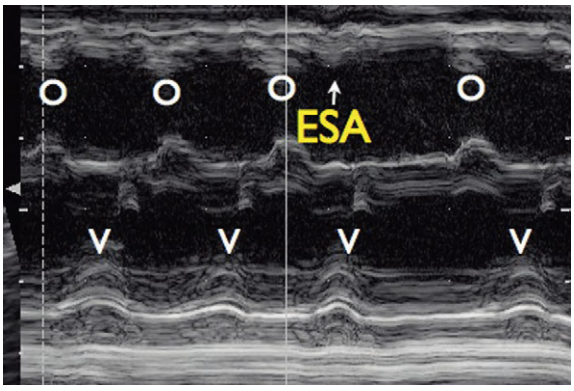


Fig. 15.33. – *Extrasystole auricualire bloquée à l'origine d'un ralentissement du rythme ventriculaire (pseudo-bradycardie).*

- les *ESA bloquées* (7 % des ESA) sont plus difficilement reconnues et souvent à l'origine d'un diagnostic erroné de bradycardie, en échographie et encore plus sur un enregistrement externe. L'activation, très prématurée, atteint les ventricules alors qu'ils sont encore en phase réfractaire et non excitables. L'ESA est suivie d'une pause ventriculaire. La fréquence ventriculaire peut apparaître ralentie de façon plus durable et égale à la moitié ou au tiers de celle des oreillettes quand le phénomène se répète de façon régulière (fig. 15.33).

En dehors du travail, la constatation d'une « bradycardie fœtale » sur un enregistrement externe doit conduire à pratiquer une échographie pour s'assurer qu'il ne s'agit pas simplement d'ESA bloquées, indépendantes de toute hypoxie fœtale.

En présence d'ESA, le risque de décompensation cardiaque est faible (<2 %) et ne s'observe qu'en cas de malformation cardiaque associée [24].

Le risque de passage en tachycardie soutenue (favorisée par la coexistence d'une voie accessoire) est inférieur à 5 % si les ESA sont conduites ; il est un peu plus élevé mais inférieur à 15 % si elles sont bloquées [25]. Ce risque semble augmenté lorsque s'associent de multiples ESA et un rythme ventriculaire plus lent. Il en est de même si l'extrasystolie est d'apparition précoce, avant 28 SA.

Un traitement anti-arythmique systématique n'est donc pas recommandé, mais une surveillance particulière peut se justifier en cas d'ESA fréquentes (>1 ESA tous les 10 complexes), bloquées ou d'apparition précoce.

Extrasystoles ventriculaires

Elles sont beaucoup plus rares (7 % des extrasystoles) et apparaissent bénignes si elles sont isolées. On les reconnaît en échographie TM sur la survenue d'une contraction ventriculaire prématurée, conduisant à une fermeture brutale et également prématurée de la valve auriculoventriculaire, suivie ou non d'une contraction auriculaire.

Tachycardies fœtales

Beaucoup plus rares, les tachycardies fœtales sont d'une tout autre gravité, car souvent mal tolérées et à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité non négligeable, pré- comme postnatale [26]. La possibilité de les traiter efficacement *in utero* laisse espérer la naissance d'un nouveau-né bien portant et normal, les lésions associées étant rares (<5 % des cas).

Mécanismes et diagnostic des tachycardies fœtales

Une tachycardie fœtale peut résulter d'un trouble de l'excitabilité auriculaire, d'une anomalie de la jonction entre oreillettes et ventricules, à l'origine de phénomène de réentrée ou d'un trouble de l'excitabilité à l'étage ventriculaire.

Troubles de l'excitabilité auriculaire : fibrillation et flutter auriculaire

La *fibrillation auriculaire* serait exceptionnelle chez le fœtus et sa réalité est même controversée, du moins en l'absence de cardiopathie. Il en va tout autrement du *flutter auriculaire*, 2e cause par ordre de fréquence et à l'origine de 20 à 30 % des tachycardies fœtales. Un flutter peut survenir à partir de 27 à 30 SA. Il active les oreillettes selon un circuit circulaire rapide à une fréquence comprise entre 350 et 500/min, responsable d'une altération majeure de la contraction des oreillettes. Cette activation est transmise aux ventricules, rarement à la même fréquence (conduction 1/1), le plus souvent à une fréquence moindre (120 à 260/min) grâce au blocage de certaines impulsions par le nœud auriculoventriculaire (conduction 2/1 ou 3/1).

En pratique, on soupçonne ce mécanisme devant une tachycardie découverte au cours du 3e trimestre associant une fréquence auriculaire très rapide et régulière à une fréquence ventriculaire moins rapide et souvent irrégulière (bloc de conduction variable) (fig. 15.34).

Un troisième mécanisme peut être rencontré : la *tachycardie atriale* liée à la présence d'un foyer ectopique. Cette éventualité, nettement plus rare, pose un difficile problème de diagnostic différentiel avec les tachycardies jonctionnelles décrites ci-dessous.

Tachycardies jonctionnelles par réentrée

Ce sont les plus fréquentes, 4 à 6 pour 1 000 grossesses (60 à 90 % des tachycardies fœtales). Elles sont secondaires soit à un circuit de « micro-réentrée » se produisant à l'intérieur du nœud auriculoventriculaire, soit à un circuit de « macro-réentrée » unissant oreillettes et ventricules et empruntant les voies de conduction normales dans un sens et un faisceau accessoire (voie de pré-excitation) dans l'autre. Ce dernier mécanisme serait le plus fréquent, impliqué dans plus de 50 % des TSV fœtales.

Ces tachycardies par réentrée se caractérisent par un début et une fin brusques et une fréquence identique des oreillettes et des ventricules, comprise habituellement entre 220 et 340/min (fig. 15.35).

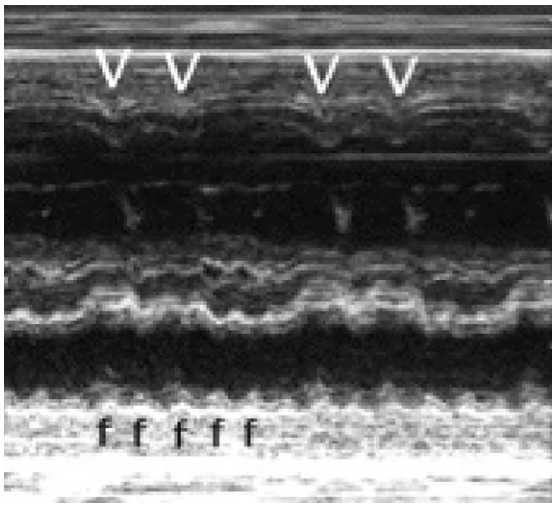


Fig. 15.34. – *Flutter auriculaire à conduction variable.*

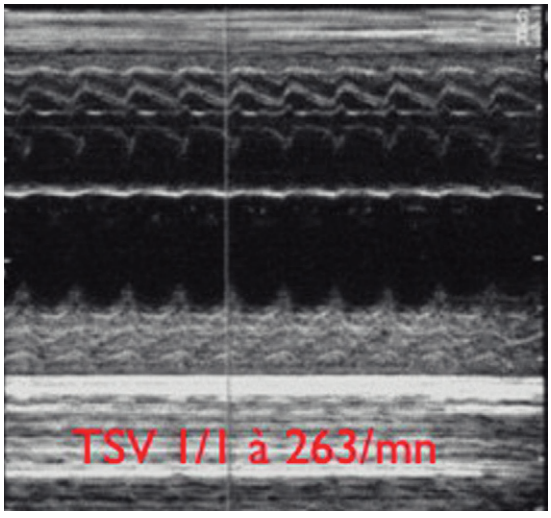


Fig. 15.35. – *Tachycardie jonctionnelle par réentrée. Noter la fréquence identique des oreillettes et des ventricules.*

Tachycardies ventriculaires (et hissiennes)

Chez le fœtus, on ne peut les distinguer entre elles si ce n'est que les tachycardies hissiennes sont réputées particulièrement difficiles à traiter, toutes deux présentant

une fréquence ventriculaire comprise entre 180 et 300/min. Le plus souvent, ces tachycardies ne sont pas transmises aux oreillettes et leur diagnostic est alors aisé devant la constatation d'une dissociation entre la fréquence ventriculaire rapide et une fréquence auriculaire plus lente, et dissociée de la précédente. Ces tachycardies sont exceptionnelles.

Conséquences d'une TSV fœtale

Une tachycardie soutenue s'accompagne rapidement de manifestations d'insuffisance cardiaque, d'abord diastolique, avec élévation des pressions veineuses par défaut de remplissage des ventricules et stase auriculaire. Ce phénomène est aggravé par l'apparition d'une fuite tricuspide et, en cas de flutter, par un reflux massif dans les veines lors de la contraction des oreillettes sur des valves auriculoventriculaires fermées. Cette hyperpression veineuse est responsable à son tour d'une diminution du drainage lymphatique et d'une altération de la fonction hépatique avec hypoalbuminémie et diminution de la pression oncotique.

Il en résulte l'apparition d'œdèmes sous-cutanés, d'épanchement (pleuraux, péricardique, ascitique) et finalement d'une anasarque fœtale. Le risque qu'une anasarque se développe est indépendant du mécanisme du trouble rythmique mais serait corrélé au petit âge gestationnel et à la durée d'évolution de la tachycardie.

L'insuffisance cardiaque systolique est plus tardive et inconstante. Elle est marquée par des cavités ventriculaires dilatées et hypocinétiques et l'apparition d'une insuffisance des valves tricuspide et/ou mitrale par dilatation de leurs anneaux.

Un trouble du rythme prolongé peut par ailleurs être à l'origine de lésions cérébrales de nature ischémique (leucomalacie périventriculaire) et/ou hémorragique. De telles lésions ne semblent observées que chez les fœtus en anasarque [27].

Conduite pratique

Le bilan initial d'une tachycardie soutenue vise trois objectifs :

- caractériser le trouble rythmique selon son mécanisme ;
- éliminer la présence d'une malformation cardiaque associée, en particulier la maladie d'Ebstein, une double discordance, une myocardite et une cardiomyopathie ou enfin une pathologie tumorale. Cette éventualité est rare et représente moins de 5 % des cas ;
- apprécier la tolérance hémodynamique par l'étude des flux veineux, la recherche d'une fuite tricuspide, d'œdèmes, d'épanchements ou d'une anasarque, données que l'on quantifiera afin de servir de référence lors du suivi.

Les principes généraux du traitement sont les suivants :

- il est admis qu'il faut traiter si le trouble du rythme est permanent ou présent pendant plus de la moitié du temps de l'examen [28] ou s'il s'accompagne d'une anasarque ;
- après 34–35 SA, le choix est ouvert entre extraction « en urgence » et traitement médicamenteux *in utero*. Avant ce terme, un traitement *in utero* est préconisé, surtout s'il existe une anasarque ;
- la présence d'une anasarque est un élément péjoratif à double titre. Le traitement médicamenteux risque d'être moins efficace par perturbation du passage transplacentaire de la plupart des anti-arythmiques ; la mortalité, globalement inférieure à 5 % en l'absence d'anasarque, s'élève à 13–35 % en sa présence [26] ;
- si l'option d'un traitement *in utero* est retenue, celui-ci impose l'hospitalisation dans un milieu permettant une surveillance étroite de la mère comme du fœtus (maternité de niveau III). Les doses très élevées d'anti-arythmiques qu'il est nécessaire d'administrer à la mère pour espérer obtenir un taux sérique efficace chez le fœtus (tableau 15.5) imposent un examen cardiologique initial et un suivi minutieux de la mère tout au long du traitement. Classiquement, le traitement initial repose sur la digoxine. Son efficacité est diversement appréciée mais constamment médiocre si une anasarque est présente. Dans cette éventualité, plusieurs auteurs font d'emblée appel aux molécules habituellement utilisées en 2e intention (flécaïnide, vérapamil ou sotalol), voire à l'amiodarone, classiquement réservée aux formes rebelles [29]. Avec cette dernière, il faudra surveiller la thyroïde fœtale puis la fonction thyroïdienne du nouveau-né, une hypothyroïdie transitoire n'étant pas rare ;
- après régularisation, le pronostic pré- comme postnatal est généralement bon mais un suivi s'imposera après la naissance où 50 % des enfants présenteront une récidive et un tiers environ nécessiteront un traitement plus ou moins prolongé.

TABLEAU 15-5

Posologies des principaux anti-arythmiques utilisés (modifié d'après [37]).

Anti-arythmique	*Dose de charge maternelle*	*Dose d'entretien (PO) maternelle*	*Taux sérique*
Digoxine	0,5–1 mg IV	0,25–0,50 mg/j	1–2 ng/ml
Vérapamil		80–160 mg/j	80–300 ng/ml
Flécaïnide		100–200 mg/j	0,4–0,8 µg/ml
Sotalol		80–160 mg/j	
Amiodarone	800–1 600 mg	400–800 mg/j	0,5–2,5 µg/ml

Bradycardies fœtales par trouble de la conduction

Une bradycardie fœtale est pathologique lorsque la fréquence ventriculaire est inférieure à 100–120/min de façon durable. Au-delà de la constatation d'un rythme cardiaque fœtal ralenti, il est important d'essayer d'en préciser le mécanisme, qui orientera vers la ou les causes possibles, déterminant ainsi la conduite à tenir et le pronostic.

Méthode d'étude par échocardiographie

L'examen échographique utilise les mêmes modalités et repose sur les mêmes principes que pour l'étude des troubles de l'excitabilité. L'étude Doppler trouve ici tout son intérêt.

Que ce soit en mode TM ou à l'aide du Doppler, la caractérisation du trouble passe par l'étude systématique et simultanée des trois éléments suivants :

- le rythme auriculaire : est-il normal ou ralenti, est-il régulier ou non ?
- le rythme ventriculaire : ralenti par définition, est-il ou non le même que celui des oreillettes ? Ce rythme est-il régulier ou non ?
- la relation entre les deux avec trois possibilités :
  - il existe une séquence auriculoventriculaire permanente. Une mesure de l'intervalle PR permettra de préciser si celui ci est normal ou allongé (bloc du 1er degré),
  - il existe une séquence auriculoventriculaire mais celle-ci est discontinue,
  - il n'y a pas de séquence auriculoventriculaire organisée : oreillettes et ventricules semblent se contracter indépendamment les unes des autres.

Mesure de l'intervalle PR

En échographie, l'intervalle PR correspond à l'intervalle séparant le début de la contraction auriculaire du début de la contraction ventriculaire. Cet intervalle PR échographique est plus long que celui observé sur un ECG de près de 30 ms [30]. Il est mesuré par étude Doppler, en utilisant une fenêtre d'échantillonnage suffisamment large pour englober à la fois un témoin de la contraction auriculaire et un témoin de l'activité ventriculaire (fig. 15.36). Selon cette méthode, un intervalle PR normal est compris entre 90 et 140 ms chez le fœtus. On considère qu'il existe un BAV du 1er degré quand l'intervalle PR est égal ou supérieur à 150 ms [30].

Les mécanismes possibles et leurs causes

Les bradycardies fœtales relèvent de trois mécanismes principaux.

Bradycardie sinusale

La fréquence de contraction des oreillettes et celle des ventricules sont identiques, la séquence auriculoventriculaire est normale et permanente. Les principales causes de bradycardie fœtale soutenues sont résumées dans le tableau 15.6.

Extrasystoles auriculaires bloquées, isolées, bi- ou trigéminées

Comme vu plus haut, ces extrasystoles peuvent être à l'origine d'une fausse bradycardie. Beaucoup plus fréquentes chez le fœtus que les bradycardies réelles, c'est le premier diagnostic qui doit être évoqué et recherché par échographie.

Trouble de la conduction auriculoventriculaire

Là aussi, la fréquence auriculaire peut être normale ou augmentée, mais le rythme des oreillettes reste parfaitement régulier, ce qui fait la différence avec le trouble précédent. Le rythme ventriculaire peut être soit régulier, soit irrégulier :

- rythme irrégulier : il manque périodiquement une contraction ventriculaire dans une séquence auriculoventriculaire grossièrement normale. En fait, une étude plus attentive montre un allongement progressif de l'intervalle PR jusqu'à la contraction ventriculaire manquante. Il s'agit d'un bloc auriculoventriculaire du 2e degré type 1 ;
- rythme régulier : deux éventualités sont possibles selon la relation existant entre contraction auriculaire et contraction ventriculaire :
  - la fréquence des ventricules est strictement identique à celle des oreillettes et chaque contraction ventriculaire est précédée d'une contraction auriculaire. La seule anomalie réside dans un intervalle PR allongé, supérieur à 150 ms chez le fœtus. Il s'agit d'un bloc auriculoventriculaire (BAV) du 1er degré ou allongement de l'intervalle PR,
  - la fréquence des ventricules est plus lente que celle des oreillettes et toutes les contractions auriculaires ne sont pas suivies d'une contraction ventriculaire. Deux possibilités :
    - BAV du 2e degré sous la forme d'un bloc 2/1. Il manque une contraction ventriculaire toutes les deux contractions auriculaires mais chaque contraction ventriculaire est précédée d'une séquence auriculoventriculaire normale,
    - BAV du 3e degré ou BAV complet (voir ci-dessous). Dans ce cas, la séquence ventriculaire, régulière mais lente (typiquement comprise entre 40 et 80/min), est totalement indépendante de la séquence auriculaire, plus rapide (fig. 15.37).

Bloc auriculoventriculaire complet

Observé chez 1/15 000 nouveau-nés vivants environ, sa fréquence est plus élevée *in utero* où il représente 30 à 40 % des troubles majeurs du RCF.

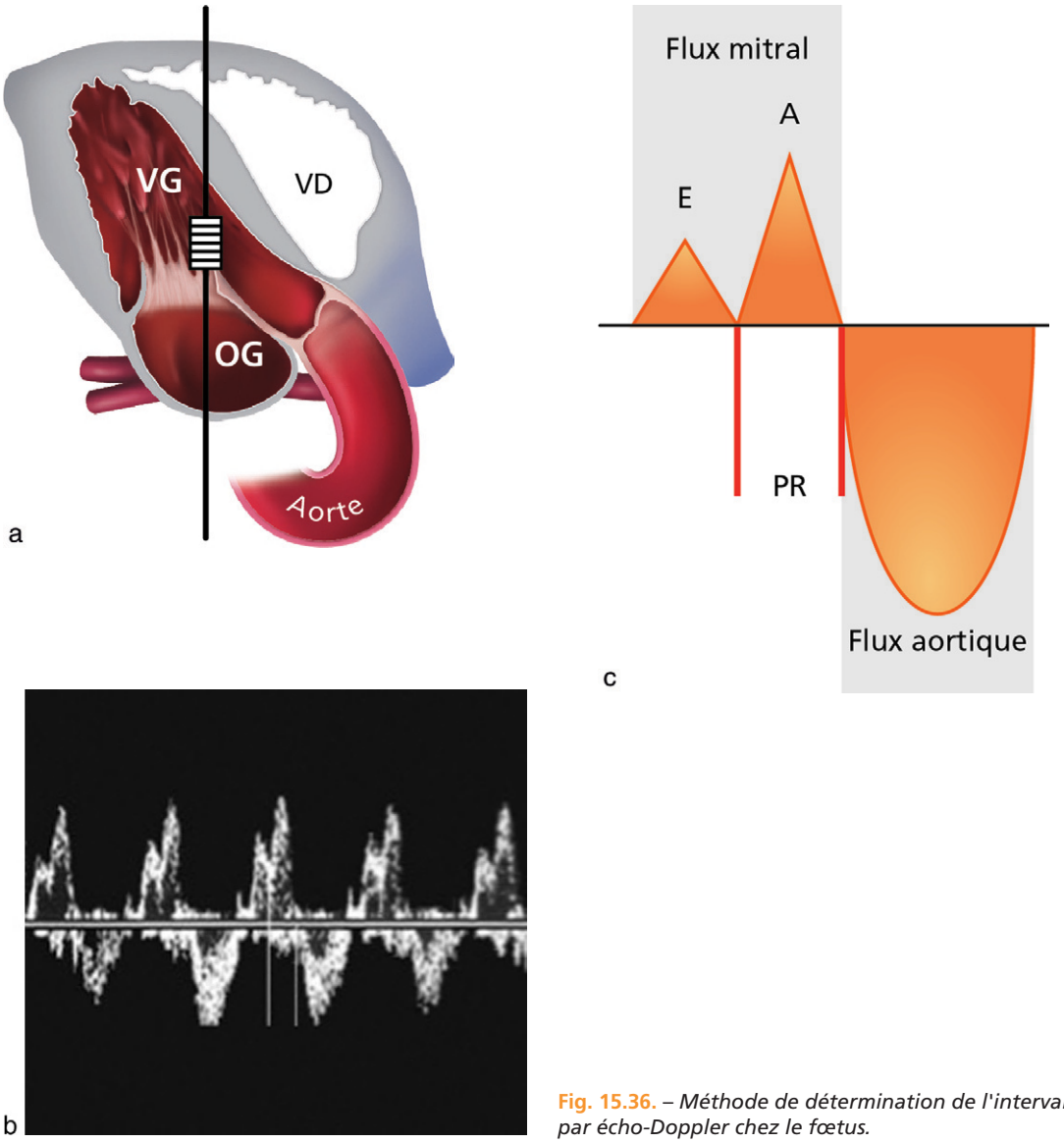


Fig. 15.36. – *Méthode de détermination de l'intervalle PR par écho-Doppler chez le fœtus.*

TABLEAU 15-6

Bradycardies fœtales : principales causes.	
Maternelles	Traitement anti-arythmique passant la barrière placentaire Traitement bêtabloquant
	Anticorps anti-SSA et anti-Ro
Fœtales	Hypoxie, acidose Syndrome du QT long congénital Bloc sino-auriculaire

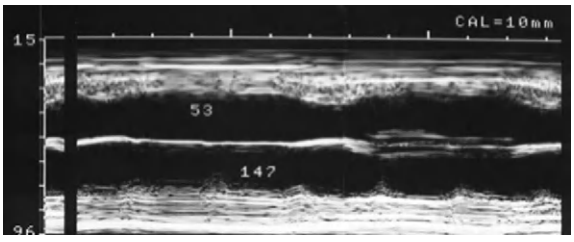


Fig. 15.37. – *BAV complet. Dissociation complète entre une fréquence auriculaire rapide et une fréquence ventriculaire lente, sans séquence auriculoventriculaire visible.*

Dans la moitié des cas, ce trouble conductif apparaît en présence d'une malformation cardiaque, principalement un isomérisme gauche ou une transposition corrigée des gros vaisseaux. Le pronostic est alors très péjoratif. Plus rarement, il s'associe à un canal atrioventriculaire complet, un ventricule unique, un ventricule droit à double issue, une cardiomyopathie, ou vient compliquer une myocardite.

Lorsqu'il est isolé, un BAV complet est lié au passage transplacentaire d'anticorps maternels anti-SSB/La et/ou anti-SSA/Ro. Typiquement, il vient compliquer la grossesse d'une mère atteinte de lupus érythémateux disséminé ou d'un syndrome de Sjögren mais peut être observé dans 1 à 2 % des grossesses menées par des femmes apparemment indemnes cliniquement.

Lors d'une grossesse chez une femme lupique, une surveillance *hebdomadaire* du cœur fœtal est recommandée entre 16 et 26 SA, puis *bi-hebdomadaire* entre 26 à 34 SA. Son objectif est de dépister l'apparition d'un trouble conductif mineur ou de signes de myocardite qui inciteraient à la mise en œuvre d'une corticothérapie maternelle.

Lors d'une échographie du premier trimestre (12 SA), l'association d'une clarté nucale augmentée et d'une bradycardie fœtale doit faire recherche un BAV complet. À ce terme, un BAV complet est indépendant d'un éventuel lupus maternel mais une malformation cardiaque est quasiment toujours présente, le plus souvent sévère et d'évolution létale.

Pronostic

Le pronostic d'un BAV complet est réservé. Les deux marqueurs les plus péjoratifs seraient la présence d'une anasarque et l'association à une cardiopathie complexe [31]. La valeur pronostique d'une fréquence ventriculaire inférieure à 55/min est actuellement plus controversée. Une mauvaise fonction ventriculaire et la présence d'extrasystoles ventriculaires sont également de mauvais pronostic. Le pronostic d'un BAV sans cardiopathie associée est meilleur, sauf s'il s'accompagne d'une franche cardiomégalie.

Traitement

Sauf exception, une fois installé, un BAV complet est irréversible. Divers traitements ont été proposés pour tenter de diminuer l'inflammation (corticoïdes), de traiter l'insuffisance cardiaque (digoxine) et d'accélérer la fréquence ventriculaire (sympathomimétiques). Ces derniers ont un effet inconstant, de faible amplitude et souvent transitoire chez le fœtus, associé à une tolérance maternelle médiocre. Il semble néanmoins qu'un traitement par glucocorticoïdes puisse améliorer le pronostic fœtal et néonatal même s'il n'a pas d'effet direct sur un BAV installé, probablement par une action sur la myocardite, l'hépatite et la cardiomyopathie lupique associées.

En l'absence d'anasarque et si la croissance fœtale est satisfaisante, une surveillance échographique est conseillée tous les 8 jours, surtout en fin de grossesse où une aggravation peut survenir rapidement. Une extraction sera à envisager à partir de 36 SA pour la mise en place d'une stimulation externe provisoire ou d'un stimulateur épicardique chez le nouveau-né si sa fréquence cardiaque est inférieure à 50/min à la naissance ou 55/min au-delà de 8 jours de vie.

Le traitement est essentiellement préventif, indiqué lors de la surveillance d'une grossesse chez une patiente lupique par la constatation de troubles conductifs mineurs (BAV du 1er ou 2e degré). Il repose sur la corticothérapie (dexaméthasone ou bétaméthasone, c'est-à-dire un corticoïde fluoré non dégradé par le placenta) et éventuellement les plasmaphérèses.

RÉFÉRENCES

[1] Brick DH, Allan LD. Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease : an update. Pediatr Cardiol 2002 ; 23 : 449–53.

[2] Pézard P, Bonnemains L, Boussion F, et al. Influence of ultrasonographers training on prenatal diagnosis of congenital heart disease : a 12-year population-based study. Prenat Diagn 2008 ; 28 : 1016–22.

[3] Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983–2000 : a population-based evaluation. Pediatrics 2005 ; 115 : 95–101.

[4] Bonnet D. Le diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales. Arch Pédiatr 2009 ; 16 : 625–7.

[5] Turan S, Turan OM, Maisel P, et al. Three-dimensional sonography in the prenatal diagnosis of aortic arch abnormalities. J Clin Ultrasound 2009 ; 37 : 253–7.

[6] Gindes L, Hegesh J, Weisz B, et al. Three and four dimensional ultrasound : a novel method for evaluating fetal cardiac anomalies. Prenat Diagn 2009 ; 29 : 645–53.

[7] Berg C, Kamil D, Geipel A, et al. Absence of ductus venosus – importance of umbilical drainage site. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 28 : 275–81.

[8] Fredouille C, Piercecchi-Marti MD, Liprandi A, et al. Linear insertion of atrioventricular valves without septal defect : a new anatomical landmark for Down's syndrome ? Fetal Diagn Ther 2002 ; 17 : 188–92.

[9] Rasiah SV, Ewer AK, Miller P, et al. Outcome following prenatal diagnosis of complete atrioventricular defect. Prenat Diagn 2008 ; 28 : 95–101.

RÉFÉRENCES

[10] Paranon S, Acar P. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve : from fetus to adult congenital heart disese. Heart 2008 ; 94 : 237–43.

[11] Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. Circulation 1999 ; 99 : 916–8.

[12] Chantepie A, Schleich JM, Gournay V, et al. Mortalité pré-opératoire dans la transposition des gros vaisseaux. Arch Pédiatr 2000 ; 7 : 34–9.

[13] Pézard P, Banus Y, Laporte J, et al. Transposition corrigée des gros vaisseaux de l'adulte âgé. À propos de deux patients âgés de 72 et 80 ans. Arch Mal Cœur 1986 ; 79 : 1637–42.

[14] Yoo SJ, Min JY, Lee YH, et al. Fetal sonographic diagnosis of aortic arch anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 22 : 535–46.

[15] Stos B, Le Bidois J, Fermont L, Bonnet D. Le diagnostic anténatal de la coarctation de l'aorte est-il possible ? Arch Mal Cœur 2007 ; 100 : 428–32.

[16] Harding CO, Pagon RA. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. Am J Genet 1992 ; 42 : 754–5.

[17] Bonnamy L, Perrotin F, Megier P, et al. Fetal intracardiac tumor(s) : prenatal diagnosis and management. Three case reports. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001 ; 99 : 112–7.

[18] Pedra S, Smallhorn JF, Ryan G, et al. Fetal cardiomyopathies : pathogenic mechanisms, hemodynamic findings, and clinical outcome. Circulation 2002 ; 106 : 585–91.

[19] Rustico MA, Benettoni A, Bussani R, et al. Early fetal endocardial fibroelastosis and critical aortic stenosis : a case report. Ultrasound Obstet Gynecol 1995 ; 5 : 202–5.

[20] Yoo SJ, Min JY, Lee YH. Normal pericardial fluid in the fetus : color and spectral Doppler analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 ; 18 : 248–52.

[21] Sharland G, Lockhart S. Isolated pericardial effusion : an indication for fetal karyotyping ? Ultrasound Obstet Gynecol 1995 ; 6 : 29–32.

[22] Slesnick TC, Ayres NA, Altman CA, et al. Characteristics and outcomes of fetuses with pericardial effusions. Am J Cardiol 2005 ; 96 : 599–601.

[23] Yoo SJ, Jaeggi E. Ultrasound evaluation of the fetal heart. In : Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 5th ed. Saunders-Elsevier.

[24] Boldt T, Eronen M, Andersson S. Long-term outcome in fetuses with cardiac arrhythmias. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 1372–9.

[25] Respondek M, Wloch A, Kaczmarek P, et al. Diagnostic and perinatal management of fetal extrasystole. Pediatr Cardiol 1997 ; 18 : 361–6.

[26] Simpson JM, Sharland GK. Feta tachycardias : management and outcome in 127 consecutive cases. Heart 1998 ; 79 : 576–81.

[27] Schade RP, Stouteenbeek P, de Vries K. Neurological morbidity after fetal supraventricular tachycardia. Ultrasound Obstet Gynecol 1999 ; 13 : 43–7.

[28] Gembruch U. Fetal tachyarrhythmia. In : Fetal cardiology. Dunitz ; 2003.

[29] Pézard PG, Boussion F, Sentilhes L, et al. Fetal tachycardia : a role for amiodarone as first- or second-line therapy ? Arch Cardiovasc Dis 2008 ; 101 : 619–27.

[30] Andelfinger G, Fouron JC, Sonesson SE, Proulx F. Reference values for time intervals between atrial and ventricular contractions of the fetal heart measured by two Doppler techniques. Am J Cardiol 2001 ; 88 : 1433–6.

[31] Berg C, Geipel A, Kohl T, et al. Atrioventricular block detected in fetal life : associated anomalies and potential prognostic markers. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 26 : 4–15.

CHAPITRE

16

Anomalies thoraciques kystiques pulmonaires et hydrothorax

C. Dupont-Bernabé, M. Dommergues, O. Picone

Les malformations bronchopulmonaires congénitales sont rares. Un diagnostic anténatal de ces malformations est possible grâce à l'échographie dans 50 % des cas [1]. Le terme le plus fréquent de diagnostic de ces malformations est le 2e trimestre. On dénombre plusieurs types de malformations pulmonaires et thoraciques chez le fœtus. Il s'agit d'un groupe de maladies hétérogènes quant à leur histoire naturelle et leur pronostic. Cependant, l'évaluation et la prise en charge ont beaucoup de points communs. Le diagnostic prénatal va surtout permettre d'évaluer le caractère isolé ou non de la malformation, son pronostic, de surveiller l'évolution et d'optimiser la prise en charge périnatale.

Diagnostic échographique

La figure 16.1 détaille les différents types d'anomalies thoraciques en fonction de leurs caractéristiques échographiques. Nous ne rentrerons pas dans les détails des hernies de coupole diaphragmatique qui font l'objet d'un chapitre à part (voir chapitre 17, « Malformations de la paroi abdominale et du diaphragme »).

Pour rappel, l'échostructure pulmonaire est homogène, hyperéchogène en comparaison avec le foie. La différence d'échogénicité entre le poumon et le foie s'accentue au cours de la grossesse. L'évaluation de l'aspect des poumons se fait idéalement sur des coupes axiales (transversales) dos antérieur ou postérieur ; les angles d'attaque

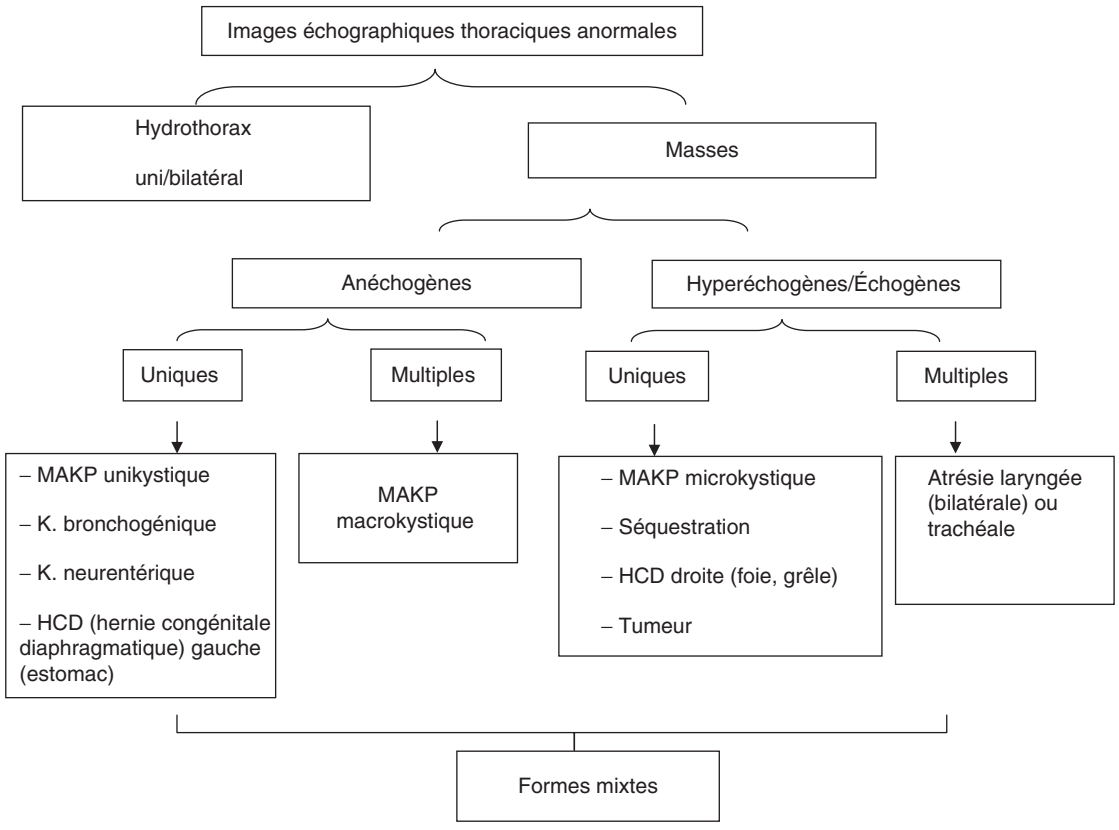


Fig. 16.1. – *Orientation diagnostique devant une image échographique thoracique anténatale anormale.*

latéraux sont à l'origine de différences d'échogénicité artéfactuelles.

L'examen échographique du thorax fœtal permet de préciser les caractéristiques de la malformation (taille, siège, échogénicité, aspect homogène microkystique ou hétérogène macrokystique, nombre de kystes et leur taille, limites, vascularisation au mode Doppler couleur). Il apprécie le retentissement locorégional : épanchement des séreuses, signes de compression médiastinale (déviation du cœur, éversion de la coupole diaphragmatique et refoulement des organes avoisinants, hydramnios, œdème sous-cutané). Il a aussi pour but d'éliminer des malformations associées extrathoraciques et intrathoraciques : définition du situs fœtal, examen du cœur et des gros vaisseaux, aspect du rachis et des côtes, recherche d'une disproportion entre le thorax et l'abdomen, signes de thorax étroit, examen du thymus.

Au décours de l'échographie, il est important de ne pas méconnaître les situations d'urgence où un traitement symptomatique et/ou étiologique est possible : menace d'accouchement prématuré associé à un hydramnios, compression médiastinale, anasarque, anémie fœtale (vitesses cérébrales), trouble du rythme cardiaque fœtal.

Dans tous les cas, la découverte d'une anomalie thoracique nécessite une évaluation en collaboration avec un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), pour en déterminer le pronostic et, le cas échéant, organiser la surveillance et la prise en charge périnatale.

Maladie adénomatoïde kystique du poumon

La maladie adénomatoïde kystique du poumon (MAKP) correspond à environ 25 % des malformations pulmonaires congénitales, avec une incidence de l'ordre de 1/30 000 grossesses. Cette anomalie est de survenue sporadique [2]. Elle résulte d'une absence de développement des alvéoles vers 5–8 semaines de gestation, avec une multiplication des bronchioles terminales, et correspond à un développement de type hamartome ou dysplasique du poumon. Elle est plus fréquemment située à gauche. La classification de Stocker est fondée sur les constatations histologiques. On utilise en échographie la classification d'Adzick qui distingue les MAKP macrokystiques (avec des kystes de plus de 5 mm de diamètre conférant un aspect globalement anéchogène à la malformation, correspondant grossièrement au type I de Stocker ; fig. 16.2 a à c), des MAKP microkystiques (avec des kystes de moins de 5 mm conférant un aspect globalement hyperéchogène correspondant approximativement au type III de Stocker ; fig. 16.2d). Il existe des formes mixtes correspondant approximativement au type II (de Stocker) histologique.

L'examen échographique recherche les **signes de gravité** que sont :

- le caractère bilatéral ;
- les signes de compression médiastinale : hydramnios, anasarque, déviation ou compression du cœur ;
- l'éversion de la coupole diaphragmatique ipsilatérale.

Dans la grande majorité des cas, les MAKP sont des malformations isolées. Elles peuvent être associées à des hernies diaphragmatiques et des séquestrations pulmonaires. Des anomalies chromosomiques associées ont été rapportées (trisomies 18 et 21), mais il s'agit d'associations exceptionnelles et reconnues comme fortuites. Il n'y a donc pas d'augmentation du risque d'anomalie chromosomique après diagnostic prénatal de malformation adénomatoïde. L'évaluation du risque chromosomique reste donc basée sur les dépistages antérieurs, la découverte d'une MAKP n'étant pas une indication en soi à la réalisation d'un caryotype. Le diagnostic différentiel avec une séquestration pulmonaire peut être difficile en cas de MAKP microkystique et sera orienté par l'absence de pédicule vasculaire d'origine aortique. De même, il peut être difficile de trancher entre une MAKP unikystique et un kyste bronchogénique, dont la localisation est plus médiane.

La mesure du CVR (*cystic adenomatoid malformation volume ratio*) a été rapportée et consiste à effectuer le rapport entre le volume de la MAKP (en cm^3) et le périmètre céphalique (en cm) pour que le rapport tienne compte de l'âge gestationnel. Le pronostic semble moins bon en cas de CVR supérieur à 1,6 [2–4]. L'avènement de l'échographie 3D et du mode VOCAL TM (*virtual organ computer-aided analysis*) a permis d'améliorer l'évaluation des malformations pulmonaires fœtales par une meilleure acquisition de volume du poumon pathologique au sein du parenchyme pulmonaire sain [5, 6], de même que le Doppler couleur 3D est plus discriminant dans le diagnostic différentiel entre MAKP et séquestration pulmonaire en cas de masse pulmonaire hyperéchogène en mettant le vaisseau nourricier plus clairement en évidence qu'en 2D [7]. Enfin, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique fœtale contribue dès la période anténatale à une meilleure identification des anomalies thoraciques et à l'évaluation du retentissement sur la croissance du volume pulmonaire [8]. L'IRM fœtale peut permettre de différencier une séquestration pulmonaire d'une MAKP par la mise en évidence du pédicule nourricier, ce qui peut influer sur le traitement postnatal sans que cela ne change la prise en charge anténatale ni le pronostic vital fœtal.

Les MAKP suivent un schéma d'évolution variable : dans 20 % des cas, elles grossissent et peuvent s'aggraver sur le mode d'une anasarque résultant d'une compression locorégionale, avec un pic de survenue aux alentours de 27 SA. Dans environ 50 % des cas, elles restent stables et, dans 20 % des cas, elles régressent à l'échographie, la régression totale étant rapportée dans 5 à 10 % des cas [9]. Lors de MAKP volumineuses avec anasarque et placentomégalie, il existe un risque de syndrome en miroir maternel, correspondant à un tableau de pré-éclampsie avec vomissements, HTA, œdèmes périphériques et pulmonaires, et protéinurie. Cette complication pourrait résulter de la production de facteurs vasoactifs et peut perdurer après régression de la MAKP [10].

Globalement, le pronostic est bon à long terme en l'absence d'anasarque ou de malformations associées, avec un taux de survie avoisinant les 90–100 %. Toutefois,

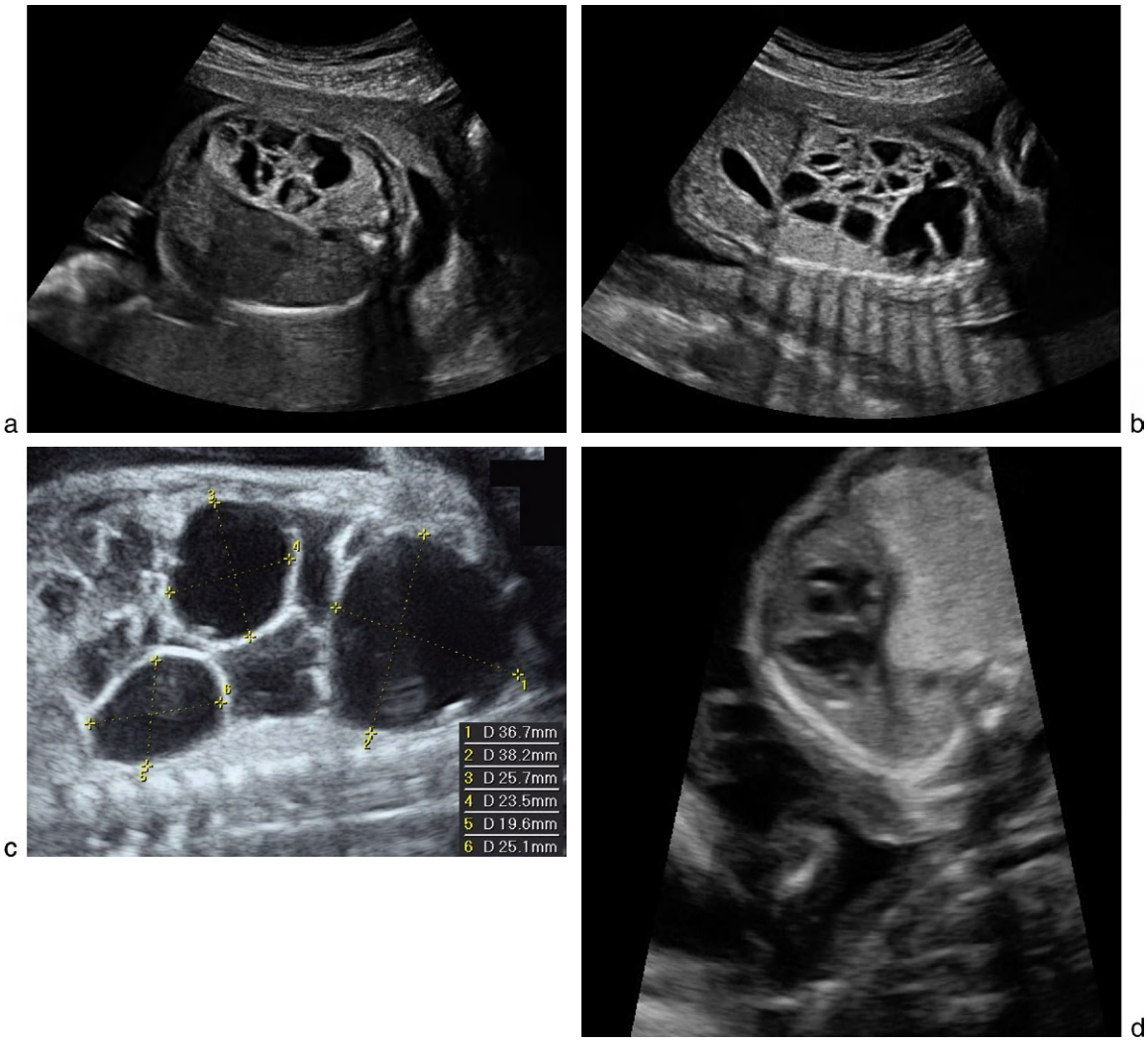


Fig. 16.2. – *MAKP.*
a. MAKP de forme macrokystique en coupe transversale. **b.** MAKP de forme macrokystique en coupe parasagittale. On note une éversion de la coupole diaphragmatique. **c.** Kystes de plus de 2 cm de diamètre dans le cas d'une MAKP macrokystique. **d.** MAKP de forme microkystique en coupe axiale. Déviation du cœur.

dans les cas rapportés par Thorpe-Beeston et Nicolaides, 4 enfants sur 36 dont la grossesse avait été poursuivie sont décédés malgré l'absence d'anasarque : l'un présentait des malformations associées et les trois autres sont nés prématurément (24, 26 et 33 SA) [11].

La présence d'une anasarque signe le tournant vers un stade plus sévère de la maladie, avec un taux de mortalité périnatale proche de 100 % des cas en l'absence de thérapeutique [2, 4, 7, 9], à l'exception de très rares cas de régression spontanée [12]. Après drainage *in utero*, le taux de survie atteint 60 à 79 % selon les séries [13]. Échographiquement, l'anasarque se traduit par un œdème sous-cutané, une ascite et/ou un épanchement pleural et péricardique. Elle est généralement associée à un hydramnios. Elle s'explique par les altérations hémodynamiques liées à l'obstacle au retour veineux et par la compression cardiaque qu'induit le volume de la tumeur. Après la résolution d'une anasarque, il faudra examiner soigneusement le cerveau du fœtus pour rechercher des lésions de leucomalacie provoquées par les troubles hémodynamiques.

Le traitement *in utero* de la MAKP est fonction des signes de compression médiastinale (hydramnios ou anasarque).

Une cure de corticoïdes à visée maturative pulmonaire fœtale est préconisée en cas de risque d'accouchement prématuré à court terme.

Dans les cas de MAKP macroscopique avec anasarque ou hydramnios majeur, la simple ponction des kystes n'a qu'un effet transitoire, car le liquide se reforme dans les 24 heures. Le traitement le plus radical consiste à poser un drain de dérivation kysto-amniotique. Quand plusieurs macrokystes sont juxtaposés il est souhaitable d'effondrer la paroi des kystes pour les drainer dans le même temps.

Les formes de MAKP microkystiques avec anasarque sont de pronostic plus réservé car sans ressource thérapeutique efficiente. Une interruption médicale de grossesse peut être discutée avec les parents dans les cas de MAKP avec anasarque sans possibilité de traitement efficace. L'équipe américaine d'Adzick et Harrison a effectué plusieurs interventions de chirurgie fœtale *in utero* chez des fœtus porteurs de lésions microkystiques en anasarque, avec 8 succès sur 13 cas, la difficulté tenant au contrôle de l'accouchement prématuré [14]. D'autres équipes ont rapporté des tentatives de traitement par laser percutané qui semble être une technique prometteuse mais dont l'évaluation reste encore à établir [9]. Enfin, le traitement par bétaméthasone 12 mg à visée maturative a pu être associé à la régression du volume de certains cas de MAKP, sans que le mécanisme sous-jacent ne soit élucidé [12].

En cas d'apparition de signes de compression menaçant la vie de l'enfant à court terme et inaccessible à un traitement *in utero*, il n'y a pas d'indication à extraire prématurément le fœtus atteint de MAKP.

Le choix du site de naissance est à discuter avec les chirurgiens pédiatriques en fonction de l'évolution et des caractéristiques échographiques de la malformation pulmonaire.

Si on anticipe une détresse respiratoire néonatale (malformation volumineuse), il est nécessaire de programmer la naissance dans un centre où la réanimation néonatale et la chirurgie pédiatrique thoracique néonatale sont possibles.

Si, au contraire, la malformation pulmonaire est de petit volume et sans caractère de gravité, l'accouchement peut s'envisager dans la maternité d'origine.

En période néonatale, un bilan morphologique postnatal incluant un scanner thoracique est réalisé. Dans la majorité des cas, la lésion pulmonaire est moins importante qu'attendu en anténatal. La lésion peut ne pas être vue sur une radiographie standard mais être retrouvée au scanner [9]. La prise en charge postnatale est discutée au cas par cas par les équipes pédiatriques : surveillance clinique et radiologique, exérèse de la lésion. Une intervention chirurgicale rapide s'impose lorsque le nouveau-né présente une détresse respiratoire (segmentectomie, lobectomie). Des complications postnatales ont été rapportées en cas d'expectative prolongée, à type d'infection, de pneumothorax, voire de très rares cas de dégénérescence maligne à type de rhabdomyosarcome et carcinome bronchiolo-alvéolaire [9].

Au total, pour une prise en charge périnatale optimale, il est important de mettre en place une surveillance échographique étroite, en lien avec un CPDPN, au moins mensuelle (la fréquence étant à adapter en fonction de l'évolution), afin de rechercher des signes d'évolution vers une anasarque, surtout autour de 27–28 SA, et d'adresser la patiente en consultation anténatale auprès d'un chirurgien pédiatrique qui adaptera la prise en charge postnatale en fonction des données prénatales et de l'évolution néonatale.

Séquestration pulmonaire

Les séquestrations représentent environ 10 % des cas des malformations bronchopulmonaires congénitales. Elles correspondent à une exclusion de l'arbre trachéobronchique et apparaissent à l'échographie comme une plage triangulaire circonscrite, relativement systématisée, hyperéchogène et homogène, souvent en position postérobasale (fig. 16.3a).

La séquestration est vascularisée par un pédicule artériel systémique provenant de l'aorte, le plus souvent dans sa portion abdominale. La vascularisation systémique est un signe caractéristique de séquestration pulmonaire (fig. 16.3b). Sa mise en évidence en mode Doppler couleur et pulsé permet de différencier la séquestration d'une MAKP microkystique. Elle est le plus souvent de localisation intrathoracique, sus-diaphragmatique et plus rarement sous-diaphragmatique, posant alors des difficultés de diagnostic différentiel avec des pathologies

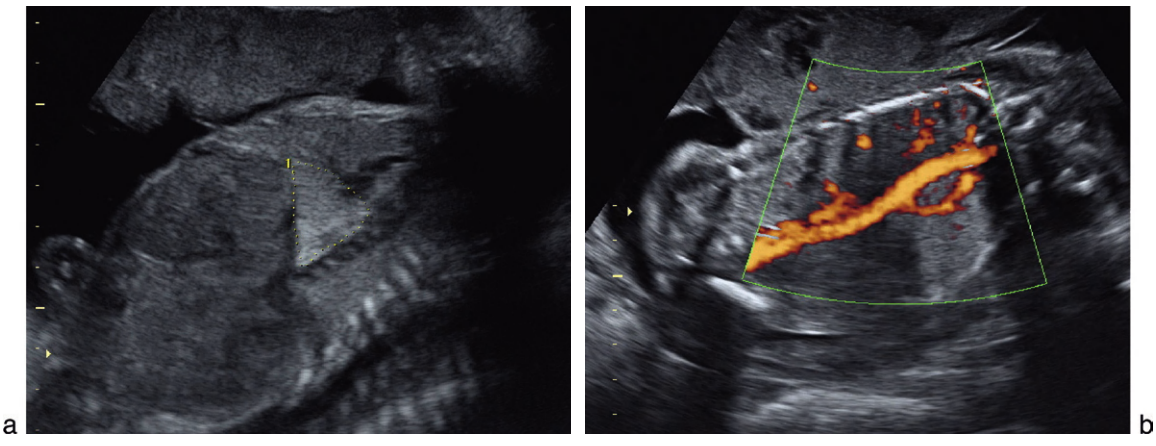


Fig. 16.3. – *Séquestration pulmonaire.*
a. Séquestration pulmonaire postérobasale. **b.** Pédicule nourricier provenant de l'aorte.

surrénaliennes. La forme la plus fréquente est la forme intralobaire (75 %) postérobasale gauche, avec un drainage veineux pulmonaire. Dans sa forme extralobaire, le drainage s'effectue dans la veine azygos.

Contrairement aux MAKP, les séquestrations sont associées à une autre malformation dans 40 % des cas [15]. L'échographie morphologique recherche notamment une autre malformation pulmonaire ou une hernie de coupole diaphragmatique. La réalisation d'un caryotype est à discuter au cas par cas, surtout si le dépistage préalable des anomalies de chromosomes n'a pas été adéquat ou en cas de syndrome polymalformatif. La surveillance échographique est la même que pour les autres malformations pulmonaires. L'évolution la plus fréquente est la stabilisation dans 40 % des cas et la régression *in utero* dans 30 % des cas, mais une aggravation avec anasarque est possible, par exemple du fait d'un hydrothorax associé [16]. En cas de séquestre de très gros volume, un shunt vasculaire est possible, par hyperdébit dans l'artère nourricière. Le taux de survie global des séquestrations est de 15 à 25 % tous cas confondus [15], en raison des malformations associées et des complications. En cas d'anasarque, le pronostic est réservé. Un traitement évacuateur à type de drainage pleuro-amniotique permet d'améliorer le taux de survie périnatale [17–18]. Des cas d'occlusion ou d'embolisation du pédicule ont été rapportés avec un taux de succès mitigé [19].

Autres malformations bronchopulmonaires

Kyste bronchogénique

Il s'agit d'une malformation rare, qui résulte d'un défaut de croissance de l'ébauche pulmonaire. Le diagnostic sera évoqué à l'échographie devant une image anéchogène, unique, arrondie ou ovalaire, à paroi fine et régulière (fig. 16.4a). Sa taille est variable (généralement inférieure à 4 cm). Ce kyste se développe dans deux tiers des cas dans les lobes inférieurs. Sa gravité réside en sa localisation privilégiée au niveau sous-carénaire, conférant un risque de détresse respiratoire néonatale par compression trachéale (fig. 16.4b). Il peut également siéger en région médiastino-hilaire (médiastin moyen), entraînant parfois un hydramnios. Plus rarement, il est intrapulmonaire, périphérique. L'évolution habituelle est la stabilité, mais il n'y a pas de régression spontanée. En cas d'hydramnios, il faut suspecter une compression œsophagienne et trachéale et organiser la naissance dans un centre périnatal disposant d'une réanimation (type III) et d'une possibilité de chirurgie thoracique néonatale.

Kyste neurentérique

Cette malformation est exceptionnelle. Elle résulte d'une anomalie du développement embryonnaire du poumon au niveau du médiastin postérieur (notochordodysraphie). Il est important devant un kyste neurentérique de rechercher une duplication digestive et d'éliminer une malformation rachidienne associée (communication avec le canal rachidien qui est fréquemment anormal), notamment grâce à l'apport de l'échographie 3D et du scanner spiralé. Une IRM peut mettre en évidence une masse intracanalaire kystique, dont le signal est plus élevé que celui du liquide céphalorachidien, et qui comprime la moelle épinière.

Emphysème lobaire géant

Rarement diagnostiqué en anténatal, son aspect est celui d'une MAKP de type III. Il peut régresser, voire disparaître, avant la naissance à l'échographie, mais rester présent sur le scanner postnatal. Une décompensation postnatale

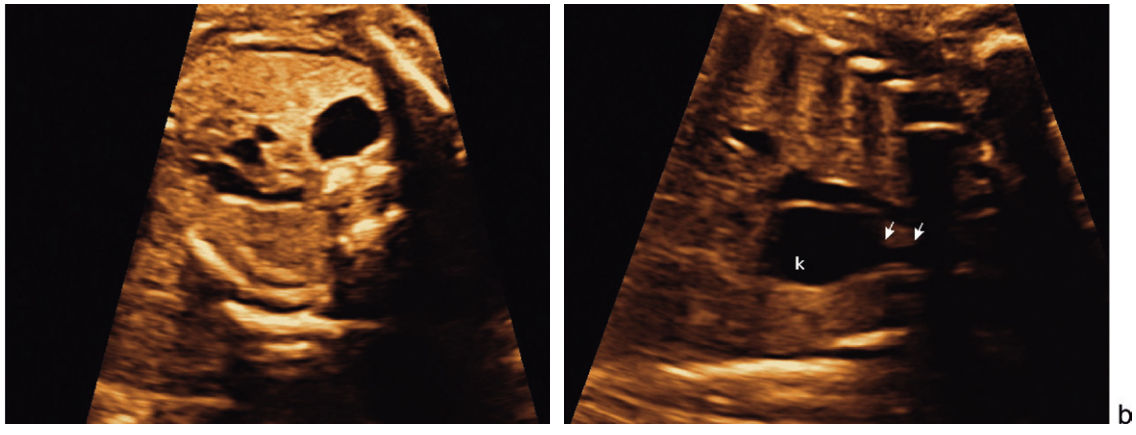


Fig. 16.4. – *Kyste bronchogénique.*
a. Kyste bronchogénique en coupe axiale (des trois vaisseaux). **b.** Communication avec la trachée (*flèches*). Position sous-carénaire.

est possible et doit faire maintenir la vigilance dans les premiers jours de vie.

Atrésie bronchique

Le diagnostic sera fait d'autant plus tôt que l'atrésie est proximale. Le tableau ressemble à celui d'une MAKP de type III de grande taille ne régressant pas, souvent associée à une anasarque. Le pronostic est fonction de la compression médiastinale et de la quantité de poumon restant sain.

Épanchement pleural

L'épanchement pleural fœtal est souvent appelé hydrothorax sans préjuger de sa nature exacte. Il peut être uni- ou bilatéral (fig. 16.5). Son incidence est estimée à 1/15 000 grossesses. On distingue les hydrothorax *primitifs* et les hydrothorax *secondaires*. Les deux formes peuvent se compliquer d'anasarque, ce qui signe le tournant de l'évolution vers l'aggravation.

Hydrothorax sans anasarque

L'hydrothorax primitif isolé est généralement un chylothorax congénital primitif, lié à une dysplasie lymphatique. L'accumulation de liquide dans la plèvre engendre rarement une hypoplasie pulmonaire, mais peut déterminer une compression du cœur et une gêne au retour veineux avec risque d'anasarque. L'hydrothorax peut s'associer à un hydramnios lorsqu'il y a compression œsophagienne. Il peut exister une lymphocytose dans le liquide pleural, qui toutefois est un critère diagnostique peu spécifique [20]. Le risque d'association avec une aneuploïdie (trisomie 21) ou avec d'autres malformations est élevé (25 et 7 % respectivement) [21]. On parle alors de chylothorax secondaire. Ce risque implique la réalisation d'un caryotype par amniocentèse ou ponction de sang fœtal, et la réalisation d'une échographie morphologique complète. La mortalité périnatale est estimée entre 20 et 50 % tous cas confondus [22–23]. En absence d'anasarque, le pronostic de l'hydrothorax isolé est favorable et il n'y a pas d'indication systématique à une dérivation ni à une extraction fœtale [24]. La surveillance échographique en anténatal est toutefois nécessaire de façon hebdomadaire, en raison de la possible évolution vers l'anasarque qui assombrit alors le pronostic (70 à 100 % de mortalité périnatale) [21, 25] et pose alors l'indication d'un traitement prénatal par drainage pleuro-amniotique.



Fig. 16.5. – *Hydrothorax bilatéral.*

Hydrothorax avec anasarque

Il correspond à un épanchement pleural associé à des épanchements d'autres séreuses (ascite, épanchement péricardique) et à un œdème sous-cutané préfrontal, confiné au territoire cave supérieur dit « en pèlerine », ou généralisé.

Le bilan est celui d'une anasarque, recherchant en priorité des étiologies curables imposant un traitement urgent et des anomalies incurables d'une particulière gravité faisant discuter la poursuite de la grossesse. Trois diagnostics urgents sont évoqués en priorité : l'anémie, le trouble du rythme cardiaque, la compression médiastinale.

Anémie fœtale

En salle d'échographie, le diagnostic repose sur l'étude des Doppler au niveau de l'artère cérébrale moyenne (vitesses cérébrales de l'artère cérébrale moyenne supérieures à 1,5 MoM). Parallèlement, on effectue un test de Kleihauer (passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle dans le contexte d'une hémorragie fœtomaternelle), une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) (allo-immunisation) et des sérologies maternelles du parvovirus B19 et du cytomégalovirus (CMV).

En cas de signe d'anémie fœtale, la transfusion *in utero* est indiquée en urgence. Son premier temps, une ponction de sang fœtal, confirme le diagnostic. Parallèlement, les explorations biologiques sont complétées (détection du parvovirus ou du CMV dans le liquide amniotique par PCR, caryotype fœtal). Ces explorations révéleront parfois secondairement une étiologie de mauvais pronostic comme une anomalie chromosomique, faisant discuter la poursuite de la grossesse malgré une transfusion réussie.

Troubles du rythme cardiaque fœtal

La tachycardie extrême est manifeste. Elle peut correspondre à tachycardie supraventriculaire par réentrée ou à un flutter. Le traitement anti-arythmique *via* la mère est une urgence médicale.

Compression médiastinale

Le troisième diagnostic urgent à évoquer est une compression médiastinale [26]. Le chylothorax est la cause

la plus fréquente de compression avec épanchement pleural, mais d'autres étiologies plus rares sont possibles : MAKP, séquestration, épanchement péricardique associé à un tératome, etc. [27]. On est orienté vers le diagnostic de chylothorax compressif par un aspect échographique suggestif : l'épanchement pleural est massif, uni- ou bilatéral, l'œdème sous-cutané est plus marqué dans le territoire cave supérieur, il n'y a pas de signe Doppler d'anémie, pas de polymalformation évidente. La seule chance de survie de l'enfant est la pose urgente de shunts thoraco-amniotiques percutanés [28]. Le diagnostic de chylothorax primitif compressif ne sera confirmé que rétrospectivement, sur un faisceau d'arguments :

- liquide thoracique sous pression à la pose des cathéters ;
- caryotype normal ;
- absence de fœtopathie (CMV, parvovirus B19, toxoplasmose) ;
- absence d'anémie (une numération fœtale est prélevée lors de l'anesthésie fœtale préalable à la pose des cathéters thoraco-amniotiques) ;
- lymphocytose pleurale, inconstante ;
- absence de malformation lors des échographies de suivi, pratiquées en dehors de l'urgence ;
- régression secondaire de l'anasarque (la diminution de l'épanchement pleural se fait en quelques heures, la régression de l'œdème peut prendre plusieurs semaines).

Ainsi, le diagnostic d'anomalie de mauvais pronostic peut être fait rétrospectivement après le traitement en urgence. Ce diagnostic est parfois facile : caryotype anormal, fœtopathie à CMV avec anomalies morphologiques, syndrome malformatif. Il peut être beaucoup plus délicat, en particulier quand les résultats biologiques sont normaux et que l'anasarque s'aggrave malgré une dérivation efficace sur les plèvres. On s'oriente alors vers le dépistage des maladies métaboliques dites de surcharge, notamment lysosomales. Ce diagnostic peut se faire sur le surnageant du liquide amniotique ou pleural conservé, ou sur des amniocytes en culture (voir Chapitre 23, « Maladies héréditaires du métabolisme »). Des lymphocytes fœtaux vacuolés sont exceptionnellement un indice.

En pratique, la persistance prolongée ou l'aggravation de l'anasarque signe l'échec thérapeutique. Le diagnostic étiologique final sera orienté par l'examen fœtopathologique et confirmé à l'échelle des dosages d'enzymes impliqués dans les maladies métaboliques, de leurs substrats ou de l'ADN, sur les prélèvements effectués du vivant du fœtus et conservés.

Une issue défavorable peut également résulter d'une complication du traitement : rupture prématurée des membranes (15 %) [24] et mort périnatale (5–10 %) [29], parfois dans le cadre d'une naissance prématurée avec chorioamniotite. Le taux d'échec global du traitement des chylothorax compliqués d'anasarque varie de 6 à 33 % selon les séries, traduisant des biais de recrutement [30].

D'autres traitements que la mise en place d'un drain pleuro-amniotique ont été décrits. Il s'agit de la thoracocentèse [31] ou la pleurodèse [32].

Au total, en cas d'hydrotorax primitif compliqué d'anasarque, le taux de survie est plus élevé après intervention anténatale (65 %) qu' en cas d'expectative [20, 24, 33]. Les risques du drainage pleuroamniotique sont la persistance de l'anasarque (6–33 % selon les séries) [30], la rupture prématurée des membranes (15 %) [24], et la mort fœtale (5–10 %) [29].

Nous l'avons vu, des anomalies fœtales graves ou incurables peuvent être à l'origine de l'anasarque. L'examen échographique est fondamental pour identifier une **anomalie morphologique associée** : cardiopathie, shunt, tumeur fœtale ou placentaire (choriocarcinome) hypervascularisée engendrant un hyperdébit. Le diagnostic d'aneuploïdie repose sur la réalisation d'un caryotype fœtal. On conservera de principe des cultures cellulaires pour rechercher ultérieurement une éventuelle maladie métabolique. Une fœtopathie à CMV ne peut être exclue par la sérologie maternelle que si celle-ci ne révèle ni IgG, ni IgM. En pratique, le diagnostic est fait sur l'analyse du liquide amniotique (PCR) (tableau 16.1).

La prise en charge néonatale du chylothorax congénital consiste en un traitement (*i*) symptomatique en cas de détresse respiratoire (corrélée à la présence de l'anasarque), avec thoracocentèse et drainage, et (*ii*) étiologique, avec régime sans acides gras à chaînes moyennes, sans allaitement maternel [24]. Un traitement chirurgical est exceptionnellement nécessaire (ligature des vaisseaux lymphatiques anormaux) [34]. Le devenir des enfants ayant présenté un chylothorax primitif est bon [35] en l'absence de révélation postnatale tardive et d'un syndrome inaccessible au diagnostic prénatal (certaines maladies métaboliques par exemple). On ne dispose pas aujourd'hui de données fiables sur le suivi à long terme de ces enfants.

TABLEAU 16-1

Indications pour déterminer si l'hydrothorax est primitif ou secondaire dans le cadre du bilan d'un anasarque.

Hydrothorax primitif	*Hydrothorax secondaire*
Œdème cave supérieur	Œdème généralisé
Lymphocytose pleurale élevée	Lymphocytose pleurale basse
Isolé (sauf trisomie 21)	Anomalies associées
Souffrance fœtale aiguë	Plus tardif
Pression pleurale élevée	Pression pleurale basse
Dérivation en urgence	Peu d'indication à dérivation
Décompression efficace	Décompression le plus souvent inefficace

RÉFÉRENCES

[1] Harmath A, Csaba A, Hauzman E, et al. Congenital lung malformations in the second trimester : prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings. Clin Ultrasound 2007 ; 35 : 250–5.

[2] Gornal AS, Budd JLS, Draper ES, Kurinezuk JJ. CCAM : accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. Prenat Diagn 2003 ; 23 : 997–1002.

[3] Cromblehome TM, Coleman B, Hedrick H, et al. CAM volume ratio predicts outcomes in prenatally diagnosed CAM of the lung. J Pediatr Surg 2002 ; 37 : 331–8.

[4] Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP. Thoracoamniotic shunts : fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic ademomatoid malformations. Fetal Diagn Ther 2004 ; 19 : 413–20.

[5] Benacerraff BR, Shipp TD, Bromley B. How sonographic tomography will change the face of obstetric sonography : a pilot study. J Ultrasound Med 2005 ; 24 : 371–8.

[6] Achiron R, Gindes L, Zalel Y, et al. Three- and four-dimensional ultrasound : new methods for evaluating fetal thoracic anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 2008 ; 32 : 36–43.

[7] Ruano R, Benachi A, Aubry MC, et al. Prenatal diagnosis of pulmonary sequestration using three-dimensional power Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 25 : 128–33.

[8] Robert Y, Cuilleret V, Vaast P, et al. Prenatal thoracic MR imaging. Arch Pédiatr 2003 ; 4 : 340–6.

[9] Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, et al. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. J Pediatr Surg 2004 ; 39 : 549–56.

[10] Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. Semin Fetal Neonatal Med 2010 ; 15 : 1–8.

[11] Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH. Cystic adenomatoid malformation of the lung : prenatal diagnosis and outcome. Prenat Diagn 1994 ; 14 : 677–88.

[12] Dommergues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, et al. CCAM of the lung : when is active fetal therapy indicated ? Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 953–8.

[13] Mann S, Johnson MP, Wilson RD. Fetal thoracic and bladder shunts. Semin Fetal Neonatal Med 2010 ; 15 : 28–33.

[14] Adzick NS, Harrison MR, Cromblehome TM, et al. Fetal lung lesions : management and outcome. Am J Obstet Gynecol 1998 ; 179 : 884–9.

[15] Ruano R, Benachi A, Aubry MC, et al. Prenatal diagnosis of pulmonary sequestration using three-dimensional power Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 25 : 128–33.

[16] Salomon LJ, Audibert F, Dommergues M, et al. Fetal thoracoamniotic shunting as the only treatment for pulmonary sequestration with hydrops : favorable long-term outcome without postnatal surgery. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 21 : 299–301.

[17] Hayashi S, Sago H, Kitano Y, et al. Fetal pleuroamniotic shunting for bronchopulmonary sequestration with hydrops. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 28 : 963–7.

[18] Mussat P, Dommergues M, Parat S, Mandelbrot L. Congenital chylothorax with hydrops : postnatal care and outcome following antenatal diagnosis. Acta Paediatr 1995 ; 84 : 749–55.

[19] Nicolaides KH, Azar GB. Thoraco-amniotic shunting. Fetal Diagn Ther 1990 ; 3–4 : 153–64.

[20] Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J. Primary fetal hydrothorax : natural history and management. J Pediatr Surg 1989 ; 6 : 573–6.

[21] Klam S, Bigras JL, Hudon L. Predicting outcome in primary fetal hydrothorax. Fetal Diagn Ther 2005 ; 5 : 366–70.

[22] Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 191 : 2047–50.

[23] Weber AM, Philipson EH. Fetal pleural effusion : a review and meta-analysis for prognostic indicators. Obstet Gynecol 2002 ; 2 : 281–6.

[24] Deurloo KL, Devlieger E, Lopriore, et al. Isolated fetal hydrothorax with hydrops : a systematic review of prenatal treatment options. Prenat Diagn 2007 ; 27 : 893–9.

[25] NICE Guideline IPG190. Insertion of pleuroamniotic shunt for fetal pleural effusion. London : National Institute for Health and Clinical Excellence ; 2006.

[26] Smith RP, Illanes S, Denbow ML, Soothill PW. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 1 : 63–6.

[27] Buttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in children : guidelines for diagnosis and management. Chest 1999 ; 3 : 682–7.

[28] Al Tawil K, Ahmed G, Al Hathal M, et al. Congenital chylothorax. Am J Perinatol 2000 ; 3 : 121–6.

[29] Rustico MA, Lanna M, Coviello D, et al. Fetal pleural effusion. Prenat Diagn 2007 ; 27 : 793–9.

[30] Mandelbrot L, Dommergues M, Aubry MC, et al. Reversal of fetal distress by emergency in utero decompression of hydrothorax. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 1278–83.

[31] Grebille AG, Mitanchez D, Benachi A, et al. Pericardial teratoma complicated by hydrops : successful fetal therapy by thoracoamniotic shunting. Prenat Diagn 2003 ; 23 : 735–9.

[32] Benachi A. Conduites pratiques en médecine fœtale. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2010.

[33] Rodeck CH, Fisk NM, Frazer DI. Long-term in utero drainage of fetal hydrothorax. N Engl J Med 1988 ; 319 : 1135–8.

[34] Petres RE, Redwine FO, Cruikshank DP. Congenital bilateral chylothorax. Antepartum diagnosis and successful intrauterine surgical management. JAMA 1982 ; 11 : 1360–1.

[35] Van Mieghem T, Lewi L, Devlieger R. Prenatal therapy for primary fetal hydrothorax in a dichorionic twin pregnancy. Prenat Diagn 2006 ; 6 : 584–6.

CHAPITRE

17

Malformations de la paroi abdominale et du diaphragme

A.-G. Cordier, A. Benachi

Malformations de la paroi abdominale

Les malformations de la paroi antérieure du fœtus constituent un large spectre d'affections hétérogènes de gravité et de pronostic variables. Le dépistage de la plupart de ces malformations peut être réalisé précocement grâce à l'échographie. Vers la fin du 1er mois, le phénomène de délimitation transforme l'embryon plat en une structure cylindrique. Les différents feuillets (céphalique, latéral, caudal) vont alors fusionner en région ventrale, formant ainsi la paroi abdominale antérieure du fœtus. Vers 7-8 SA, l'anse iléale primitive s'allonge rapidement et se développe en dehors de l'abdomen en faisant hernie dans le cœlome du cordon à travers l'ombilic : c'est la hernie physiologique. Le phénomène de réduction permet une réintégration des anses intestinales avant 12 SA. Si une anomalie survient, le défect pariétal peut siéger :

- à la jonction thoraco-abdominale [cœlosomie supérieure : ectopia cordis, bifidité sternale, le syndrome de Cantrell (omphalocèle sus-ombilicale, fente sternale et ectopie cardiaque)] ;
- au niveau de la région péri-ombilicale (cœlosomie moyenne : omphalocèle et laparoschisis, le syndrome du cordon ombilical court, la séquence des bandes amniotiques) ;
- au niveau de la région pelvienne (cœlosomie inférieure : exstrophie vésicale et cloacale).

Le diagnostic anténatal doit permettre de préciser le type de malformation et de rechercher l'existence de malformations ou d'anomalies du caryotype associées.

Dans ce chapitre, nous ne détaillerons pas les cœlosomies supérieures qui sont des malformations graves pour lesquelles l'interruption médicale de grossesse peut être discutée.

Laparoschisis

Définition et physiopathologie

Le laparoschisis correspond à une aplasie de la paroi abdominale antérieure située à droite de l'implantation du cordon qui est normale. L'intestin éviscéré est toujours le siège d'une malrotation et d'une absence de fixation secondaire à la paroi abdominale postérieure. L'aplasie est toujours de petite taille et intéresse tous les plans : péritoine, muscles et peau. Le cordon ombilical est normal et quasiment toujours séparé de l'orifice pariétal par un pont cutané intact. Plusieurs hypothèses pathogéniques ont été proposées [1] :

- accident vasculaire de l'artère ombilico-mésentérique droite [2] ;
- absence d'involution de la veine ombilicale droite conduisant à une nécrose de la paroi abdominale [3].

La fréquence du laparoschisis est de 1 à 2,5 pour 10 000 naissances avec une égale fréquence entre les deux sexes. L'augmentation de l'incidence laisse supposer l'implication de facteurs tératogènes environnementaux [4]. L'incidence des malformations associées (souvent d'origine ischémique comme une arthrogrypose distale, une schizencéphalie) est rare (8,6 %) et le risque d'anomalie chromosomique n'est pas augmenté [5].

L'exposition prolongée de l'intestin dans le liquide amniotique est responsable d'une réaction inflammatoire appelée périviscérite (péritonite chimique). Les anses sont œdématiées et s'épaississent par des dépôts fibrineux, ce qui réduit leur mobilité. S'associe à cela un mécanisme ischémique d'origine mécanique par compression des vaisseaux mésentériques au niveau du collet pariétal. Dans les formes sévères, cette ischémie intestinale peut se compliquer de sténose, d'atrésie du grêle (11 %), voire parfois de nécrose iléale [1, 6].

Diagnostic

Le diagnostic est actuellement le plus souvent fait lors de l'échographie du 1er trimestre. Les critères diagnostiques [1] sont :

- la présence d'anses intestinales (grêle et côlon parfois), non recouvertes par une membrane, flottant librement dans le liquide amniotique et faisant hernie à travers un orifice para-ombilical droit ;
- le cordon ombilical est normalement inséré au bord gauche du défect pariétal.

D'autres organes peuvent être éventuellement herniés : le côlon, l'estomac, plus rarement le système génito-urinaire, mais jamais le foie. Cependant, la présence d'autres organes herniés doit faire craindre une malformation plus complexe (syndrome du cordon court, séquence des bandes amniotiques, exstrophie cloacale) et rechercher des malformations associées. Le laparoschisis étant dans la majorité des cas non associé à une aberration chromosomique, la réalisation d'un caryotype est discutée.

Critères pronostiques

Le pronostic est bon avec un taux de survie dépassant les 90 %. En cas de périviscérite sévère, le pronostic néonatal immédiat peut être compromis et la morbidité postnatale augmentée. La réintégration des anses intestinales responsable d'une augmentation délétère de pression abdominale et d'une accentuation des phénomènes ischémiques peut compromettre le pronostic vital. Il est donc judicieux de tenter de définir des critères prédictifs de ces complications. La surveillance échographique mensuelle jusqu'à 30 SA, puis hebdomadaire, permet d'évaluer certains critères prédictifs de l'évolution et du « bien-être » fœtal :

- la vitalité des anses digestives, avec une mesure de l'épaisseur et de l'échogénicité de la paroi intestinale (une épaisseur supérieure à 3 mm majorerait la morbidité mais cela reste à démontrer) ;
- la présence d'une dilatation modérée des anses est fréquente (fig. 17.1) ; cependant, au-delà de 18 mm de diamètre, le pronostic en termes de morbidité s'aggrave (la spécificité de ce signe est de 75 %, risque accru de résection intestinale, allongement de la durée d'alimentation parentérale, malabsorption) [7, 8]. Une dilatation associée des anses intra-abdominales serait de moins bon pronostic. Par ailleurs, une dilatation intra-abdominale des anses associée à une diminution du volume des anses extériorisées (fig. 17.2) (voire même une disparition), peut être le signe d'une nécrose des anses extériorisées (fig. 17.3) ;
- l'échographie Doppler de l'artère mésentérique supérieure pourrait refléter l'ischémie mésentérique et la compression vasculaire au niveau du collet mais la littérature est discordante. En pratique cette mesure n'est pas réalisée [9, 10] ;
- un RCIU est fréquent du fait de la diminution du périmètre abdominal par hernie des viscères. Il serait également dû à l'atteinte fonctionnelle du grêle qui perd par transsudation des nutriments indispensables à la croissance fœtale. Il est pour Nicholas et al. [11] associé à une plus grande morbi-mortalité postnatale (seul critère reconnu d'évolution défavorable). À l'opposé, Santiago-Munoz et al. [12] considèrent que le RCIU est commun et est seulement associé à un délai de fermeture plus long (64 *versus* 25 % de fermeture différée) ;
- la présence d'un oligoamnios est corrélée à une morbidité augmentée. Un hydramnios peut, plus rarement, être observé et doit faire suspecter une occlusion intestinale haute (par compression ou par ischémie).

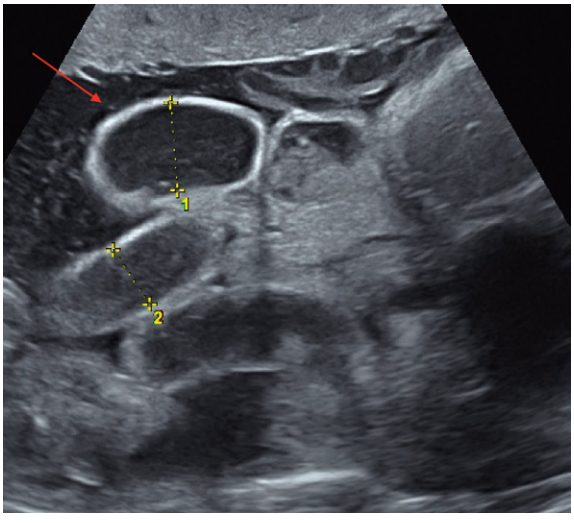


Fig. 17.1. – *Laparoschisis. Dilatation digestive extra-abdominale (*flèche*).*

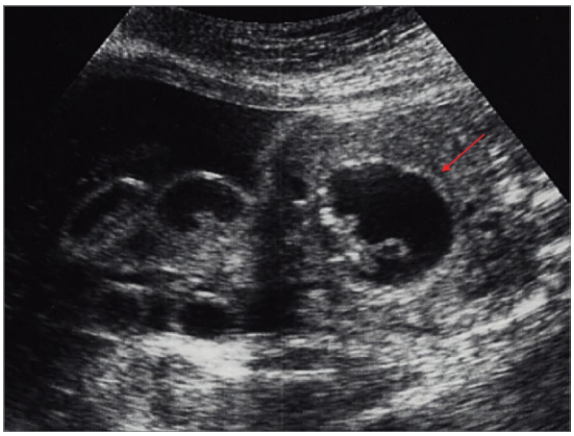


Fig. 17.2. – *Laparoschisis. Dilatation digestive intra-abdominale (*flèche*) (M.-C. Aubry).*

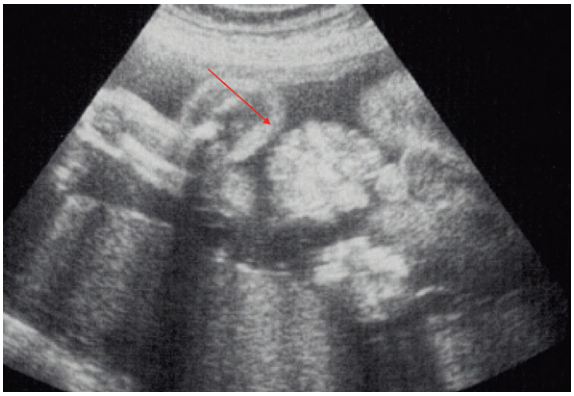


Fig. 17.3. – *Laparoschisis. Nécrose des anses grêles qui ne sont plus visibles que sous la forme d'une masse hyperéchogène appendue à l'abdomen (*flèche*).*

Prise en charge de la grossesse et surveillance fœtale

Une échographie sera réalisée une fois par mois à partir du diagnostic jusqu'à 30 SA puis tous les 15 jours ou toutes les semaines jusqu'au terme. On évaluera la croissance et les Doppler fœtaux à la recherche de signes de souffrance, ainsi que la quantité de liquide amniotique (oligoamnios dans 20 % des cas), et on surveillera l'aspect et la dilatation des anses extériorisées (surtout après 28–30 SA au niveau de l'anse sentinelle). Devant le risque accru de

souffrance fœtale de ces fœtus (RCIU et ischémie digestive), il est recommandé de réaliser une surveillance quotidienne du rythme cardiaque fœtal à partir de 32 SA et de prévoir une maturation pulmonaire fœtale par corticoïdes (prématurité induite).

Les résultats sont discordants dans la littérature [13–15] sur l'intérêt des amnio-échanges pour ralentir le développement de la périviscérite. Un essai randomisé multicentrique est actuellement en cours en France afin d'évaluer leur intérêt. Ceux-ci sont réalisés toutes les 2 semaines entre 30 et 36 SA.

Il n'existe pas de consensus sur le terme et la voie d'accouchement. Il semble bien établit que les fœtus nés prématurément mais sans signes échographiques défavorables rattrapent les courbes de morbidité des fœtus nés au-delà de 37 SA. Le fait d'éviter une majoration tardive des lésions digestives est à mettre en balance avec les potentielles complications de la prématurité. La méta-analyse de Segel et al. [16] n'a pas montré d'avantage de la césarienne par rapport à la voie basse en termes de morbidité, de mortalité, de durée d'alimentation parentérale et d'hospitalisation. Cependant, ces fœtus fragiles, qui présentent souvent un retard de croissance, ont des épisodes d'altérations du rythme cardiaque fœtal fréquents en dehors mais aussi pendant le travail, ce qui conduit à un grand nombre de césariennes.

Prise en charge médicale et réanimatoire à la naissance

Le succès de la prise en charge médicochirurgicale [6] et l'évolution à long terme de la fonction digestive sont directement corrélés à l'importance des lésions intestinales constituées *in utero* et de leurs complications potentielles (atrésie, obstruction intestinale, perforation). Le taux de survie est passé de 20 % en 1960 à 90 % en 2009.

La prise en charge néonatale repose sur la prévention de l'hypothermie, de la déshydratation ainsi que de l'infection. Dès la naissance, on protégera les viscères herniés dans un sac plastique stérile (sac à grêle), on perfusera des quantités élevées de solutés hydrosodés et on posera une sonde nasogastrique pour prévenir la distension aérique du grêle. Une antibiothérapie est recommandée au moment de l'intervention.

Traitement chirurgical (fig. 17.4)

L'intervention a lieu rapidement après stabilisation hémodynamique. Sous anesthésie générale, on réalise une inspection prudente du grêle éviscéré à la recherche de lésions associées (atrésie-perforation), puis une réintégration des anses intestinales après lavement est tentée en un temps lorsque cela est possible (80 % des cas dans la littérature). La mise en évidence de complications nécessite un traitement préliminaire : soit résection-anastomose si la qualité de la paroi intestinale permet le geste sans difficulté, soit jéjuno- ou iléostomie en amont de la perforation ou de l'atrésie puis traitement de l'atrésie dans un 2e temps.

Le plus souvent la réintégration et la fermeture primitive peuvent être réalisées. Cependant, pour que la pression de ventilation ne soit pas trop élevée, on peut être amené à mettre en place une plaque prothétique de type Gore-Tex venant combler le défect musculo-aponévrotique qui sera élargi. La mise en place d'un cathéter central pour assurer un support nutritionnel parentéral postopératoire est systématique. L'intubation et la curarisation sont maintenues jusqu'à la normalisation des pressions intra-abdominales et la reprise de la diurèse. Le transit est en revanche retardé par un iléus postopératoire et, par conséquent, la nutrition parentérale est souvent nécessaire pour des durées variables en fonction des protocoles. L'utilisation d'un protocole de *minimal enteral feeding* semblable à celui utilisé pour les prématurés devrait permettre de diminuer la morbidité de ces enfants [17].



Fig. 17.4. – *Laparoschisis. Vue opératoire. Périviscérite (flèche).*

Les complications postopératoires sont :

- les complications infectieuses, le plus souvent rapportées au cathéter, rarement à des abcès cutanés au niveau de la fermeture du défect ;
- une hyperpression abdominale par traction excessive sur la paroi abdominale peut être à l'origine d'une compression de la veine cave inférieure avec œdème des membres inférieurs et oligoanurie. Elle doit être prévenue par une fermeture musculo-aponévrotique sans traction en préférant l'utilisation d'une plaque ;
- les complications intestinales avec notamment les risques de dysautonomie digestive sur grêle court et de nutrition parentérale sur plusieurs mois.

Le pronostic à long terme des laparoschisis est bon sous réserve d'une malformation isolée avec une prise en charge adaptée dans un centre de référence. Les parents doivent être informés du long parcours de cette prise en charge médicochirurgicale de façon multidisciplinaire par les obstétriciens, les pédiatres, les chirurgiens et les réanimateurs pédiatriques en anténatal.

Omphalocèle

Définition et physiopathologie

L'omphalocèle est due à l'absence de fermeture de la paroi ventrale de l'embryon avant 11 SA. C'est une hernie

médiane à travers l'orifice du cordon ombilical d'une partie des viscères abdominaux. Elle peut contenir l'intestin grêle, le côlon, l'estomac et le foie, et est recouverte par un sac translucide formé du péritoine et de l'amnios espacés par la gelée de Wharton. Le cordon est inséré en haut du sac. Le défect abdominal est de taille variable. Sa fréquence est de 1 pour 2000 à 4000 naissances avec un ratio de 5 fœtus masculins pour 1 fœtus féminin. Il n'existe pas de cause tératogène connue ni de relation avec l'âge maternel. Les malformations associées sont fréquentes et s'intègrent dans de nombreux syndromes polymalformatifs, avec ou sans anomalies chromosomiques.

Diagnostic échographique

Il est possible à partir de la 11e SA sur les critères suivants (fig. 17.5) [1] :

- présence d'une masse médiane au niveau de la paroi abdominale, limitée par une membrane et contenant des viscères, mieux visible en coupe sagittale puisqu'elle permet d'identifier la veine ombilicale qui encorbelle le défect abdominal ;
- insertion anormale du cordon au sommet de la malformation.

Une fois le diagnostic d'omphalocèle posé, la recherche de malformations associées doit être systématique car leur présence augmente le risque d'aneuploïdie et conditionne le pronostic et la prise en charge. La taille et le contenu de l'omphalocèle sont des critères pronostiques importants et doivent donc être précisés. Il est extrêmement rare que le sac limitant l'omphalocèle se rompe *in utero*.

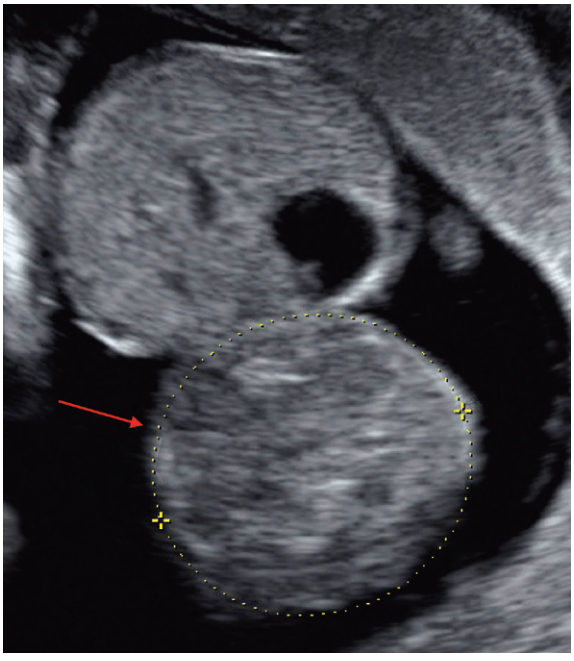


Fig. 17.5. – *Omphalocèle. Diagnostiqué ici au 1er trimestre (flèche).*

Diagnostic anténatal

Le diagnostic prénatal d'omphalocèle impose la recherche d'anomalies associées (67 à 88 % des cas) [18] par une échographie en milieu spécialisé et un caryotype obtenu par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse. Les anomalies les plus fréquentes regroupent :

- les cardiopathies (30 à 50 %) : communication interauriculaire, communication interventricualire, tétralogie de Fallot, sténose de l'artère pulmonaire, transposition des gros vaisseaux, souvent complexes ;
- les malformations craniofaciales ;
- les malformations du système nerveux central, du système gastro-intestinal (moins que dans le laparoschisis), du système génito-urinaire (4 à 15 % des cas) ou du système musculosquelettique ;
- un syndrome polymalformatif : syndrome de Beckwith-Wiedemann (macrosomie, macroglossie, viscéromégalie), pentalogie de Cantrell (hernie diaphragmatique, cardiopathie, fissure sternale), syndrome du cordon ombilical court, séquence des bandes amniotiques.

Des anomalies chromosomiques sont associées à une omphalocèle dans 10 à 15 % des cas lorsqu'elle est isolée et jusqu'à 40 % des cas lors d'associations malformatives. Un caryotype doit donc toujours être réalisé. Celles-ci peuvent déboucher sur une demande d'IMG par le couple.

Les petites omphalocèles au contenu purement intestinal s'accompagnent d'une plus grande fréquence d'anomalies chromosomiques. Lorsque les omphalocèles sont de grande taille, les risques sont néonataux avec une fermeture chirurgicale plus difficile et plus longue (réintégration progressive des anses herniées) avec des risques de mauvaise tolérance cardiorespiratoire.

Prise en charge prénatale

La surveillance des fœtus porteurs d'omphalocèle doit être mensuelle. Il n'y a pas d'indication à une surveillance obstétricale plus rapprochée. La voie d'accouchement dépend de la taille de l'omphalocèle. Il est conseillé de faire naître par césarienne les fœtus porteurs d'une omphalocèle de plus de 7 cm de diamètre. Si le foie est seul extériorisé, on peut même envisager la césarienne à partir de 5 cm afin d'éviter toute effraction capsulaire. L'extraction du fœtus devra être douce. L'accouchement doit avoir lieu dans une maternité de niveau III avec une réanimation néonatale et une équipe de chirurgie pédiatrique.

Prise en charge néonatale et réanimatoire

La prise en charge néonatale repose sur la prévention de l'hypothermie, de la déshydratation ainsi que de l'infection. Dès la naissance, on protégera les viscères herniés dans un sac plastique stérile (sac à grêle), on perfusera des solutés hydrosodés et on posera une sonde nasogastrique pour prévenir la distension aérique du grêle. Une antibiothérapie est recommandée au moment de l'intervention.

La recherche postnatale de malformations associées, d'anomalies chromosomiques ou d'un syndrome polymalformatif est indispensable.

Traitement chirurgical

L'intervention [6] a pour but la fermeture pariétale et la réintégration des viscères herniés dans l'abdomen. Le traitement de l'omphalocèle dépend essentiellement du diamètre du défect pariétal :

- lorsque l'anneau est inférieur à 2 cm, il s'agit d'une hernie dans le cordon dont le traitement est réalisé en un temps par exérèse de la membrane, exploration de l'intestin grêle (en particulier, recherche d'un diverticule de Meckel) et fermeture pariétale primitive ;
- lorsque le diamètre de l'omphalocèle est plus important, il est préférable de proposer une fermeture différée de la paroi abdominale après une réintégration progressive des organes herniés. Cette réintégration se fait par gravité et par traction du cordon ombilical au zénith associée à une pression des viscères par un pansement hermétique (technique de Schuster). L'intubation et la ventilation assistée associées à une curarisation permettent un relâchement total des muscles de la paroi abdominale. Entre 4 et 6 jours, la réintégration complète est possible et permet la fermeture de la paroi abdominale (muscles grands droits et peau) ;
- lorsque la pression de fermeture est trop élevée, il est nécessaire de mettre une plaque prothétique (type Gore-Tex) pour combler le défect musculo-aponévrotique.

Après la réintégration définitive, l'alimentation orale peut être commencée dès les premiers jours.

Complications

Les complications pré ou postopératoires sont multiples :

- infectieuses, par colonisation bactérienne de la membrane, justifiant une antibioprophylaxie et une surveillance quotidienne de la flore au niveau de la membrane. Elles sont aggravées par une tension pariétale trop importante pouvant provoquer une nécrose cutanée ;
- respiratoires soit par hyperpression intra-abdominale (transitoire) liée à la réintégration trop rapide, soit par hypoplasie pulmonaire (complications de certaines grosses omphalocèles) ;
- rénales par insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hyperpression abdominale ;
- digestives, avec une augmentation de la fréquence des reflux gastro-œsophagiens et des hernies inguinales.

Au prix d'une phase de prise en charge néonatale assez lourde, la guérison est la règle avec un bon résultat fonctionnel et esthétique. La morbi-mortalité est surtout le fait des omphalocèle géantes nécessitant une ventilation prolongée. Le taux de survie postnatale des formes isolées est de 95 %.

Cœlosomie inférieure

Exstrophie vésicale

L'exstrophie vésicale est un défaut de fermeture de la paroi antérieure pelvienne avec une ouverture de la vessie faisant saillie sur l'extérieur. Elle s'insère entre les muscles grands droits écartés et sa muqueuse se continue latéralement avec la peau. Cette malformation est plus fréquente chez les garçons (3 pour 1) et est de l'ordre de 1 sur 30 000 naissances. Embryologiquement, cette malformation est due à un défaut de développement de la membrane cloacale, empêchant la migration du mésenchyme vers la ligne médiane. L'extension anormale à des degrés divers de la lame entoblastique dans l'épaisseur du tubercule génital pourrait expliquer tous les types de membrane urogénitale anormale, donc tous les degrés d'exstrophie et d'épispadias.

Diagnostic anténatal

Échographiquement, le signe essentiel est l'absence permanente de visualisation de la vessie alors que le haut appareil urinaire est normal ainsi que la quantité de liquide amniotique. En coupe sagittale, il existe un bombement « fripé » de la paroi.

Elle peut parfois s'associer à d'autres éléments malformatifs : fistule rectovésicale, agénésie colique, imperforation anale, malformation génitale.

Prise en charge de la grossesse et de l'accouchement

La malformation en elle-même ne contre-indique pas l'accouchement par voie basse. La naissance est cependant recommandée à proximité d'un centre de chirurgie pédiatrique afin de prévoir une prise en charge précoce optimale.

Pronostic

La paroi vésicale postérieure est exposée à l'air sous la forme d'une plaque rougeâtre, bombante avec la poussée abdominale. Cette plaque se poursuit en haut et latéralement avec la peau. Vers le bas, l'urètre est également largement ouvert. Le système sphinctérien et les organes génitaux sont anormaux, surtout chez le garçon. La correction chirurgicale est très complexe et nécessite plusieurs temps opératoires. Les risques majeurs de cette malformation sont l'incontinence urinaire dans les deux sexes et les séquelles au niveau de la verge chez le garçon. Le traitement chirurgical de l'exstrophie de vessie est complexe. Le chirurgien doit résoudre trois problèmes : le problème urinaire, le problème génital et le défect pariétal. Cela suppose la fermeture de la vessie, la suppression du reflux qui est constant et la reconstitution d'un mécanisme sphinctérien. Dans les deux premiers jours de la vie : fermeture de la plaque vésicale après ostéotomie et en même temps allongement et libération de la verge.

À partir de 4 à 5 ans : ou plus tard si possible, réimplantation antireflux et reconstruction cervicosphinctérienne.

Cependant, quelle que soit la méthode employée, cette chirurgie connaît un grand nombre d'échecs étant donné l'ampleur de la malformation ; non seulement il manque une partie de la vessie mais, de plus, il existe une altération importante de la partie qui subsiste, qui est rigide, fibreuse, avec métaplasie fibreuse et pseudo-polype. Le pourcentage de succès dépend de l'expérience et des perfectionnements techniques, mais aussi des dimensions de la plaque vésicale et du sexe de l'enfant. La reconstruction est plus aisée et plus efficace chez la fille. Le succès se définit par une urographie intraveineuse normale, l'absence de reflux vésico-urétéral, une continence diurne de 3 heures au moins. Étant donné la lourdeur du traitement chirurgical et les conséquences fonctionnelles majeures qui persistent, l'interruption médicale de grossesse peut être discutée dans cette pathologie sévère.

Exstrophie cloacale

On retrouve le défect pariétal abdominal caractéristique de l'exstrophie avec un écartement particulièrement accentué des muscles grands droits et du pubis, et il existe presque constamment une omphalocèle. C'est une malformation rare (1/200 000 naissances). Elle est due à l'absence de septum urorectal sans séparation entre le sinus urogénital et le rectum. Parallèlement, l'ébauche mésodermique formant la paroi abdominale et le tubercule génital ne se développe pas.

Les malformations associées sont rénales (dysplasie rénale multikystique, hydronéphrose), génitales, squelettiques (pieds bots), neurales (hydrocéphalie) et du cordon ombilical (artère ombilicale unique).

Syndromes polymalformatifs

Les diagnostics de syndrome des brides amniotiques et le syndrome du cordon court doivent systématiquement être évoqués devant la découverte d'une anomalie de fermeture de la paroi antérieure associée à des malformations multiples (amputation de membres, dysraphisme, exencéphalie, fente, etc.). Il faudra également savoir évoquer le syndrome de Beckwith-Wiedemann devant l'association d'une omphalocèle à une macrosomie, une macroglossie et une viscéromégalie (cardiomégalie, néphromégalie).

Hernie de coupole diaphragmatique

La hernie de coupole diaphragmatique (HCD) congénitale est une anomalie de fermeture de tout ou partie du diaphragme. Il existe une grande disparité clinique de cette pathologie : certaines sont très graves et aboutissent à un décès de l'enfant dans les premières heures de vie, alors que d'autres sont compatibles avec une vie normale après un traitement chirurgical. Le taux de mortalité associé à la présence d'une HCD est encore élevé aujourd'hui (40 %) en dépit des progrès de la médecine pré- et postnatale. Il est la raison d'être de la chirurgie *in utero*. Le but de cette chirurgie est de tenter de modifier l'histoire naturelle de cette pathologie pour en prévenir les conséquences désastreuses sur le développement pulmonaire. Dans les 10 dernières années, la prise en charge des fœtus porteurs de HCD a bénéficié des progrès de l'échographie et des techniques d'endoscopie.

Physiopathologie

L'étiologie du défect diaphragmatique est discutée mais est très probablement multifactorielle Plusieurs hypothèses ont été avancées (*i*) anomalie de fermeture des gouttières pleurales par les membranes péritonéopleurales, (*ii*) anomalie primitive pulmonaire, (*iii*) facteurs génétiques et environnementaux.

Au cours de la vie fœtale, le poumon en développement est rempli de liquide produit par l'épithélium pulmonaire qui joue un rôle crucial dans son expansion, sa croissance et sa maturation. Toute modification de cet équilibre altère le développement pulmonaire et rend précaire l'adaptation à la vie extra-utérine. Les enfants porteurs de HCD ont des poumons hypoplasiques qui présentent un développement vasculaire anormal associé à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) secondaire.

Fréquence

La HCD touche environ un enfant né vivant sur 3 000 [19]. Il s'agit le plus souvent de cas sporadiques mais quelques cas familiaux ou tératogènes ont été décrits. Elle est située plus souvent à gauche qu'à droite et peut parfois être bilatérale. Lors de la mise en évidence d'une HCD chez un fœtus, il faut vérifier le caractère isolé ou non de cette malformation (fig. 17.6). Une échographie doit être réalisée à la recherche d'autres anomalies associées. Les HCD isolées sont associées à 15 % d'anomalies chromosomiques (trisomies 18, 13, 21, tétrasomie 12p). Un caryotype est réalisé de préférence sur liquide amniotique (la tétrasomie 12p ne s'exprimant pas dans les lymphocytes). S'il existe une malformation associée (15 à 56 % des cas), notamment cardiaque (18 %), digestive (malrotations, etc.), rénale, vertébrale, ou bien si on se trouve dans le cadre d'un syndrome polymalformatif (40 % ; syndromes de Fryns, de Cornelia de Lange, etc.), on retrouve une anomalie du caryotype dans 45 % des cas. Le pronostic est le plus souvent sombre et une interruption de grossesse peut être discutée avec le couple.

Évaluation du pronostic

Lorsque la HCD est isolée, une évaluation la plus précise possible, du pronostic est nécessaire. À ce jour, aucun facteur pronostique ayant une valeur prédictive positive de 100 % n'a été identifié et il est toujours difficile de définir, en routine, quels fœtus développeront une HTAP en période néonatale.

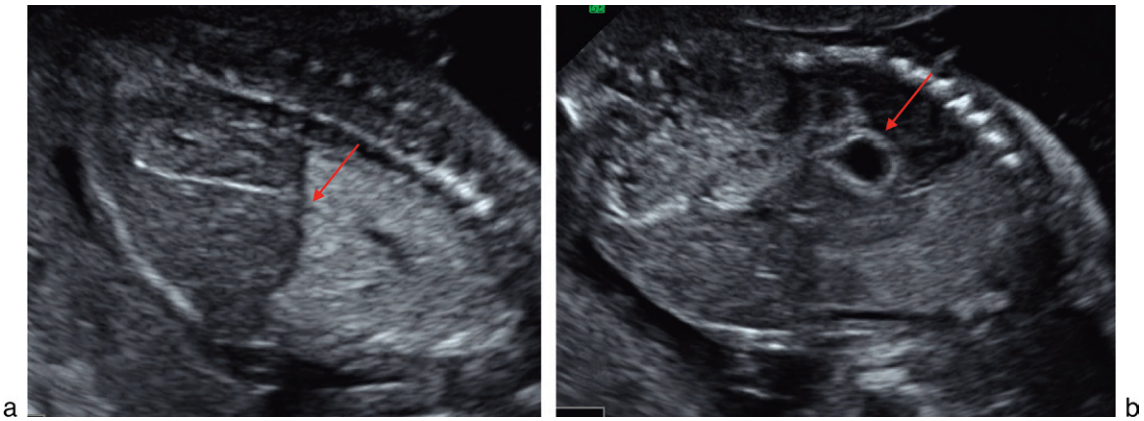


Fig. 17.6. – *Hernie de coupole diaphragmatique gauche, 13 SA.*
a. Coupole droite (*flèche*). **b.** Absence de coupole gauche. Estomac ascencionné (*flèche*) (J. Saada).

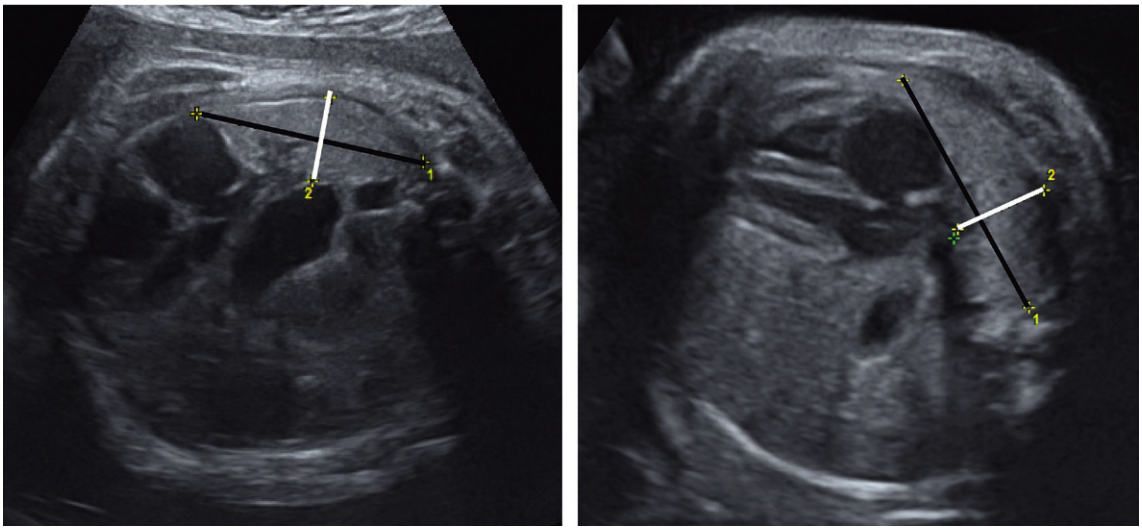


Fig. 17.7. – *Hernie de coupole diaphragmatique. Mesure du LHR (*lung over head ratio*) : L1 (*trait noir*) × L2 (*trait blanc*)/ périmètre céphalique mesurée sur la coupe 4 cavités.*

Les différents éléments intervenant dans l'élaboration du pronostic des HCD isolées sont actuellement : le LHR (*lung-over-head ratio*) – et le LHR observé/attendu –, la position du foie et la mesure du volume pulmonaire à l'IRM.

La méthode la plus utilisée à ce jour en échographie 2D est une évaluation indirecte du volume pulmonaire. Il s'agit de la mesure du LHR (fig. 17.7), qui correspond à la mesure de la surface pulmonaire controlatérale à la HCD mesurée sur une coupe 4 cavités du cœur rapportée au périmètre crânien [20]. Cette mesure permet de corriger l'effet de l'âge gestationnel sur la taille des poumons. Récemment, une série d'études a permis la validation du LHR comme marqueur pronostique dans la prédiction prénatale de la survie, ainsi que de la morbidité postnatale à court terme de fœtus atteint de HCD. Dans une première étude multicentrique qui concernait dix centres de niveau III entre 1995 et 2004, 184 fœtus avec HCD gauches isolées ont été examinés entre 22–28 semaines de grossesse, et la prise en charge était uniquement postnatale. Il a été montré que le LHR et la position intrathoracique du foie étaient les seuls marqueurs prédictifs de la survie postnatale [21]. La mesure du LHR n'a pas été validée pour les HCD droites. Pour un LHR donné et le foie dans le thorax, les taux de survie sont respectivement inférieur à 15 % pour un LHR inférieur à 1, 65 % pour un LHR entre 1 et 1,3, et 80 % pour un LHR entre 1,4 et 1,6. En revanche, lorsque le foie n'est pas ascensionné dans le thorax, le taux de survie globale est de 75 % mais on ne peut pas stratifier le pronostic en fonction du LHR.

Dans un second temps, il a été montré que le LHR augmentait avec l'âge gestationnel et par conséquent le LHR observé/attendu (o/a) a été introduit, ce qui a permis d'obtenir une méthode d'évaluation de la surface pulmonaire qui était indépendante de l'âge gestationnel à la mesure [22]. Pour un LHR o/a inférieur à 15 %, le

taux de survie est quasi nul ; pour un LHR o/a entre 15 et 25 %, le taux de survie est inférieur à 20 % ; pour un LHR o/a entre 26 et 45 %, le taux de survie est d'environ 65 % ; pour un LHR supérieur à 45%, le taux de survie est d'environ 90 %.

La position du foie est également utilisée comme facteur pronostique mais reste plus difficile à évaluer avec précision que la mesure du LHR. En effet, le foie peut être ascensionné à différents degrés, allant de la simple ascension d'une partie du lobe gauche à une luxation de la majeure partie du foie dans le thorax. À l'échographie, nous définissons actuellement le foie comme ascensionné si celui-ci est clairement vu dans le thorax. Il faut être conscient du manque de précision de cette mesure. Cannie et al. [23] ont très récemment publié une mesure permettant d'évaluer l'ascension du foie en IRM qui semble prometteuse et devrait se généraliser.

Le terme de découverte de la HCD est considéré par certains comme un facteur pronostique. Cependant, les performances croissantes des échographes et des échographistes permettent de mettre en évidence une HCD de plus en plus tôt au cours de la gestation. Ce marqueur doit être réévalué. Il est toutefois logique de penser que plus les viscères sont présents tôt dans le thorax, plus la compression pulmonaire sera précoce et sévère. Il est maintenant possible d'évaluer le poumon en trois dimensions (3D). Plusieurs nomogrammes de volumes pulmonaires fœtaux ont été publiés utilisant les acquisitions multiplanaires ou rotationnelles [24, 25]. Il a été montré que le volume pulmonaire déterminé par l'échographie 3D est corrélé au pronostic néonatal de fœtus porteurs de HCD [26]. Cependant, la valeur prédictive de la mesure du poumon controlatéral à l'échographie 3D ne semble pas supérieure à celle de la mesure du LHR o/a [27]. L'utilisation du LHR est recommandée en pratique courante plutôt que la mesure en 3D.

Le poumon fœtal, la trachée et l'arbre trachéal sont principalement remplis d'eau et montrent un signal élevé en IRM avec une séquence pondérée T2 par comparaison avec les structures avoisinantes, ce qui permet une évaluation morphologique mais aussi volumétrique. L'IRM fœtale ne présente pas les mêmes contraintes techniques que l'échographie. Les mesures du volume pulmonaire peuvent être réalisées chez les patientes présentant un surpoids et en cas d'oligo-anamnios. De plus, la mesure des deux poumons, controlatéral et ipsilatéral à la HCD, peut être obtenue et mesurée de façon précise, ce qui n'est pas le cas pour la mesure du poumon ipsilatéral en échographie 3D ou 2D. La mesure du volume pulmonaire à l'IRM est maintenant passée en pratique courante. Comme pour la mesure du LHR o/a, on note une diminution importante de la survie dans le groupe d'enfants dont le volume o/a à l'IRM est inférieur à 25%.

Jani et al. [28] ont comparé l'échographie 3D et l'IRM et ont montré qu'il existe une bonne corrélation entre les deux techniques de mesure du volume pulmonaire en ce qui concerne le poumon controlatéral à la hernie, mais pas pour le poumon ipsilatéral (40 % des cas non visualisés à l'échographie). Une étude multicentrique et rétrospective récente a mis en évidence une meilleure valeur prédictive de la mesure du volume pulmonaire à l'IRM par rapport au LHR o/a chez 76 fœtus porteur d'une HCD isolée [29]. En pratique, on réalisera une IRM vers 24-26 SA avant une éventuelle pose de ballonnet, puis vers 30-32 SA pour évaluer l'évolution du volume pulmonaire. Il est possible que l'évolution des mesures du volume pulmonaire entre les deux termes soit également un facteur pronostique.

La recherche de nouveaux facteurs pronostiques continue. On l'a vu, il n'existe pas à ce jour de facteurs prédictifs d'HTAP. Une amélioration de la prédiction prénatale de la survie postnatale des fœtus avec HCD pourrait être apportée par l'évaluation Doppler de la vascularisation pulmonaire. Une étude, menée chez 21 fœtus avec HCD (23-33 SA), utilisant le Doppler 3D afin de mesurer des index de vascularisation pulmonaire, a rapporté que ces index étaient significativement plus bas chez les enfants décédés en postnatal par rapport à ceux qui ont survécu, avec une sensibilité de 100 % et un taux de faux positifs de 0 %. Cependant, ces mesures ne sont pas réalisables en routine et restent, pour l'instant, du domaine de la recherche [30].

Prise en charge néonatale et pronostic postnatal

La malformation ne contre-indique pas par elle-même l'accouchement par voie basse. Celui-ci doit être organisé dans un centre de niveau III avec une équipe chirurgicale (fig. 17.8) et de réanimation pédiatrique rompues à ce type de prise en charge. La morbidité des enfants porteurs de HCD est encore importante. La plupart subiront un séjour en réanimation puis en pédiatrie qui peut parfois durer plusieurs mois. Les reflux gastro-œsophagiens et les troubles de l'oralité sont fréquents. L'évaluation de la mortalité néonatale est primordiale, mais il est également nécessaire de trouver des facteurs prédictifs de morbidité. Le LHR o/a ainsi que la position intrathoracique du foie ont été évalués comme facteurs prédictifs de la morbidité à court terme. Une étude multicentrique [31] a démontré que l'utilisation d'un matériel prothétique lors de la réparation du diaphragme était corrélée à la mesure prénatale du LHR o/a ainsi qu'à la position intrathoracique du foie. Ainsi, quand le LHR o/a est inférieur ou égal à 25%, une réparation primaire du diaphragme en postnatal n'a lieu que dans 25 % des cas, alors qu'elle a lieu dans presque 92 % des cas quand le LHR o/a est supérieur à 45 %. Le LHR o/a était également un marqueur prédictif de la durée de la ventilation assistée en postnatal, du besoin en O_2 à 28 jours de vie ainsi que de l'âge de l'alimentation entérale totale. Les futurs parents n'attendent pas seulement un diagnostic, mais aussi un pronostic en termes de mortalité mais aussi de morbidité.

Il est nécessaire d'arriver à donner un pronostic le plus précis possible. Cela permet en prénatal de diminuer le nombre d'interruption médicale de grossesse (IMG) en définissant les cas de pronostic bon et intermédiaire. L'IMG peut être discutée pour les cas dont les chances de survie sont évaluées comme étant inférieures à 15–20 %,

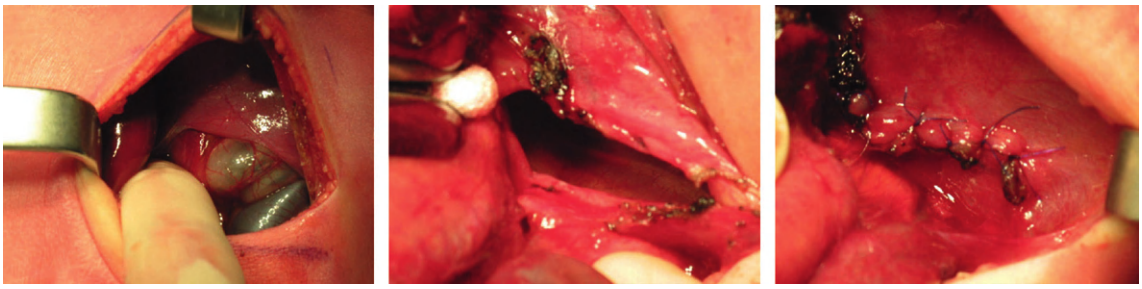


Fig. 17.8. – *Hernie de coupole diaphragmatique. Intervention chirurgicale postnatale : Fermeture sans plaque (D. Jan).*

mais cette indication est débattue. Évaluer un mauvais pronostic permet également aux couples qui ne souhaitent pas interrompre une grossesse d'envisager et de se préparer à un accompagnement postnatal.

Chirurgie *in utero*

Après une longue évaluation de sa technique chez l'animal, l'équipe de Harrison a réalisé en 1990 la première intervention de chirurgie *in utero* chez l'homme [32]. L'utérus est ouvert et le fœtus est opéré de sa HCD puis réintégré. La morbidité maternelle et fœtale était bien sûr non négligeable. En 1997, il publie les résultats d'une étude prospective randomisée sur l'intérêt de cette méthode dans les cas de HCD sans ascension du foie. Il n'y a pas de différence en termes de survie, de durée d'hospitalisation et de besoin d'assistance respiratoire extracorporelle, entre les enfants traités avant ou après la naissance. Cette technique fut abandonnée en 1997 [33].

Au cours de la vie fœtale, le poumon en développement est rempli de liquide. L'importance du liquide intrapulmonaire dans le développement a conduit certaines équipes, en 1994 [34, 35], à ligaturer la trachée de fœtus de mouton porteurs de HCD afin de forcer l'expansion pulmonaire et de corriger les anomalies induites par la HCD. Les résultats de leurs études ont montré une nette croissance des poumons de HCD après occlusion trachéale. L'obstruction par abord chirurgical de la trachée est très traumatique et comporte les risques de la chirurgie à utérus ouvert. Pour que l'approche occlusive soit facilement applicable à l'homme, il était nécessaire de trouver un moyen d'occlure la trachée qui soit à la fois fiable, réversible et non traumatique pour la paroi trachéale. Une possibilité pour obstruer la trachée est d'y placer, par endoscopie, un ballonnet semblable à ceux utilisés pour certaines pathologies vasculaires. Cela a été réalisé en 1996, chez l'animal, sur des poumons sains [36] et sur des poumons de HCD [37]. La ligature de trachée est alors apparue comme ayant un effet bénéfique sur la croissance pulmonaire, sur la vascularisation et sur le développement de la surface d'échanges gazeux. Cependant entre 1996 et 1999, plusieurs études ont montré qu'une durée d'occlusion supérieure à 7 jours entraînait certes une croissance pulmonaire, mais également un déficit en surfactant [38]. Il est maintenant démontré que ces modifications des pneumocytes de type II (PNII) sont réversibles à la levée

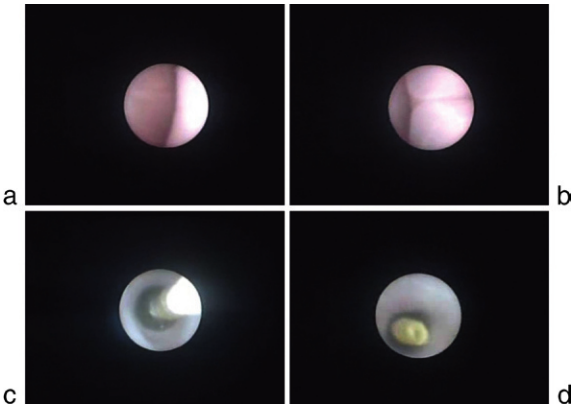


Fig. 17.9. – *Hernie de coupole diaphragmatique. Intervention* in utero *: mise en place d'un ballonnet dans la trachée par fœtoscopie (technique PLUG).*
a. Vue de la langue à l'introduction de l'endoscope. **b.** Cordes vocales. **c.** Ballon introduit dans la trachée. **d.** Ballon largué dans la trachée.

de l'occlusion trachéale et que les résultats sur le développement pulmonaire sont différents en fonction de la période d'occlusion. Une occlusion précoce entraîne une croissance plus importante qu'une occlusion tardive, mais l'altération des PNII est plus importante [39].

En 2001, Deprest et Nicolaides ont réalisé, chez le fœtus humain, le premier cas d'occlusion trachéale utilisant une technique d'endoscopie moins invasive, permettant de placer un ballon détachable en dessous des cordes vocales. L'optimisation de la durée et de la période du développement au cours de laquelle l'occlusion est réalisée a permis d'envisager l'utilisation de cette technique comme un traitement de la HCD. Trois équipes en Europe (Louvain, Londres et Barcelone) ont réalisé 210 cas au cours des 7 dernières années (fig. 17.9) [40]. Cette technique s'adresse aux fœtus porteurs d'une HCD isolée de mauvais pronostic, c'est-à-dire avec un LHR inférieur à 1,0 ou un LHR o/a de moins de 25% et foie intrathoracique. Ce groupe de fœtus présente une survie d'environ 10 à 15 %.

L'occlusion de la trachée du fœtus est réalisée à la fin de la période canaliculaire du développement pulmonaire, c'est-à-dire entre 26 et 28 SA. Il s'agit d'une occlusion temporaire puisque le ballonnet est idéalement retiré au

cours du 3e trimestre de grossesse (34 SA) [41]. La complication principale est la rupture prématurée des membranes, mais le taux d'accouchement prématuré diminue avec l'expérience de l'opérateur. Actuellement, le terme moyen d'accouchement est de 35 SA (avant 34 SA dans 30,9 % des cas). Pour 204 grossesses (97,1 %), les enfants sont nés vivants et 48 % sont rentrés à domicile. Pour les HCD gauches, le taux de survie est passé de 24,1 à 49,1 % et pour les HCD droites de 0 à 35,3 %. Cependant, il faut garder à l'esprit que ces enfants qui seraient décédés dans 85 % des cas en l'absence de traitement *in utero* vont développer une morbidité non négligeable, probablement similaire à celle des enfants du groupe de HCD de pronostic intermédiaire. La morbidité induite est en cours d'évaluation, en particulier les effets de la présence du ballon sur la trachée. L'information aux couples doit être claire en ce sens.

L'évaluation de cette technique est en cours, cependant les résultats sont très encourageants en termes de mortalité. L'information donnée aux couples qui se lancent dans cette aventure doit être claire, objective et honnête. Leur enfant à naître présente une pathologie sévère pour laquelle le taux de survie est de 15 %. Ce traitement n'est pas parfait, seuls 50 % des enfants survivront avec une morbidité non nulle. La prise en charge postnatale n'est en rien modifiée par le traitement *in utero*. Le risque de rupture prématuré des membranes est de 20 % comme pour tout geste de fœtoscopie. Certains parents choisiront l'interruption de grossesse ; il est également possible dans certains cas (et ceci n'est possible qu'en raison de la loi française sur les interruptions médicales de grossesse) de tenter la pose du ballon et, en l'absence de croissance pulmonaire, de réaliser l'interruption médicale de grossesse dans un second temps. Nous n'avons pas actuellement de moyen de prédire quels fœtus répondront au traitement ou non.

Au total, une fois le diagnostic de HCD isolée porté (absence d'anomalie du caryotype, absence d'anomalie associée), l'évaluation prénatale des fœtus porteurs de HCD comporte :

- la mesure du LHR entre 22 et 28 SA pour les HCD gauches, et/ou mesure du LHR o/a à partir de 22 SA et jusqu'à terme pour les HCD gauches et droites. Il doit être mesuré de façon stricte en mesurant sur le plan de la coupe des 4 cavités cardiaques les deux plus grands axes perpendiculaires (L1 et L2) du poumon. Le LHR est obtenu par la formule : L1 × L2/périmètre céphalique ;
- la position du foie ;
- la mesure du volume pulmonaire en IRM à 24-26 et 30-32 SA.

RÉFÉRENCES

[1] Brun M, Maugey-Laulom B, Rauch-Chabrol F, et al. Diagnostic prenatal ultrasonography of malformations of the fetal anterior abdominal wall. J Radiol 1998 ; 79 : 1461–8.

[2] Hoyme HE, Jones MC, Jones KL. Gastroschisis : abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the omphalo-mesenteric artery. Semin Perinatol 1983 ; 7 : 294–8.

[3] Glick PL, Harisson MR, Adzick MS. The missing link in the pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. J Pediatr Surg 1985 ; 20 : 406–9.

[4] Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, et al. A population-based study of gastroschisis : demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. Teratology 1994 ; 50 : 44–53.

[5] Poulain P, Milon J, Frémont B, et al. Remarks about the prognosis in case of antenatal diagnosis of gastroschisis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994 ; 54 : 185–90.

[6] Jan D, Nihoul-Fekete C. Manuel national de chirurgie pédiatrique viscérale. Omphalocèle-Laparoschisis 1998 ; 1–5.

[7] Babcook CJ, Hedrick MH, Goldstein RB, et al. Gastroschisis : can sonography of the fetal bowel accurately predict postnatal outcome ? J Ultrasound Med 1994 ; 13 : 701–6.

[8] Langer JC, Khanna J, Caco C, et al. Prenatal diagnosis of gastrochisis : development of objective sonographic criteria for predicting outcome. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 53–6.

[9] Volumenie JL, de Lagausie P, Guibourdenche J, et al. Improvement of mesenteric superior artery Doppler velocimetry by amnio-infusion in fetal gastroschisis. Prenat Diagn 2001 ; 21 : 1171–4.

[10] Abuhamad AZ, Mari G, Cortina RM, et al. Superior mesenteric artery Doppler velocimetry and ultrasonographic assessment of fetal bowel in gastroschisis : a prospective longitudinal study. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 176 : 985–90.

[11] Nicholas SS, Stamilio DM, Dicke JM, et al. Predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with abdominal wall defects using prenatal risk factors. Am J Obstet Gynecol 2009 ; 201 : 383.e1–6. Epub 2009 Aug 29.

[12] Santiago-Munoz P, McIntire DD, Barber RG, et al. Outcomes of pregnancies with fetal gastroschisis. Obstet Gynecol 2007 ; 110 : 663–8.

[13] Dommergues M, Ansker Y, Aubry MC, et al. Serial transabdominal amnioinfusion in the management of gastroschisis with severe oligohydramnios. J Pediatr Surg 1996 ; 31 : 1297–9.

[14] Sapin E, Mahieu D, Borgnon J, et al. Transabdominal amnioinfusion to avoid fetal demise and intestinal damage in fetuses with gastroschisis and severe oligohydramnios. J Pediatr Surg 2000 ; 35 : 598–600.

[15] Capelle X, Schaaps JP, Foidart JM. Prenatal care and postnatal outcome for fetuses with laparoschisis. 2007 ; 36 : 486–95. Epub 2007 Jun 19.

[16] Segel SY, Marder SJ, Parry S, Macones GA. Fetal abdominal wall defects and mode of delivery : a systematic review. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 867–73.

[17] Walter-Nicolet E, Rousseau V, Kieffer F, et al. Neonatal outcome of gastroschisis is mainly

RÉFÉRENCES

influenced by nutritional management. Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48 : 612–7.

[18] Gilbert WM, Nicolaides KH. Fetal omphalocele associated malformations and chromosomal defects. Obstet Gynecol 1987; 70 : 633–5.

[19] Puri P. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia. In : Puri P, editor. Congenital diaphragmatic hernia. New York : Karger; 1989. p. 22–7.

[20] Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1996; 31 : 148–52.

[21] Jani J, Keller RL, Benachi A, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27 : 18–22.

[22] Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30 : 67–71.

[23] Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, et al. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32 : 627–32.

[24] Ruano R, Joubin L, Aubry MC, et al. A nomogram of fetal lung volumes estimated by 3-dimensional ultrasonography using the rotational technique (virtual organ computer-aided analysis). J Ultrasound Med 2006; 25 : 701–9.

[25] Peralta CF, Jani J, Cos T, et al. Left and right lung volumes in fetuses with diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27 : 551–4.

[26] Ruano R, Martinovic J, Dommergues M, et al. Accuracy of fetal lung volume assessed bythree-dimensional sono-graphy. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26 : 725–30.

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

[28] Jani J, Cannie M, Peralta CFA, et al. Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia : comparison of 3D US and MR Imaging assessments. Radiology 2007; 244 : 575–82.

[29] Jani J, Cannie M, Sonigo P, et al. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32 : 793–9.

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

[31] Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, et al. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia : a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 33 : 64–6.

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

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

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

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

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

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

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

[39] De Paepe ME, Johnson BD, Papadakis K, et al. Lung growth response after tracheal occlusion in fetal rabbits is gestational age-dependent. Am J Respir Cell Mol Biol 1999; 21 : 65–76.

[40] Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34 : 304–10.

[41] Jani J, Nicolaides KH, Gratacos E, et al. Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). Am J Obstet Gynecol 2006; 195 : 1646–50.

CHAPITRE

18

Pathologie du tube digestif

F. Boussion, M. Leblanc

Imagerie normale

Œsophage

L'œsophage est visible en échographie dès 12 semaines d'aménorrhée (SA) ; toutefois, la visualisation du liquide dans sa lumière n'est accessible qu'au 2e trimestre, en raison de la taille limitée des structures étudiées.

Au 2e trimestre, l'œsophage est repéré grâce à son aspect en plusieurs feuillets, lié à l'existence d'une muqueuse, d'une sous-muqueuse, d'une musculeuse et d'un adventice. Cet aspect en feuillets permet de différencier l'œsophage des organes médiastinaux, que sont la trachée, l'aorte thoracique et la veine azygos.

En revanche, c'est la bonne connaissance des rapports anatomiques entre ces organes qui permettra à l'échographiste d'affirmer l'existence d'un œsophage normal. Sur une coupe axiale du thorax, l'œsophage est visualisé entre l'aorte en arrière et la paroi postérieure de l'oreillette gauche en avant (fig. 18.1). En coupe sagittale, il peut être visualisé entre la paroi postérieure de la trachée et la paroi antérieure de l'aorte.

Il est possible d'observer les mouvements de déglutition du fœtus, le remplissage de l'œsophage et le péristaltisme.

Estomac

L'estomac est visualisable au 1er trimestre de la grossesse, facilement repérable grâce à son contenu liquidien à partir de 12 SA. Il sert de repère à la réalisation de la mesure du périmètre abdominal et se présente sous la forme d'une structure ovalaire hypo-échogène située dans l'hypochondre gauche, sous-cardiaque. Il est très fréquent d'observer des variations de volume de l'estomac et des mouvements péristaltiques. Sa non-visualisation à plusieurs examens successifs doit rendre l'examinateur vigilant et lui faire rechercher une pathologie œsophagienne. En outre, la présence de liquide dans l'estomac ne doit pas rassurer totalement, car il existe des sécrétions gastriques et un possible flux liquidien au travers d'une fistule trachéo-œsophagienne lors d'une atrésie.

Intestin grêle

Les progrès de l'imagerie et l'utilisation des sondes haute fréquence nous permettent de visualiser les anses digestives au 1er trimestre. L'intestin se présente sous la forme d'une masse hétérogène, inhomogène au niveau de la moitié inférieure gauche de l'abdomen (fig. 18.2). Sa limite supérieure est constituée par le foie qui apparaît moins échogène et plus homogène. Les auteurs s'accordent à dire qu'il n'est pas possible de distinguer les parois du contenu avant 24 SA en raison de l'absence de péristaltisme intestinal.

À partir de 21 SA, il est possible d'observer un contenu liquidien dans les anses digestives.

La distinction entre grêle et côlon ne devient certaine qu'au 3e trimestre de la grossesse en raison de la différence de contenu plus échogène du côlon (fig. 18.3).

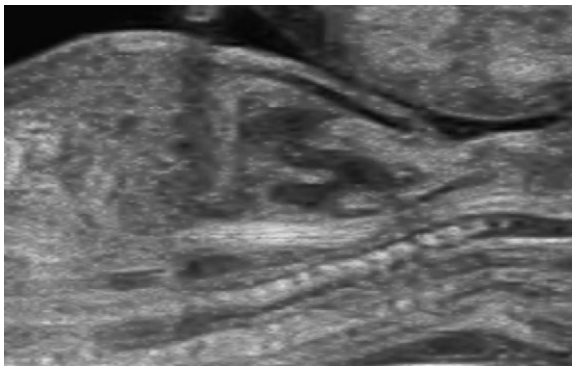


Fig. 18.1. – *Œsophage en coupe sagittale, aspect hyperéchogène feuilleté.*

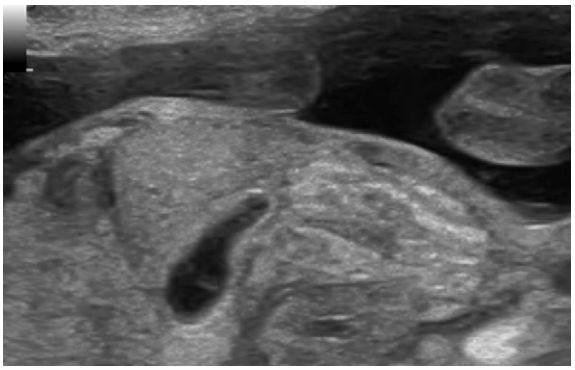


Fig. 18.2. – *Intestin grêle, aspect échogène et inhomogène physiologique ; distinction du contenu liquidien des anses digestives.*



Fig. 18.3. – *Côlon avec contenu pauci-échogène permettant de faire la distinction avec les anses grêles.*

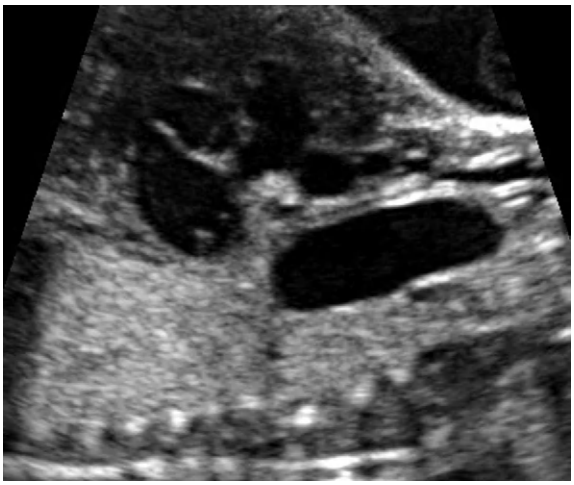


Fig. 18.4. – « Pouch sign » *: dilatation du cul-de-sac œsophagien supérieur dans le cadre d'une atrésie de type I.*

Pathologie

Œsophage

Atrésie œsophagienne

L'atrésie de l'œsophage est la pathologie œsophagienne la plus fréquente, avec une fréquence de 1 pour 3 000 à 4 000 naissances [1].

La classification de Ladd se fonde sur la présence ou l'absence de fistule trachéo-œsophagienne :

- type I : atrésie sans fistule trachéo-œsophagienne (7 %) ;
- type II : atrésie avec fistule trachéo-œsophagienne proximale (0,8 à 2 %) ;
- types III et IV : atrésie avec fistule distale (86 à 90 %) ;
- type V : atrésie avec fistules proximale et distale (0,7 à 5,3 %).

Le dépistage de l'atrésie œsophagienne est difficile échographiquement. Il est souvent suspecté seulement au 3e trimestre devant l'existence d'un hydramnios associé à un estomac de petit volume. Seulement 42 % des atrésies sont dépistées sur ces signes d'appel [2] et 44 % des atrésies suspectées sont confirmées en postnatal [3]. Ce mauvais rendement peut être amélioré par la recherche du « *pouch sign* » [4], qui correspond à la dilatation du cul-de-sac œsophagien supérieur, associée à des mouvements de régurgitation du fœtus (fig. 18.4).

Cette image, d'apparition le plus souvent tardive, peut être difficile à visualiser et nécessite la réalisation d'examens longs et répétés.

La visualisation de l'œsophage dans l'espace aorto-carène prend donc ici toute son importance, afin d'assurer un dépistage plus précoce et une meilleure prise en charge pré- et postnatale. Develay-Morice et al. [5] en 2007 ont décrit leur technique de visualisation de l'œsophage fœtal et rapporté leur expérience sur le diagnostic d'atrésie avec fistule trachéo-œsophagienne. Ils prouvent dans cette étude que les atrésies dépistées présentaient une anomalie de l'espace aorto-carène permettant la suspicion d'atrésie dans tous les cas.

Dans le dépistage de l'atrésie de l'œsophage, il peut être intéressant de s'attarder aux signes d'appel simples que sont les anomalies vasculaires. En effet, le champ embryonnaire de l'atrésie de l'œsophage est très proche de celui des veines fœtales et le dépistage simple de la persistance d'une veine cave supérieure gauche, une anomalie de la veine azygos ou la persistance de la veine ombilicale droite sont autant de signes d'appel à la recherche d'une atrésie de l'œsophage justifiant la réalisation d'un examen morphologique de référence [6].

La découverte ou la suspicion d'une atrésie de l'œsophage doit faire l'objet d'un examen morphologique attentif à la recherche d'anomalies associées qui sont fréquentes (30 à 50 %) [7] :

- anomalies chromosomiques (40 %) ;
- malformations cardiaques (19 %) : communication interventriculaire, tétralogie de Fallot, canal atrioventriculaire ;
- malformations du squelette (5 %) : anomalies vertébrales morphologiques ou numériques, costales. Les anomalies des membres prédominent au niveau du rayon externe, avec agénésie du rayon radial ;
- malformations digestives : en particulier les atrésies anorectales (7,2 %) et les atrésies duodénales (2,4 %). D'autres anomalies plus rares ont été rapportées : atrésie du grêle ou du côlon, maladie de Hirschsprung ;
- malformations rénales : très fréquentes et diverses ;
- une hypotrophie est présente dans 62 % des cas et semblerait liée au défaut d'absorption des acides aminés présents dans le liquide amniotique dû au trouble de la déglutition [8].

Parmi les associations malformatives, la plus fréquente est l'association VACTERL (7 à 8 %), regroupant des anomalies vertébrales, une malformation anorectale, une atrésie de l'œsophage avec fistule, des anomalies rénales

et de membres. Pour retenir ce syndrome, on exige la présence de trois de ces malformations [9].

Prise en charge néonatale

Dès lors que le diagnostic anténatal d'atrésie de l'œsophage a été fait, un entretien prénatal avec le chirurgien pédiatrique pourra être proposé et la naissance devra avoir lieu dans une maternité de niveau III avec une structure de réanimation néonatale et chirurgicale sur place.

Si le diagnostic anténatal n'a pas été fait, il pourra être suspecté en salle de naissance lors de l'épreuve du passage d'une sonde nasogastrique qui butera quelques centimètres après les arcades dentaires. Dans ce cas, le « test de la seringue » sera négatif.

Dès la naissance, l'enfant présentera un encombrement salivaire, avec suffocation lors de la tétée, et une détresse respiratoire d'aggravation progressive. L'examen clinique minutieux de l'enfant s'attachera à rechercher les éventuelles malformations associées.

La radiographie pulmonaire précisera le type d'atrésie, la normalité de la silhouette cardiaque et du rachis (fig. 18.5).

Dès lors que le diagnostic est suspecté, l'alimentation *per os* sera contre-indiquée, l'enfant placé en décubitus dorsal proclive, avec une sonde dans le cul-de-sac supérieur de l'œsophage, en aspiration continue. Il sera transféré immédiatement en réanimation néonatale, perfusé sur une voie veineuse centrale et traité par antibiothérapie probabiliste en préopératoire. On essaiera d'éviter la ventilation assistée en cas de fistule œsotrachéale inférieure qui risquerait d'aggraver le météorisme abdominal et gêner la cinétique diaphragmatique.



Fig. 18.5. – *Radiographie postnatale : absence d'air dans l'estomac et butée de la sonde gastrique au niveau du cul-de-sac œsophagien supérieur.*

Dans le cas de l'atrésie de l'œsophage de type III (85 % des atrésies), on réalisera au cours des 48–72 premières heures de vie une thoracotomie droite, une ligature de la fistule œsotrachéale, une anastomose termino-terminale, avec pose d'une sonde transanastomotique pour permettre une alimentation entérale précoce.

Dans le cas d'une atrésie de type I, la réparation en un temps n'est pas toujours possible. Dans ce cas, une gastrostomie d'alimentation est posée. L'enfant reste hospitalisé plusieurs semaines en soins intensifs avec une kinésithérapie respiratoire quotidienne et une aspiration continue du cul-de-sac supérieur de l'œsophage. Vers 4 à 6 mois, une anastomose termino-terminale, idéalement en conservant l'œsophage natif, sera réalisée.

Les complications à court terme sont la fuite de l'anastomose, la reperméabilisation de la fistule, et l'infection per- et postopératoire. Les complications à long terme sont la dysmotricité de l'œsophage, le reflux gastro-œsophagien avec micro-inhalation pulmonaire, la trachéomalacie, le retard de croissance et les déformations thoraciques. Ce sont donc les complications pulmonaires qui définissent le pronostic à long terme [10].

Duplication œsophagienne

Il s'agit d'une pathologie rare, représentant 10 % des duplications digestives. Les duplications se forment très tôt dans le développement embryonnaire, entre 6 et 8 SA, parallèlement au développement du tube digestif. La paroi de ces duplications est composée de fibres musculaires et d'une muqueuse. Un tiers des duplications sont associées à d'autres malformations (rachidiennes, vésicales, génito-urinaires).

La duplication œsophagienne se présente comme une structure le plus souvent kystique, parfois tubulaire dans 5 à 10 % des cas, située dans le médiastin postérieur (fig. 18.6). Le diagnostic différentiel avec un kyste bronchogénique ou une origine cardiaque peut être difficile.

Le traitement chirurgical de ces lésions est habituel en raison du risque de compression sur le reste du tube digestif et du risque élevé d'évolution maligne.

Prise en charge néonatale

Le diagnostic est le plus souvent fait après la naissance, durant la 1re année de vie. Les symptômes sont polymorphes, dominés par des signes digestifs et respiratoires (hémorragie, obstruction, compression trachéobronchique, perforation). Il faut rechercher des anomalies vertébrales et thoraciques fréquemment associées. On réalisera une radiographie pulmonaire avec opacification médiastinale, un scanner thoracique avec injection ou une IRM. On préconise l'exérèse complète de la duplication soit par thoracotomie, soit par thoracoscopie, en prenant soin de

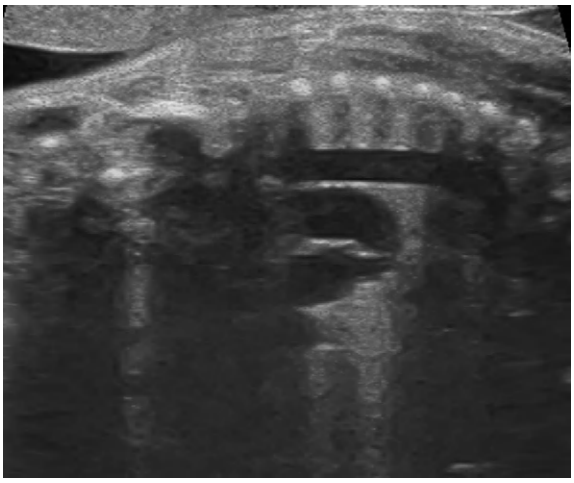


Fig. 18.6. – *Duplication œsophagienne : image tubulaire liquidienne développée dans le médiastin postérieur.*

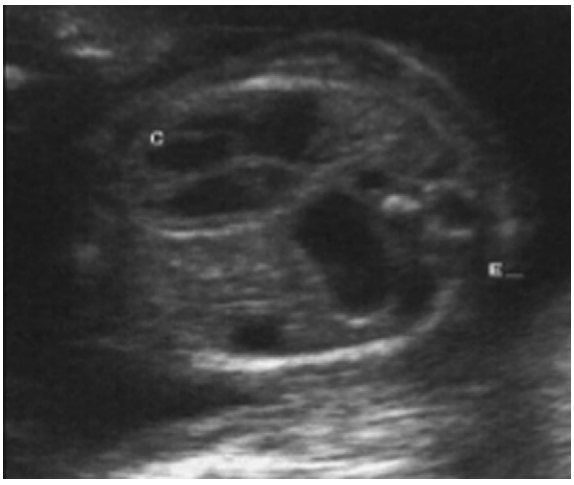


Fig. 18.7. – *Coupe transversale du thorax passant par les quatre cavités du cœur. On observe une déviation du cœur vers la droite, due à la présence de l'image gastrique intrathoracique.*

ne pas laisser de muqueuse ni à l'inverse de trouer l'œsophage [11].

Estomac

Anomalies de taille

Les cycles de réplétion de l'estomac ont été étudiés à partir de 12 SA, et il apparaît que l'estomac se vide en 30 à 100 minutes avant 24 SA, 40 minutes de 32 à 35 SA et plus de 80 minutes aux alentours du terme [12, 13]. La non-visualisation de l'estomac ou l'existence d'un estomac de petite taille à plusieurs examens successifs et prolongés doivent faire suspecter une pathologie.

Outre l'atrésie de l'œsophage précédemment décrite, il faut rechercher des causes compressives (tumeurs pharyngées ou médiastinales, goitre, hernie diaphragmatique, lésions intrathoraciques) ou des troubles de la déglutition d'origine neurologique.

À noter qu'il existe des microgastries congénitales dont le diagnostic différentiel avec une atrésie d'œsophage peut être difficile. L'estimation du liquide amniotique peut être une aide au diagnostic, le volume étant habituellement normal en cas de microgastrie, alors qu'il est habituel d'observer un hydramnios dans les atrésies trachéo-œsophagiennes.

La présence d'un estomac de grosse taille avec liquide amniotique normal est habituellement considérée comme variante anatomique de la normale. En revanche, un estomac de grosse taille associé à un hydramnios doit faire suspecter une obstruction sous-jacente (atrésie du pylore, duodénale, jéjunale). L'estomac de grosse taille peut être observé en cas de diabète de façon transitoire, mais également en cas de syndrome mégavessie-microcôlon.

Anomalies de position de l'estomac

La non-visualisation de l'estomac dans l'hypochondre gauche doit impliquer sa recherche en position ectopique, afin d'éliminer une hernie diaphragmatique avec un estomac intrathoracique, un situs inversus complet ou une masse abdominale responsable d'un déplacement de l'estomac (fig. 18.7).

Intestin grêle

Occlusions

Duodénum

L'occlusion duodénale représente la cause la plus fréquente des obstructions digestives, avec une fréquence de 1/5 000 à 1/10 000 naissances. C'est un trouble de l'organogenèse précoce entre la 8e et la 10e SA. Son étiologie est inconnue, la théorie de l'ischémie durant la vie embryonnaire restant la plus fréquemment retenue. D'autres auteurs évoquent une absence de tunnellisation de la lumière intestinale [14]. Certaines causes extrinsèques peuvent également être responsables d'une occlusion duodénale :

- le pancréas annulaire ;
- la malrotation intestinale ;
- les anomalies de l'artère mésentérique supérieure ;
- une veine porte préduodénale.

Le dépistage échographique est possible dans 87 à 94 % des cas, sur la mise en évidence du signe de la « double bulle », associé à un hydramnios dans 40 % des cas, essentiellement au 3e trimestre de la grossesse [14, 15].

L'image de double bulle est observée sur une coupe transversale de l'abdomen. Cette image correspond d'une part à la dilatation de l'estomac dans l'hypochondre gauche et d'autre part à la dilatation du duodénum dans l'hypochondre droit, chaque bulle étant située de part et d'autre de la ligne médiane du fœtus (fig. 18.8). Entre les deux bulles, il est important de repérer la communication par la mise en évidence de l'image en sablier.



Fig. 18.8. – *Atrésie duodénale : image typique en double bulle.*

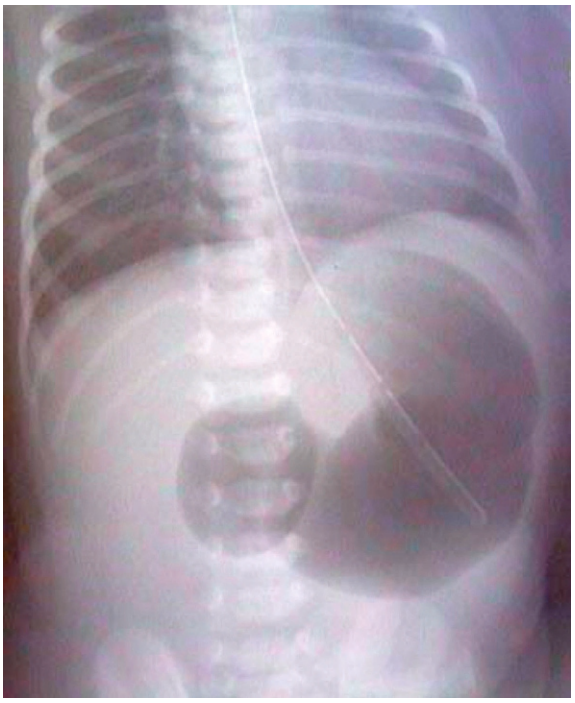


Fig. 18.9. – *Atrésie jéjunale : distension des anses digestives avec plusieurs niveaux hydro-aériques.*

Le diagnostic est le plus souvent fait dans la deuxième moitié de la grossesse, à partir de 28 SA, en raison de l'immaturité de la motilité et de la vidange gastrique. Dans la majorité des cas, l'obstruction intéresse la région sous-vatérienne, et la quantité de liquide amniotique ingéré doit être importante pour entraîner une dilatation de la totalité du duodénum. Le diagnostic précoce avant 20 SA est rare et s'associe plus fréquemment à des anomalies du caryotype et des associations malformatives [15].

Certains auteurs ont décrit des images de double bulle très précoces, dès 15 SA [16]. Certaines ont été totalement résolutives, sans anomalie à la naissance. D'autres ont disparu pour réapparaître au 3e trimestre, avec atrésie avérée à la naissance. Dans un cas de double bulle transitoire, le caryotype a révélé une trisomie 21.

D'autres auteurs ont décrit une image de double bulle en rapport avec une duplication duodénale ou une sténose du pylore [17].

L'atrésie duodénale peut être compliquée d'une mort fœtale *in utero* ; l'hypothèse évoquée est celle d'une hyperactivité vagale entretenue par la distension œsophagienne et gastroduodénale, responsable de bradycardie et d'asystolie [14].

Les atrésies duodénales sont fréquemment associées à d'autres anomalies (50 %), et doivent faire l'objet d'un bilan morphologique attentif. La réalisation d'un caryotype fœtal est indispensable car 30 % des atrésies s'accompagnent d'une trisomie 21 [18]. Parmi les malformations associées, les plus fréquentes sont les cardiopathies (30 %), les anomalies vertébrales, les anomalies anorectales et les uropathies. La réalisation d'une IRM complémentaire permettrait de préciser l'étiologie de l'obstruction et de faire un bilan précis d'éventuelles malformations digestives associées [19].

Prise en charge néonatale

La présentation clinique dépend du degré d'atrésie. Les obstructions importantes se manifestent dès les premiers jours de vie par des vomissements bilieux et une intolérance à l'alimentation si l'obstacle est sous-vatérien. Une perte de poids, une déshydratation et une alcalose métabolique hypochlorémique sont les signes les plus courants. L'abdomen sans préparation en position verticale objective deux niveaux hydro-aériques, l'un gastrique, l'autre duodénal : c'est l'image pathognomonique en double bulle (fig. 18.9). Les diagnostics différentiels incluent la sténose du pylore dans les diaphragmes incomplets à révélation tardive et d'autres atrésies intestinales tels le volvulus intestinal sur mésentère commun et la duplication duodénale.

Les obstructions moins sévères, incomplètes, peuvent se manifester plusieurs mois, voire plusieurs années après la naissance par des vomissements bilieux sans distension abdominale (signe majeur), et par un retard staturo-pondéral qui peut constituer la seule manifestation.

La prise en charge repose sur la réanimation néonatale et la correction chirurgicale en période néonatale (duodéno-duodénostomie) après exploration radiologique et échographique. Les complications postopératoires sont rares, et des complications tardives (mégaduodénum, syndrome de l'anse borgne, reflux duodénogastrique, œsophagite, pancréatite, cholécystite et cholélithiase) surviennent dans de très rares cas. Le pronostic en cas d'intervention chirurgicale précoce est excellent [20].

Jéjunum et iléon

L'atrésie jéjuno-iléale représente 1,3 à 2,9/10 000 naissances. Elle semble plus fréquente en cas de grossesse multiple, dans les populations noires, en cas de retard de croissance intra-utérin [21]. L'association à des anomalies chromosomiques est rare (1 %). Une origine ischémique durant le développement de l'intestin primitif semble reconnue [22].

La classification de Grosfeld individualise quatre groupes :

- type I : atrésie avec diaphragme simple, sans anomalie externe du mur intestinal ni du mésentère ;
- type II : un cordon fibreux relie les deux extrémités atrétiques de l'intestin, sans anomalie mésentérique ;
- type IIIa : atrésie avec défect en V du mésentère ;
- type IIIb : appelé « *apple peel* ». Les deux extrémités borgnes de l'intestin sont enroulées autour d'un vaisseau mésentérique ;
- type IV : atrésie avec obstructions multiples.

Sur le plan échographique, le diagnostic est possible dans 51 à 86 % des cas. L'atrésie se traduit par des images de dilatation du grêle. Il est souvent difficile de préciser s'il s'agit d'un obstacle iléal ou jéjunal. Cependant, certains éléments peuvent orienter le diagnostic :

- l'atrésie jéjunale est deux fois plus fréquente que l'atrésie iléale ;
- les atrésies jéjunales sont le plus souvent multiples, contrairement aux atrésies iléales qui sont uniques ;
- les anomalies associées sont plus fréquentes dans les atrésies jéjunales (malrotation, anomalies neurologiques, anomalies vertébrales) ;
- les perforations digestives anténatales sont plus fréquentes dans les atrésies iléales.

Les dilations observées sont plus importantes dans les atrésies jéjunales en raison de la plus grande compliance du jéjunum. Le contenu de la dilatation est liquidien avec de fines particules intraluminales. La dilatation semble plus importante et le contenu plus liquidien si l'obstruction est plus précoce et plus proximale. Un péristaltisme important et incessant est observé, traduisant un phénomène de lutte. C'est la réalisation d'examens successifs et la majoration de la dilatation qui vont permettre d'affirmer le diagnostic d'obstacle.

Toutefois, le diagnostic différentiel entre obstruction digestive fonctionnelle et organique reste difficile et le recours à l'IRM fœtale est une aide importante au diagnostic.

La principale complication observée est la perforation digestive avec péritonite méconiale. Son incidence est de 3,3/100 000 naissances. L'échographie permet alors de mettre en évidence une ascite, un hydramnios et des calcifications abdominales témoignant d'une péritonite méconiale. L'évolution peut se faire spontanément vers une guérison avec régression de l'ascite et des signes d'obstruction digestive.

Prise en charge néonatale

Cliniquement, les vomissements bilieux sont constants et précoces, le ballonnement abdominal est plus ou moins important en fonction de la localisation de l'obstacle et il existe une absence d'élimination méconiale.

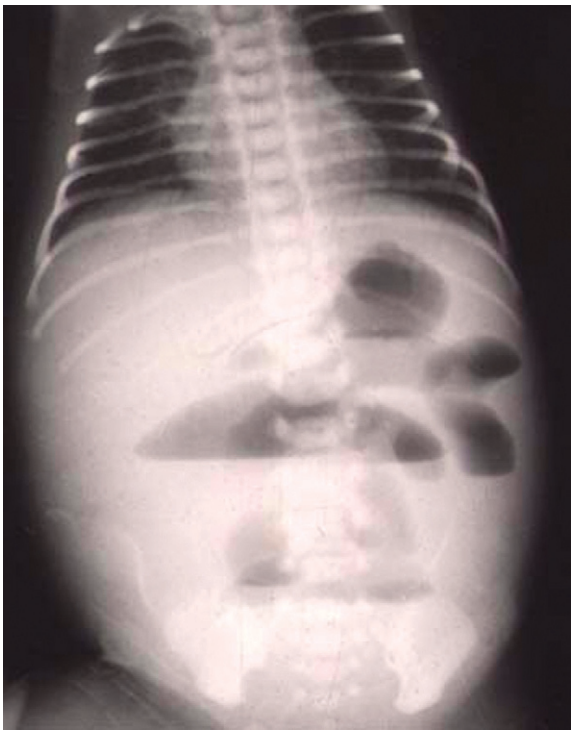


Fig. 18.10. – *Volvulus aigu : image spiralée de la jonction duodénojéjunale, dilatation duodénale en amont de l'obstacle.*

Les données d'imagerie radiologique classique sont bien connues : il existe une distension des anses intestinales avec niveaux hydro-aériques d'autant plus nombreux que l'atrésie est bas située. Le reste de l'abdomen est mat, il n'existe pas d'air dans le pelvis, le côlon n'est pas identifiable et le rectum n'est pas aéré (fig. 18.10).

En réalité, il n'est pas toujours simple d'individualiser et d'identifier formellement le grêle du côlon sur un abdomen sans préparation et c'est l'exploration échographique qui permet d'affirmer l'existence d'un microcôlon. Celui-ci est de taille variable en fonction du niveau lésionnel : si l'occlusion est duodénale, le microcôlon est rare ; lorsque l'occlusion est basse, il existe un microcôlon.

Volvulus du grêle

Le volvulus est une rotation anormale d'anses intestinales autour de l'axe de l'artère mésentérique supérieure entre le jéjunum proximal et le côlon proximal. L'évolution se fait en plusieurs phases, expliquant une importante disparité des signes échographiques.

Lors de la 1re phase, les anses grêles s'enroulent, se distendent, et leur paroi s'épaissit : c'est le signe du tourbillon qui permet de poser le diagnostic.

Dans la 2e phase, le volvulus se resserre et le signal Doppler au centre du tourbillon disparaît car la vascularisation est entravée. Il en résulte une ischémie du grêle et une disparition du péristaltisme dans le tourbillon.

La 3e phase est caractérisée par une nécrose des parois et une séquestration de sang dans la lumière digestive dilatée : l'intestin prend un aspect échogène. Cette séquestration de sang peut s'accompagner d'une anémie fœtale et d'un épanchement péritonéal dans 34 % des cas.

La 4e phase est marquée par la rupture de la paroi digestive et la formation d'un pseudo-kyste méconial. Un hydramnios est fréquemment associé (34 %) [23], de même qu'un retard de croissance intra-utérin dans 17 % des cas.

Les premiers signes échographiques apparaissent souvent au 3e trimestre de la grossesse et le délai moyen d'accouchement après l'observation des premiers signes est court, en moyenne de 3 semaines. L'hypothèse d'une hyperproduction d'hormones hypothalamiques et surrénaliennes entraînant une activité utérine prématurée a été avancée par De Félice et al. [24].

Les anomalies associées les plus fréquentes sont les sténoses ou atrésies iléales ou jéjunales (31 %) et les malrotations (24 %) [25].

Le pronostic est fonction des anomalies associées. On note 19 % de décès néonataux.

Prise en charge pédiatrique

Les symptômes cliniques du volvulus sur malrotation surviennent la plupart du temps chez le nouveau-né (30 % au cours de la 1re semaine de vie), mais aussi un peu plus tard chez le très jeune nourrisson (50 % dans les 2 premiers mois). L'enfant présente initialement une distension abdominale et des vomissements bilieux, mais les signes généraux (déshydratation, léthargie, état de choc) liés à l'ischémie colique s'installent rapidement (fig. 18.11). Si le diagnostic n'est pas cliniquement évident, une opacification gastro-intestinale montre une jonction duodéno-jéjunale à droite de la colonne vertébrale. L'échographie Doppler confirme le diagnostic en montrant une anomalie des rapports entre artère et veine mésentériques supérieures et l'absence de flux systolique dans l'artère mésentérique supérieure.

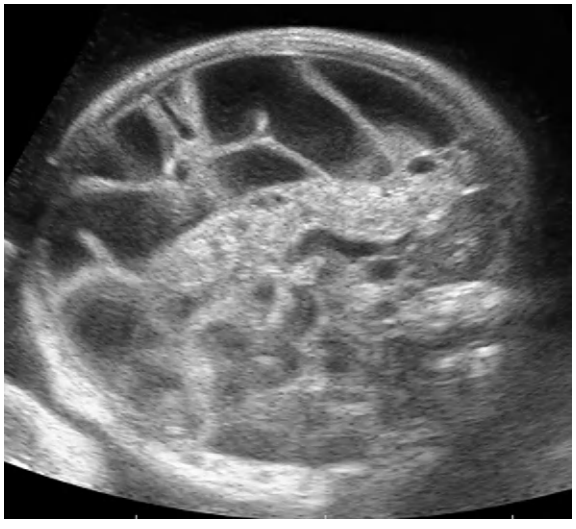


Fig. 18.11. – *Dilatation des anses digestives dans le cadre d'une diarrhée chlorée congénitale.*

Le volvulus est de meilleur pronostic lorsque la naissance et l'intervention chirurgicale surviennent peu après sa constitution. La dérotation est réalisée dans le sens horaire et une appendicectomie est pratiquée. Si la dérotation est tardive, une ischémie importante peut nécessiter une résection du grêle, et dans 33 % des cas, une iléojéjunostomie.

Intestin hyperéchogène

L'hyperéchogénicité du grêle est découverte chez 0,2 à 1,8 % des grossesses, au cours d'un examen échographique de routine. Il s'agit d'un diagnostic difficile, opérateur-dépendant et très variable en fonction du réglage des appareils. L'utilisation des fréquences harmoniques et des sondes de haute fréquence doit rendre l'opérateur vigilant en raison de la « trop bonne visualisation » des anses digestives. Il est souvent nécessaire d'avoir recours à un second examen par un autre opérateur avant d'affirmer le diagnostic.

Les critères d'échogénicité seront évalués en fonction de l'os et du foie. Ne seront retenues comme pathologiques que les anses digestives dont l'aspect est identique à l'échogénicité de l'os. Les anses hyperéchogènes sont classées en trois grades, évaluées par l'examen échographique, en baissant progressivement le gain de la machine :

- grade I : l'hyperéchogénicité de l'intestin disparaît avant celle de l'os ;
- grade II : l'hyperéchogénicité disparaît en même temps que celle de l'os ;
- grade III : l'hyperéchogénicité disparaît après celle de l'os.

L'intestin hyperéchogène constitue un signe d'appel pour :

- une anomalie chromosomique dans 3 % des cas, avec une fréquence prédominante de trisomie 21 ;
- la mucoviscidose dans 3 % des cas, pouvant aller jusqu'à 25 % en cas d'absence de visualisation de la vésicule biliaire ;
- une infection à cytomégalovirus : il sera important de rechercher les autres signes d'appel, notamment cérébraux.

Il est à noter que l'intestin peut être hyperéchogène en cas d'ingestion de liquide amniotique hémorragique et dans le cas d'une souffrance fœtale chronique (témoin d'une ischémie digestive).

La surveillance de la grossesse permet d'observer la disparition complète de l'hyperéchogénicité et la naissance d'un enfant normal dans 67 % des cas.

Le bilan étiologique effectué comporte :

- la réalisation d'un caryotype fœtal ;
- la recherche d'une infection fœtale à cytomégalovirus dans le sang maternel et dans le liquide amniotique par PCR ;
- la recherche des principales mutations de mucoviscidose dans le liquide amniotique (Delta F 508).

La surveillance de la grossesse permet de vérifier l'absence d'évolution des anomalies digestives, la présence de signes infectieux éventuels et l'apparition d'un retard de croissance intra-utérin.

Anomalies fonctionnelles digestives : diarrhée chlorée/sodée congénitale

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, conséquence d'une anomalie de transporteur membranaire de l'épithélium digestif. Il en résulte une fuite d'ions dans la lumière digestive et, par augmentation de l'osmolarité, une diminution de la réabsorption d'eau entraînant une diarrhée aqueuse.

Sur le plan échographique, il n'y a pas de différence sémiologique entre les deux formes. On observe une dilatation digestive grêle et colique simulant une obstruction associée à un hydramnios majeur (fig. 18.12). Dans les diarrhées chlorées, il existe une augmentation du chlore, de la bilirubine et de l'alpha-fœtoprotéine dans le liquide amniotique.

À la naissance, l'enfant présente une diarrhée aqueuse abondante responsable d'une déshydratation. Le traitement consiste en une suppléance de chlorure de potassium et chlorure de sodium [26].

Côlon hyperéchogène

Cet aspect récemment décrit [27] intéresse le contenu colique uniquement, sans modification du calibre ni de la paroi du côlon, apparaissant au 3e trimestre de la grossesse (fig. 18.13).

Cet aspect échographique particulier est décrit dans la cystinurie, maladie familiale rare (1/7 000 naissances), de transmission variable, responsable d'une diminution de la réabsorption active de la cystine et des autres acides aminés dibasiques au niveau du tube rénal proximal et de l'intestin grêle. La cystine anormalement émise dans le liquide amniotique est déglutie par le fœtus. Elle se trouve alors concentrée dans le méconium, donnant un aspect hyperéchogène au côlon.

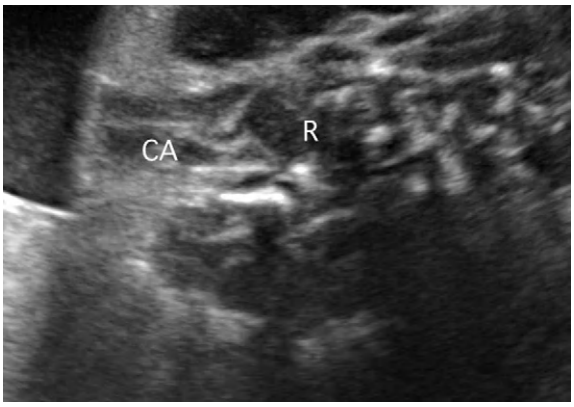


Fig. 18.12. – *Rectum (R) et canal anal (CA) sur une coupe frontale du pelvis. La continuité des parois rectales et du canal anal permet d'éliminer une anomalie anorectale haute.*



Fig. 18.13. – *Rectum large et présence d'un cul-de-sac rectal, signant la malformation anorectale haute.*

La cystinurie est responsable de 10 % des lithiases de l'enfant et s'exprime dans les 10 premières années de vie. L'évolution vers une insuffisance rénale est plus précoce et plus fréquente que pour les autres étiologies de lithiase.

Atrésies anorectales

Leur diagnostic échographique prénatal reste difficile. Leur fréquence est évaluée entre 1/2 000 à 1/5 000 naissances. Dans l'étude de Bantberg et al. [28] en 2006, seulement 15 % des diagnostics ont été faits en prénatal.

La bonne connaissance de l'anatomie normale est importante pour suspecter une atrésie. L'examen de la région périnéale permet de visualiser l'absence d'image anale en « cocarde » de la marge anale.

L'étude des coupes sagittales et frontale permet d'étudier la continuité entre le canal anal et le sigmoïde (voir fig. 18.12). C'est l'absence de continuité entre la marge anale, le canal anal et le sigmoïde qui attire l'attention de l'examinateur (voir fig. 18.13).

L'étude peut alors être complétée par la recherche d'une dilatation sigmoïdienne d'aval et l'existence d'anomalies sacrées (17 %). La non-visualisation de cinq pièces sacrées à 32 SA et l'absence d'angulation lombosacrée constituent un élément d'alerte pour une anomalie anorectale.

Les malformations associées sont fréquentes, la principale étant l'association VACTERL ou VATER.

Les anomalies chromosomiques sont relativement rares (2 %), dominées par la trisomie 21 et la trisomie 18.

Conclusion

La prise en charge des anomalies du tube digestif est améliorée par la concertation multidisciplinaire anténatale. L'association des examens échographiques répétés et de l'IRM fœtale permet d'affiner le dépistage et de préciser le diagnostic, l'objectif étant de diminuer les situations d'urgences digestives néonatales imprévues.

RÉFÉRENCES

[1] Desnos J, Dubin J, Coupris L, Duverne C. Malformations congénitales de l'œsophage. Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier) ; 1994, 9-015-A-05.

[2] Stringer MD, Mckenna KM, Goldstein RB, et al. Prenatal diagnosis of oesophageal atresia. J Pediatr Surg 1995 ; 30 : 1258–63.

[3] Sparey C, Jawaheer G, Barrett AM, Robson SC. Esophageal atresia in the Northern Region Congenital Anomaly Survey, 1985–1997 : prenatal diagnosis and outcome. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 427–31.

[4] Kalache KD, Waler R, Mau H, et al. Pronostic significance of the pouch sign in fetuses with prenatally diagnosed esphageal atresia. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 978–81.

[5] Develay-Morice JE, Rathat G, Duyme M, et al. Ultrasonography of fetal esophagus : healthy appearance and prenatal diagnosis of a case of esophagus atresia with esotracheal fistula. Gynecol Obstet Fertil 2007 ; 35 : 249–57.

[6] Gupta DK, Arcora M, Srinivas M. Azygos vein anomaly : the best predictor of a long gap in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Pediatr Surg Int 2001 ; 17 : 101–3.

[7] Aigrain Y, Levard G, Pommereau R, et al. Étude rétrospective d'une série de 85 atrésies de l'œsophage opérées entre 1975 et 1985. Les difficultés persistantes. In : Beaufils F, Aigrain Y, Contencin PH, editors. Malformations des voies aérodigestives cervicothoraciques. Paris : Arnette ; 1987. p. 97–100.

[8] Mulvihill SJ, Stone MM, Debas HT, Fonkalsrud EW. The role of the amniotic in fetal nutrition. J Pediatr Surg 1985 ; 20 : 668–72.

[9] Touloukian RJ, Keller MS. High proximal pouch esophageal atresia with vertebral, rib and sternal anomalies : an additional component to the VATER association. J Pediatr Surg 1989 ; 23 : 76–9.

[10] Gottrand F, Sfeir R, Coopman S, et al. Atrésie de l'œsophage : devenir des enfants opérés. Arch Pédiatr 2008 ; 15 : 1837–42.

[11] Mekki M, Belghith M, Krichene I, et al. Duplication œsophagienne chez l'enfant. À propos de sept cas. Arch Pédiatr 2001 ; 8 : 55–61.

[12] Sase M, Miwa I, Sumie M, et al. Gastric emptying cycles in the human fetus. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 1000–4.

[13] McKenna KM, Goldstein RB, Stringer MD. Small or absence fetal stomach : prognostic significance. Radiology 1995 ; 197 : 729–33.

[14] Brantberg A, Blaas HG, Salvesen KA, et al. Fetal duodenal obstruction increased risk of prenatal sudden death. Ultrasound Obstet Gynecol 2002 ; 20 : 439–46.

[15] Lawrence MJ, Ford WD, Furness ME, et al. Congenital duodenal obstruction : early antenatal ultrasound diagnosis. Pediatr Surg 2000 ; 16 : 342–5.

[16] Zimmer EZ, Bronshtein M. Early diagnosis of duodenal atresia and possible sonographic pitfalls. Prenat Diagn 1996 ; 16 : 564–6.

[17] Malone FD, Cromboleholme TM, Nores JA, et al. Pitfalls of the "double bubble" sign : a case of congenital duodenal duplication. Fetal Diagn Ther 1997 ; 12 : 298–300.

[18] Singh MV, Richards C, Bowen JC. Does Down syndrome affect the outcome of congenital duodenal obstruction ? Pediatr Surg Int 2004 ; 20 : 58–9.

[19] Garel C, Dreux S, Philippe-Chomette P, et al. Contribution of fetal magnetic resonance imaging and amniotis fluid digestive enzyme assays to the evaluation of gastrointestinal tract abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 28 : 282–91.

[20] Choudry MS, Rahman N, Boyd P, Lakhoo K. Duodenal atresia : associated anomalies, prenatal diagnosis and outcome. Pediatr Surg Int 2009 ; 25 : 727–30.

[21] Martinez-Frias ML, Castilla EE, Bermejo E, et al. Isolated small intestinal atresias in Latin America and Spain : epidemiological analysis. Am J Med Genet 2000 ; 93 : 355–9.

[22] Werler Mm, Sherhan JE, Mitchell AA. Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia. Epidemiology 2003 ; 14 : 349–54.

[23] Heydanus R, Spaargaren MC, Wladimiroff W. Prenatal diagnosis of obstructive bowel disease : a retrospective analysis. Prenat Diagn 1994 ; 14 : 1035–41.

[24] De Felice C, Massafra, Centini G, et al. Relationship between intrauterine midgut volvulus without malrotation and preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand 1997 ; 76 : 386.

[25] Plouard C, Rivoal E, Broussine L, et al. Volvulus du grêle sur mesentère commun : intérêt de l'échographie Doppler – à propos d'un cas. J Radiol 2008 ; 81 : 151–3.

[26] Hihnala S, Hoglund P, Lammi L, et al. Long term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006 ; 42 : 369–75.

[27] Brasseur-Daudruy M, Garel C, Brossard V, et al. Hyper-echogenic colon : a prenatal sign of cystinuria ? Prenat Diagn 2006 ; 26 : 1254–5.

[28] Brantberg A, Blaas HGK, Haugen SE, et al. Imperforate anus : a relatively common anomaly rarely diagnosed prenatally. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 28 : 904–10.

CHAPITRE

19

Pathologie des reins et des voies excrétrices urinaires

F. Boussion, C. Bouderlique, D. Weil

Les anomalies congénitales du système urinaire représentent approximativement 20 à 30 % de l'ensemble des malformations dépistées durant la période anténatale [1] et se placent en deuxième position après les anomalies du système nerveux.

Bien que 80 % d'entre elles soient dépistées en prénatal, elles demeurent la cause de 40 % des insuffisances rénales terminales de l'enfant. Elles regroupent des pathologies variées incluant des anomalies rénales (aplasie, hypoplasie, dysplasie), urétérales (duplication, syndrome de jonction pyélo-urétérale, méga-uretère), vésicales et urétrales. Elles peuvent être isolées, uni- ou bilatérales, ou s'intégrer dans un contexte polymalformatif.

La prise en charge prénatale aura pour but non seulement de décrire la malformation rénale et/ou urologique, mais également de faire un bilan lésionnel complet pour tenter d'établir un pronostic.

Rappel embryologique

L'appareil urogénital se forme à partir du mésoderme des pièces intermédiaires. À la 5e SA (semaines d'aménorrhée), les cellules germinales migrent à partir des parois du tube digestif et les bourgeons urétéraux pénètrent le mésoderme du métanéphros. Entre la 6e et la 7e SA, les grands et les petits calices se développent et les néphrons commencent à se former. Ils se connectent aux tubes collecteurs et sont fonctionnels vers la 10e semaine. À ce stade, les reins démarrent leur ascension et remontent progressivement de la région sacrée à la région lombaire, en raison de l'allongement caudal de l'embryon. Parallèlement les uretères s'allongent. La vessie se développe à partir de la région du sinus urogénital, qui va se dilater et incorporer les extrémités des canaux de Wolff et les uretères.

Chez l'embryon de sexe masculin, les cordons sexuels primaires forment les tubes séminifères. Chez l'embryon féminin, les cordons sexuels secondaires forment les follicules ovariens. La portion du sinus urogénital située caudalement par rapport à l'abouchement des canaux de Wolff donnera l'urètre féminin ou la portion initiale de l'urètre masculin [2].

Échographie fœtale : aspect normal

Vessie

L'urine fœtale est produite à partir de la 9e semaine de vie embryonnaire. En échographie, la vessie peut donc être visualisée très précocement, dès 9 SA, sous la forme d'une petite image arrondie, anéchogène, au niveau du pôle caudal de l'embryon (fig. 19.1).

Par la suite, aux 2e et 3e trimestres, la vessie est toujours visible au cours d'un examen standard, sa vidange et sa réplétion surviennent sur un cycle d'environ 15 minutes. Sa situation anatomique entre les deux artères ombilicales facilite son repérage et permet ainsi sa visualisation dans tous les cas grâce à l'utilisation du Doppler à codage couleur (fig. 19.2). Il faut également noter que cette pratique du Doppler couleur permet de diagnostiquer les artères ombilicales uniques et d'en préciser la latéralisation. En fin de grossesse, le cycle de vidange vésicale s'allonge fréquemment et il n'est ainsi pas exceptionnel de ne pas observer de vidange vésicale pendant une heure, voire plus. Ce phénomène est physiologique, particulièrement chez le fœtus de sexe féminin, et ne doit pas faire porter à tort le diagnostic de mégavessie.



Fig. 19.1. – *Vessie au 1er trimestre de la grossesse.*

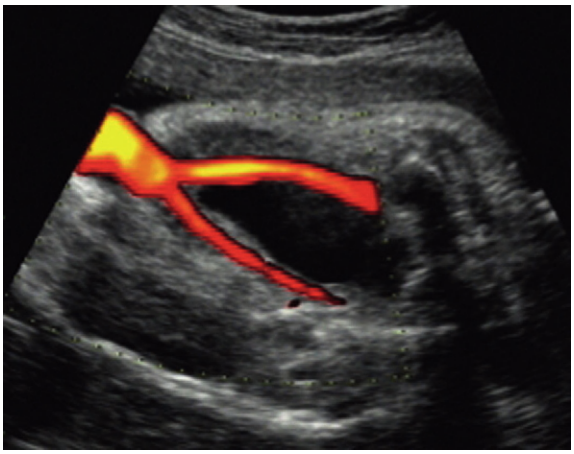


Fig. 19.2. – *Repérage de la vessie entre les deux artères ombilicales.*

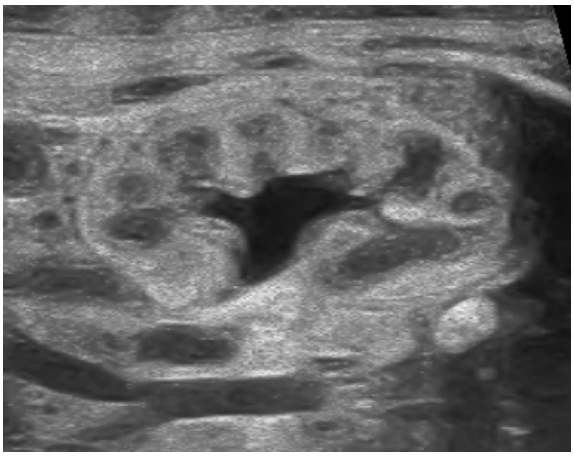


Fig. 19.4. – *Aspect échographique du rein normal après 16 SA : différenciation corticomédullaire.*

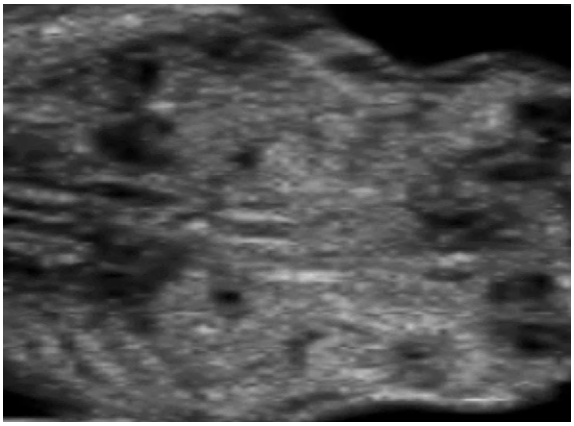


Fig. 19.3. – *Aspect normal des reins au 1er trimestre : aspect hyperéchogène sans différenciation corticomédullaire.*

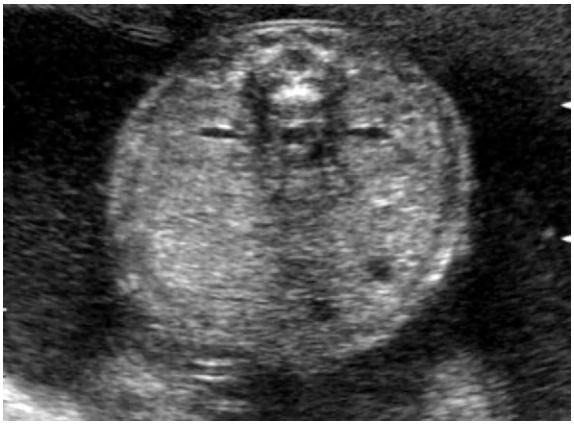


Fig. 19.5. – *Coupe recommandée par le CTE : coupe transversale de l'abdomen passant par les deux reins.*

Reins

L'utilisation des sondes endocavitaires et des sondes à haute fréquence permet de visualiser les reins lors de l'examen du 1er trimestre. À partir de 11 SA, ils sont visualisés au niveau des fosses lombaires sous la forme de deux petites masses ovales, hyperéchogènes, sans différenciation corticomédullaire, avec visualisation des bassinets (fig. 19.3). Cet aspect persiste environ jusqu'à 15 SA, date à laquelle apparaît la différenciation corticomédullaire. À partir de 18 SA, les reins ont leur aspect définitif et les pyramides sont bien visualisées (fig. 19.4). Les cavités excrétrices sont constituées par les bassinets et les calices.

Les reins doivent être examinés en coupe sagittale et transversale, permettant une mesure de la longueur et de l'épaisseur. Le Comité technique d'échographie (CTE) recommande la réalisation d'une coupe transversale de l'abdomen passant par les deux reins, permettant de visualiser leur présence, leur épaisseur et la taille des bassinets (fig. 19.5).

La taille des reins peut être rapportée à l'âge gestationnel, et on peut retenir globalement que la longueur du rein correspond à l'âge gestationnel.

Les uretères sont visualisables au niveau de leur trajet pelvien juxtavésical.

Pronostic

Il repose sur :

- la recherche d'anomalies associées : les risques d'anomalies chromosomiques seront d'autant plus élevés qu'il existe des malformations associées, ce qui justifie un conseil génétique et la proposition systématique d'un prélèvement ovulaire. Même en cas d'anomalie en apparence isolée, le risque combiné d'anomalie chromosomique sera calculé ;
- le caractère uni- ou bilatéral des anomalies ;
- l'analyse de l'épaisseur du parenchyme rénal de la différenciation corticomédullaire ;
- l'existence d'une anomalie de la quantité de liquide amniotique qui reflète la diurèse fœtale ; un oligoamnios

est de mauvais pronostic, surtout s'il est d'apparition précoce : avant 22 SA, le risque d'hypoplasie pulmonaire associée est important. Une quantité normale de liquide amniotique, même si elle est rassurante, ne permet cependant pas d'affirmer la normalité de la fonction rénale [3] ;

- l'évaluation de la fonction rénale fœtale. De nombreux marqueurs biochimiques, de l'urine ou du sang fœtal, ont été étudiés ou sont en cours d'étude pour tenter d'évaluer la fonction rénale du fœtus. Les capacités de réabsorption au niveau du tubule rénal s'accroissent avec l'âge gestationnel : l'osmolalité urinaire augmente donc alors que les taux de sodium et de β2-microglobuline (protéine de bas poids moléculaire entièrement filtrée par le glomérule et réabsorbée par le tubule) diminuent [4]. D'une façon générale, une excrétion sodée supérieure à 90 mmol/L, une osmolalité inférieure à 210 mmol/kg H_2O ainsi qu'une β2-microglobuline supérieure à 12 mg/L dans le liquide amniotique évoquent une atteinte tubulaire et un pronostic rénal défavorable, mais aucune de ces mesures ne s'avère à elle seule capable de porter un pronostic précis de la fonction rénale ultérieure [5]. Ce même type d'analyse, souvent difficile à réaliser sur le plan technique, a été proposé dans le sang fœtal. La β2-microglobuline sérique est un marqueur glomérulaire, contrairement à tous les marqueurs urinaires qui sont tubulaires. Elle est indépendante du terme et reflète plus fidèlement la fonction rénale. Elle peut être un élément d'appoint dans les uropathies bilatérales.

Anomalies du système urinaire

Les anomalies rénales seront traitées en premier lieu car plus fréquentes que les pathologies vésicales. Les anomalies du système urinaire peuvent se présenter sous différentes formes.

Anomalie de nombre

Il s'agit d'une agénésie rénale uni- ou bilatérale caractérisée par l'absence de parenchyme rénal et de voies urinaires excrétrices, alors que les surrénales sont le plus souvent présentes dans la fosse lombaire.

Agénésie rénale unilatérale

Elle touche une grossesse sur 500. L'examen échographique se caractérise par l'absence de visualisation de rein normal dans la fosse lombaire associée à une absence de pédicule vasculaire lors de l'examen en Doppler à codage couleur (fig. 19.6). Il convient alors de rechercher systématiquement une localisation ectopique du rein concerné par un examen approfondi du pelvis, à la recherche d'un rein pelvien ou d'une ectopie croisée, les deux reins étant alors localisés dans la même fosse lombaire, sans être fusionnés. S'il n'existe pas de rein ectopique, on observe fréquemment une hypertrophie compensatrice du rein

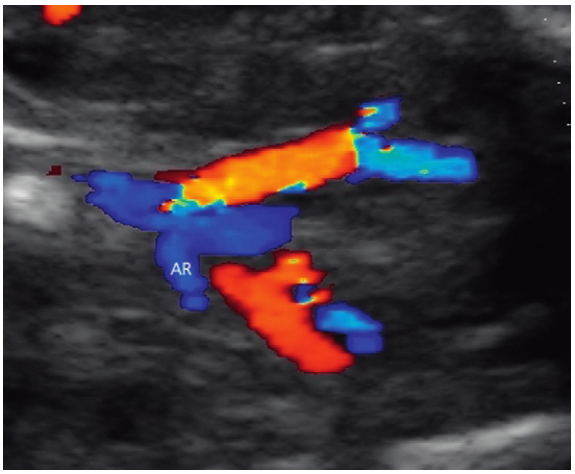


Fig. 19.6. – *Agénésie rénale unilatérale : une seule artère rénale (AR) repérable grâce au Doppler à codage couleur.*

unique. En l'absence de pathologie rénale controlatérale, l'agénésie rénale unilatérale est de bon pronostic et ne nécessite pas de prise en charge particulière, hormis un bilan échographique approfondi à la recherche de malformations associées. Les anomalies rénales controlatérales sont fréquentes (48 à 65 %). Les plus communes sont les reflux vésico-urétéraux (28 à 41 %) et les syndromes de jonction pyélo-urétérale (6 à 7 %). L'association à une artère ombilicale unique est fréquente.

Les anomalies des organes génitaux externes et internes par atteinte embryologique des dérivés métanéphroniques sont fréquemment associées. Ainsi, chez l'homme, on observe une agénésie des canaux déférents dans un tiers des cas d'agénésie rénale unilatérale. Chez la femme, on peut observer une agénésie vaginale associée à des malformations squelettiques (association MURCS), ou encore un hémivagin borgne avec risque d'hématocolpos.

À la naissance, une échographie doit être réalisée pour confirmer l'agénésie et peut être complétée à quelques mois par une scintigraphie au DMSA (*technecium 99m dimercaptosuccinic acid*) afin de ne pas méconnaître l'existence d'un rein ectopique.

À plus long terme, protéinurie, hypertension artérielle et insuffisance rénale semblent plus fréquentes, expliquées par des lésions de sclérose glomérulaire liées à l'hypertrophie compensatrice [6].

Il est parfois conseillé à ces enfants d'éviter les sports de contact.

Un dépistage d'anomalies échographiques rénales est proposé dans la famille en cas d'agénésie unilatérale et d'anomalies controlatérales.

Agénésie bilatérale

Elle est rare, 1/3 000 naissances [7], deux à trois fois plus fréquente chez le fœtus de sexe masculin [8] et sporadique dans la majorité des cas. Le risque de récidive est de 3 à 6 %. L'association de fosses lombaires vides, la non-visualisation de la vessie et l'anamnios peuvent faire

évoquer le diagnostic à partir de 15 SA. L'anamnios peut apparaître seulement après 16 à 18 SA [9]. Il est responsable d'une séquence de Potter avec immobilisme fœtal et hypoplasie pulmonaire.

La persistance des glandes surrénales est un piège à connaître, car elles peuvent être prises à tort pour des reins et faire méconnaître le diagnostic [10]. Le diagnostic de certitude est facilité par l'utilisation du Doppler couleur sur des coupes transversales et frontales passant par les deux fosses lombaires [11].

Les malformations associées sont présentes dans environ un tiers des cas : anomalies chromosomiques, association VACTERL (atteintes cardiaque, squelettique, digestive et neurologique) ou encore malformations isolées [12].

L'agénésie rénale bilatérale est incompatible avec la vie : 40 % des fœtus décèdent *in utero*, les autres dans les premiers jours de vie en raison de l'insuffisance rénale et de l'hypoplasie pulmonaire sévère, ce qui justifie la possibilité d'accès à une interruption médicale de grossesse. Si celle-ci ne correspond pas aux souhaits des parents, les modalités des soins palliatifs du nouveau-né doivent être discutées avec eux.

Anomalie de taille

Les reins doivent être mesurés dès lors qu'il existe un oligoamnios ou une anomalie de la différenciation corticomédullaire. Le diagnostic d'hypoplasie est retenu lorsque la taille des reins dans toutes les mesures est inférieure à 2 déviations standard (DS). L'hypoplasie peut être uni- ou bilatérale, plus ou moins sévère, touchant tout ou partie des reins (fig. 19.7). Il peut s'y associer une dysplasie, aggravant le pronostic, secondaire ou associée à une uropathie grave et précoce (fig. 19.8). La sévérité du pronostic est difficile à évaluer, mais peut être guidée par l'existence d'un oligoamnios.

Les reins hypertrophiés sont définis comme étant supérieurs à 2 DS dans toutes les mesures. L'étude de l'échogénicité et de la différenciation corticomédullaire est importante afin d'éliminer une pathologie kystique. Il est utile de bien étudier la structure du rein à la recherche d'une duplication pyélique susceptible d'augmenter le volume rénal. Enfin, la mesure des autres organes (rate) élimine une viscéromégalie pouvant entrer dans le cadre d'un syndrome de Wiedemann-Beckwith.

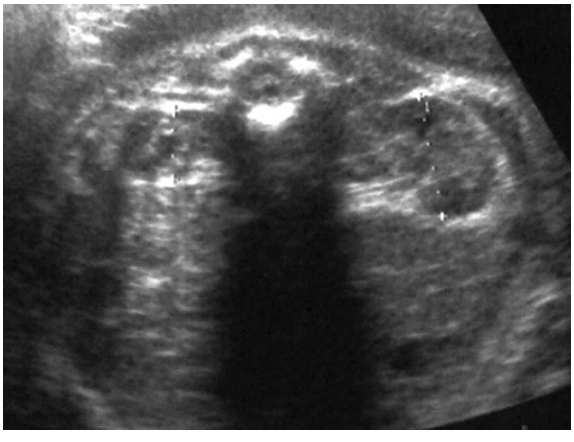


Fig. 19.7. – *Asymétrie de taille des reins : hypoplasie rénale unilatérale.*

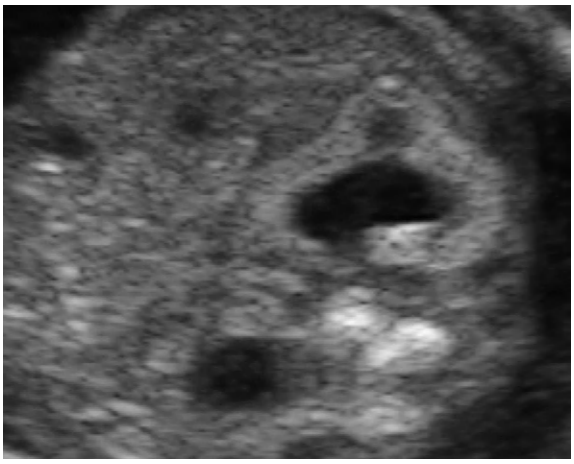


Fig. 19.8. – *Dysplasie rénale aggravant le pronostic de l'uropathie : rein hyperéchogène sans différenciation corticomédullaire.*

Anomalie de position

Il existe plusieurs localisations ectopiques possibles pour les reins. Elles sont dues à une anomalie de migration des reins au cours de la période embryonnaire, soit par défaut (ectopie basse), soit par excès (ectopie haute intrathoracique).

Le principal diagnostic différentiel est celui d'agénésie rénale unilatérale. Dans une étude portant sur la vacuité des fosses lombaires, Chow et al. [13] rapportent que seuls 42 % des reins uniques visualisés correspondaient réellement à des agénésies rénales unilatérales ; 47 % des fœtus possédaient en réalité un rein ectopique pelvien ou intrathoracique, et 10 % des « agénésies » étaient secondairement identifiées et localisées, la plupart étant gravement dysplasiques.

L'ectopie simple a une fréquence de 1/800 à 1/1 200 naissances [14] ; elle est le plus souvent unilatérale et touche préférentiellement le rein gauche. La localisation ectopique pelvienne est la plus fréquente ; le rein est alors le plus souvent en position rétrovésicale et de plus petite taille (fig. 19.9).

Dans l'ectopie croisée (1/7 000) [15], le rein se situe dans la fosse lombaire controlatérale, sous le rein normal avec lequel il peut être fusionné. Il est fréquent d'observer, dans ces situations, une artère rénale naissant de l'artère iliaque primitive et non de l'aorte. Ces ectopies croisées doivent être différenciées des duplications rénales. En cas d'ectopie croisée, il existe une angulation entre les deux reins, alors que dans la duplication, les deux pyélons restent dans le même plan [16, 17] (fig. 19.10 et 19.11). Cette anomalie de position des reins peut s'accompagner



Fig. 19.9. – *Rein ectopique (R), en position pelvienne, rétrovésicale (V). Noter le rein de plus petite taille, présentant une anomalie de rotation.*



Fig. 19.10. – *Rein ectopique situé dans la fosse lombaire controlatérale : ectopie croisée.*

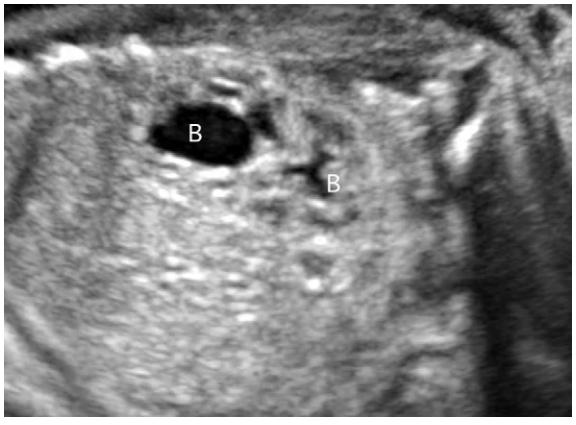


Fig. 19.11. – *Double pyélon supérieur : les deux bassinets (B) sont alignés dans le même plan.*

d'une fusion de parenchyme sur la ligne médiane, réalisant un « rein en fer à cheval » (fig. 19.12). Les reins sont le plus souvent bas situés et leur fusion se fait par leurs pôles inférieurs, sur la ligne médiane, en avant du rachis. Le parenchyme ainsi fusionné n'est pas obligatoirement fonctionnel. La fréquence de cette anomalie est d'environ 1/400 naissances, et deux fois plus fréquente chez les fœtus de sexe masculin [18].

On sait que ces reins en position anormale ont souvent une fonction altérée et sont très souvent associés à d'autres anomalies urologiques, notamment un reflux vésico-urétéral ou un syndrome de jonction [19, 20], à des anomalies génitales chez la fille [21, 22], mais également à des syndromes polymalformatifs de type CHARGE et VACTERL [23, 24].

En période postnatale, il convient de vérifier le diagnostic ; en l'absence d'anomalies associées, le pronostic est bon et ne nécessite aucune prise en charge particulière.

Anomalies de la différenciation corticomédullaire

L'anomalie de la différenciation corticomédullaire conduit à un aspect de reins hyperéchogènes. Cette hyperéchogénicité est définie par rapport à l'échogénicité de structures voisines que sont le foie et la rate. Les étiologies des reins hyperéchogènes sont nombreuses, mais les plus fréquentes sont les dysplasies rénales et les anomalies kystiques. Le diagnostic repose sur une analyse détaillée ; l'examen échographique recherche alors le caractère uni- ou bilatéral de l'anomalie, la persistance d'une différenciation corticomédullaire périphérique, la présence de kystes et les anomalies de taille des reins [25].

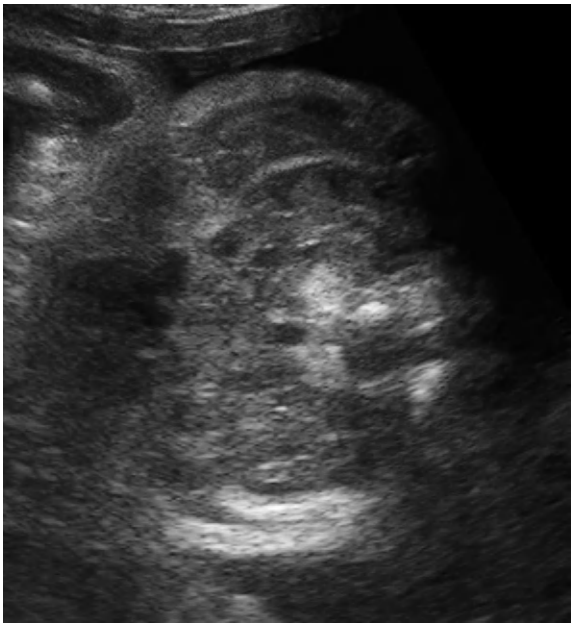


Fig. 19.12. – *Rein fusionné sur la ligne médiane, en avant du rachis : rein en « fer à cheval ».*

Dysplasies rénales

Ce sont des lésions histologiques retrouvées en amont d'une uropathie malformative obstructive ou refluante, telles que les valves de l'urètre postérieur, le méga-uretère obstructif ou le syndrome de jonction pyélo-urétérale.

En échographie, le rein apparaît hyperéchogène, sans différenciation corticomédullaire, avec possibilité de kystes associés. *Il existe souvent une uropathie associée, uni- ou bilatérale.*

Les anomalies rénales kystiques

Elles peuvent être classées de la façon suivante :

- anomalies kystiques sans transmission génétique : la dysplasie rénale multikystique (DRMK) ;
- anomalies kystiques à transmission génétique :
  - la polykystose autosomique récessive (PKR),
  - la polykystose autosomique dominante (PKD),
  - les anomalies du gène TCF2.

Dysplasies rénales multikystiques

La dysplasie rénale multikystique est une pathologie sans transmission génétique, sporadique, définie par l'association de kystes parenchymateux à une dysplasie rénale vraie homolatérale (existence de tubes primitifs et de métaplasie cartilagineuse à l'examen histologique).

Sa fréquence est estimée à une pour 3 100 à 4 300 naissances. Elle touche plus volontiers le sexe masculin et l'unité rénale gauche. Elle peut affecter l'unité rénale complète, ou simplement le segment supérieur ou inférieur d'une duplicité, non abordée dans ce chapitre.

Sa pathogénie demeure incertaine : défaut d'induction du blastème métanéphronique par le bourgeon urétéral, conséquence d'une obstruction urétérale précoce *in utero* avec anomalies majeures de l'écoulement des urines fœtales auxquels s'ajoutent probablement des facteurs de risque génétiques et environnementaux.

Elle peut être associée à des anomalies urologiques controlatérales :

- reflux vésicorénal controlatéral ;
- hydronéphrose controlatérale (3 à 12 % des cas) ou ipsilatérale, liée à son étiologie impliquée avec le développement des canaux de Wolff ;
- ectopie urétérale ou urétérocèle homolatérale ;
- absence ou ectopie du canal déférent homolatéral (anastomose urétéro-déférentielle) ;
- lésion kystique du rete testis homolatéral.

C'est un diagnostic échographique précoce (dès la 15e semaine de gestation avec une moyenne de 21 à 35 SA). Il repose sur la mise en évidence d'un rein augmenté de taille, parfois très volumineux, présentant de multiples lésions kystiques, arrondies, de taille variable, pouvant aller d'un à plusieurs centimètres. Ces images kystiques ne communiquent pas les unes avec les autres et sont séparées par du parenchyme hyperéchogène (fig. 19.13). Il est impossible de repérer une différenciation corticomédullaire, de même qu'une image de bassinet normal. La vascularisation en Doppler couleur est très pauvre, voire absente. L'atteinte est le plus souvent unilatérale, et la surveillance devra s'appliquer à dépister toute autre pathologie rénale controlatérale. L'atteinte bilatérale (15 % des cas) est de mauvais pronostic et s'associe à un oligoamnios. Au cours de la grossesse, l'évolution se fait de façon non exceptionnelle vers une régression de la taille des kystes et du volume du rein en général. Il n'est pas rare d'observer une disparition complète des kystes et du parenchyme rénal à la naissance, équivalent alors d'une agénésie rénale sur le plan fonctionnel.



Fig. 19.13. – *Dysplasie rénale multikystique : présence de plusieurs kystes de taille variable, répartis de façon aléatoire, avec perte de la différenciation corticomédullaire.*

En cas d'atteinte unilatérale, le pronostic de la DRMK est bon et rejoint celui de l'agénésie rénale unilatérale. On note la disparition des kystes dans 62 % des cas, une stabilité des lésions dans 37 % des cas et, rarement (1 %), une augmentation de taille des kystes [26].

L'information du couple doit être rassurante mais précise, adaptée au type de DRMK, totale ou segmentaire. Elle porte sur les modalités de prise en charge néonatale (investigations qui seront pratiquées), la prise en charge thérapeutique (abstention le plus souvent), ainsi que sur les modalités de surveillance au long cours (tant néphrologique qu'urologique).

Prise en charge néonatale et postnatale

Investigations

Dans la majorité des cas, en l'absence d'anomalies associées et avec un rein controlatéral échographiquement normal, la naissance peut avoir lieu dans la maternité choisie, quel que soit son niveau.

L'évaluation clinique néonatale s'acharnera à déceler, non pas tant une masse abdominale palpable, que d'éventuels signes cliniques de compression sur le tube digestif, source de difficultés alimentaires ou d'une hypertension artérielle.

Seule une échographie est pratiquée pendant le séjour en maternité ou au cours du 1er mois de vie, visant

essentiellement à confirmer le diagnostic de macrokystes sans parenchyme individualisable en lieu et place de l'unité rénale concernée. Son but est également de la différencier d'une hydronéphrose majeure.

Une scintigraphie au DMSA sera organisée au cours des 3 premiers mois de vie, afin de confirmer le caractère non fonctionnel du rein atteint.

« Traitement »

Si la chirurgie a été longtemps préconisée en raison de la potentialité de dégénérescence maligne du tissu dysplasique, elle n'a plus sa place, sauf en cas de DMRK volumineuse responsable d'un syndrome clinique compressif.

Aucun cas de néphroblastome n'a été retrouvé dans une série de 26 publications (1 041 traitements « conservateurs ») analysée par Narchi [27]. Il en est de même pour une série de 325 enfants répertoriés par Dhillon, dont 180 ont été suivis plus de 10 ans (H.K. Dhillon, communication personnelle, 2009). Ce risque existe cependant dans certains syndromes : Wiedemann-Beckwith, Perlman et Simpson-Golabi-Behmel.

La classique régression spontanée et la rareté d'une HTA associée sont également des arguments pour l'abstention chirurgicale qui est actuellement préconisée.

Suivi échographique

Il n'y a aucun consensus actuel sur le rythme et la durée nécessaires du suivi échographique, dont le but ne serait pas tant de confirmer l'involution des kystes que de ne pas méconnaître l'apparition d'un potentiel – quoique exceptionnel – néphroblastome sur le tissu dysplasique résiduel.

Une revue de la littérature préconiserait un suivi trimestriel jusqu'à l'âge de 3 ans, semestriel jusqu'à l'âge de 5 ans, puis annuel jusqu'à l'âge de 8 ans [28].

Suivi clinique

Il est directement lié aux risques potentiels de la DRMK : hypertension artérielle, malformations urologiques associées et « rein unique fonctionnel ».

Ainsi, les parents doivent être informés des signes d'appel d'infection urinaire (fièvre inexpliquée, mauvaise prise de poids ou difficultés alimentaires) qui justifieraient une consultation médicale urgente, pour un traitement médical adapté, et la recherche iconographique d'une uropathie sous-jacente associée. Ils doivent également connaître le risque d'apparition d'une dysplasie du rete testis – s'il s'agit d'un garçon –, qui se révélerait par une augmentation rapide du volume d'une bourse.

Enfin, les mesures de néphroprotection seront expliquées, au mieux par le biais d'une consultation de néphropédiatrie : éviction des produits néphrotoxiques – aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc. –, règles hygiénodiététiques et lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires.

Le pronostic à moyen terme d'une DRMK unilatérale isolée avec hypertrophie compensatrice est bon (Feldenberg) ; le pronostic à long terme reste imprécis en l'absence de données et l'on peut redouter un risque augmenté d'insuffisance rénale par réduction néphronique.

Polykystose autosomique dominante

Pathologie à transmission autosomique dominante, sans anomalie du caryotype, elle se révèle le plus souvent à l'âge adulte ; sa fréquence est estimée à 1/1 000 naissances. Elle est caractérisée par la présence de multiples kystes répartis sur la corticale et la médullaire du rein. À l'âge adulte, le parenchyme est remplacé par de très nombreux kystes de tailles variables, des kystes hépatiques et pancréatiques pouvant être associés.

Chez le fœtus, le diagnostic est difficile car il n'existe pas de kyste *in utero*. Un certain nombre de cas a cependant été décrit au 3e trimestre de la grossesse, regroupés dans l'étude multicentrique de Brun et al. [29] : les reins sont modérément augmentés de volume (+ 1 à 2 DS), le cortex est hyperéchogène et la médullaire hypo-échogène, ce qui aboutit à une majoration de la différenciation corticomédullaire. Le liquide amniotique est normal dans la majorité des cas. Exceptionnellement, des kystes de grosse taille ont pu être visualisés. C'est souvent l'enquête familiale qui permet d'évoquer le diagnostic.

Le pronostic est variable suivant les études ; la plus récente [28], portant sur 26 enfants suivis jusqu'à l'âge de 6 ans, retrouve 19 enfants asymptomatiques, 5 hypertendus, 2 qui présentent une protéinurie, et 2 autres une insuffisance rénale chronique ; une autre étude plus ancienne affichait un pronostic beaucoup plus péjoratif avec 43 % d'enfants décédés dans la première année [30].

Quoi qu'il en soit, cette gravité potentielle justifie la mise en place d'une surveillance néphrologique précise.

Polykystose autosomique récessive

C'est une pathologie autosomique récessive rare dont le gène PKHD est localisé sur le bras court de chromosome 6. Elle touche moins de 1/20 000 naissances et se caractérise par une dilatation non obstructive des tubes collecteurs, réalisant des microkystes de 1 à 2 mm de diamètre dans la médullaire rénale ; ces lésions sont associées à une fibrose hépatique et une dysgénésie des voies biliaires [31].

En échographie, le diagnostic est possible dès le début du 2e trimestre de la grossesse. Les deux reins apparaissent augmentés de volume, parfois très volumineux, hyperéchogènes, sans différenciation corticomédullaire (fig. 19.14). Les anomalies sont évolutives au cours de la grossesse et les reins peuvent continuer à augmenter de volume, avec une augmentation parallèle du périmètre abdominal. Il s'y associe une non-visualisation de la vessie et un oligoamnios témoignant du caractère non fonctionnel des reins.

Il n'existe généralement pas de malformation associée à la PKR.

Dans sa forme périnatale, plus de 90 % des tubes collecteurs sont atteints et entraînent une insuffisance rénale sévère avec oligoamnios et hypoplasie pulmonaire.



Fig. 19.14. – *Hypertrophie rénale bilatérale avec perte de la différenciation corticomédullaire. Aspect de gros reins hyperéchogènes dans le cadre d'un polykystose rénale récessive autosomique.*

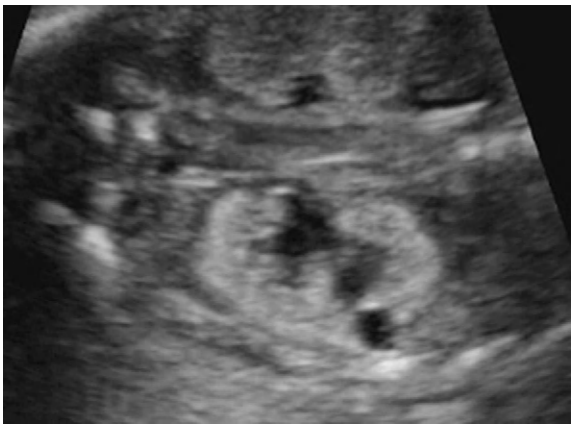


Fig. 19.15. – *Reins hyperéchogènes conservant une différenciation corticomédullaire avec corticale hyperéchogène. Présence de kystes périphériques. Mutation du gène TCF2 mise en évidence en postnatal.*

L'accès à une interruption de grossesse demandée par les parents est justifié par la gravité du pronostic.

Le risque de récidive de 25 % justifie un conseil génétique et un prélèvement de villosités choriales lors d'une grossesse ultérieure, car les signes échographiques peuvent être discrets, voire absents jusqu'au 3e trimestre de la grossesse.

Mutations du gène TCF2

Une étude rétrospective de 2007 a permis de mettre en évidence cette anomalie du gène TCF2 chez 29 % des fœtus nés avec un diagnostic de reins hyperéchogènes dépistés pendant la grossesse [32].

Le gène TCF2 est localisé sur le chromosome 17q. La protéine pour laquelle il code s'exprime au niveau des cellules épithéliales de plusieurs organes : rein, foie, pancréas, gonades, thymus, poumon et intestin [33]. Les conséquences des mutations du gène ont été identifiées chez des adultes diabétiques présentant une pathologie rénale kystique associée [34].

Sur le plan échographique, l'atteinte rénale est uni- ou bilatérale, les reins conservant une taille normale mais une échostructure modifiée. Il existe un aspect hyperéchogène, avec une corticale différenciée mais très hyperéchogène. La présence de kystes de petite taille toujours localisés en région corticale périphérique, est très fréquente (fig. 19.15). Il s'y associe fréquemment une dilatation des cavités pyélocalicielles. La vessie est normale, présentant des variations de réplétion au cours de l'examen, et le liquide amniotique est toujours de volume normal.

L'évolution postnatale retrouve toujours la confirmation de cet aspect hyperéchogène et, dans tous les cas, les kystes apparaissent dans les 2 ans, s'ils n'étaient pas présents en prénatal. À long terme, il existe une mauvaise croissance des reins avec une taille estimée entre – 1 à – 2 DS et une augmentation du nombre de kystes.

L'évolution de la fonction rénale à long terme est incertaine et imprévisible. Certains enfants présentent une insuffisance rénale et un diabète, d'autres restent parfaitement asymptomatiques. Ces incertitudes rendent donc très délicat le conseil génétique de ces enfants, notamment en prénatal.

En pratique, devant la découverte prénatale de reins hyperéchogènes, la présence d'une mutation du gène TCF2 doit être évoquée et recherchée en postnatal, afin d'assurer un suivi pédiatrique adapté et optimal.

Dilatations pyélocalicielles et urétérales

Il s'agit de constatations fréquentes en échographie prénatale qui concernent 1 à 4 % de l'ensemble des grossesses. Toutes les dilatations n'ont pas la même signification puisque certaines d'entre elles sont transitoires, voire physiologiques. Leur suivi postnatal dépendra du bilan lésionnel effectué en prénatal.

L'appréciation d'une dilatation pyélocalicielle doit se faire sur une coupe transverse de l'abdomen fœtal passant par les reins, par une mesure antéropostérieure des bassinets. Ces mesures permettent de définir différents stades de dilatation, de signification et de gravité variables [35].

Les pyélectasies correspondent à une dilatation modérée des bassinets (cavités pyéliques « trop bien visibles »). Le choix du seuil de définition est délicat et la définition pas toujours consensuelle, mais les données habituellement retenues sont une dilatation comprise entre 4 et 10 mm à 22 SA, sans dilatation des calices. En prenant ces chiffres, la prévalence des pyélectasies serait de 5,5 % pour une valeur prédictive de pathologie de 13,7 % [36].

L'hydronéphrose est une dilatation pyélocalicielle, plus ou moins importante, associée à un possible amincissement du parenchyme rénal en fonction de l'importance de la dilatation (fig. 19.16). L'étiologie la plus fréquente de ces dilatations pyélocalicielles est le syndrome de la jonction pyélo-urétérale (11 %). Les autres causes rassemblent les reflux vésico-urétéraux (9 %), les méga-uretères



Fig. 19.16. – *Uropathie bilatérale associant une urétéro-hydro-néphrose et une dysplasie multikystique controlatérale.*

(4 %), les urétérocèles (2 %) et les valves de l'urètre postérieur (11 %).

Ces pathologies posent trois questions essentielles : quelle est l'origine de la dilatation ? Existe-il des anomalies associées ? Quel est le pronostic fonctionnel rénal ?

Syndrome de jonction pyélo-urétérale

Il s'agit de la cause la plus fréquente des uropathies obstructives dépistées en prénatal, représentant 1/500 naissances [37]. Les lésions touchent deux fois plus les garçons que les filles et prédominent du côté gauche. Elles peuvent être bilatérales dans 10 à 40 % des cas.

Sur le plan physiopathologique, il s'agit d'un désordre à la fois fonctionnel et anatomique, avec excès de collagène au niveau de la paroi des premiers centimètres de l'uretère. Le rétrécissement de la jonction retentit sur le péristaltisme pyélique avec dilatation d'amont et possible altération de la fonction du rein concerné. Un certain équilibre de la fonction rénale peut s'effectuer en relation avec la compliance du bassinet « pyélique » : si le bassinet a une bonne compliance, il se laissera dilater sans retentissement sur la fonction rénale.

En échographie anténatale, le syndrome de jonction pyélo-urétérale est révélé par une augmentation du diamètre pyélique d'importance variable, que l'on peut classer en différents stades [38] :

- grade 0 : rein normal, pas de pyélectasie ;
- grade 1 : dilatation pyélique isolée, ou « pyélectasie » ;
- grade 2 : dilatation pyélique avec quelques calices visibles ;
- grade 3 : dilatation pyélocalicielle avec l'ensemble des calices visibles et bassinet dilaté à l'extérieur des limites du rein ;
- grade 4 : dilatation pyélocalicielle majeure, avec calices en boule et amincissement du parenchyme rénal. Sibai et al. [39] soulignent un risque de dégradation de la fonction rénale qui passe de 24 à 66 % suivant que l'amincissement cortical est segmentaire ou diffus.

La surveillance échographique prénatale portera sur un certain nombre de paramètres :

- la sévérité de la dilatation et son caractère évolutif au cours de la grossesse ;
- le caractère uni- ou bilatéral des lésions ;
- l'appréciation de l'épaisseur du parenchyme rénal ;
- la persistance de la différenciation corticomédullaire ;
- l'analyse de la vessie et de l'urètre ;
- le suivi du liquide amniotique.

La réalisation d'un caryotype fœtal ne semble pas justifiée en l'absence d'anomalies associées [40]. Les conditions de la naissance sont généralement standard.

Double collecteur

Il s'agit d'une duplication de l'arbre urinaire supérieur intéressant l'uretère et parfois le rein. Il en existe deux types anatomiques :

- la duplicité urétérale où il existe une duplication totale, avec deux abouchements distincts des uretères au niveau vésical. Le méat correspondant au pyélon inférieur est abouché dans la vessie en position anormalement haute et externe, favorisant ainsi les reflux. Le méat drainant le pyélon supérieur est situé en position plus basse ; peuvent s'y associer une urétérocèle et une obstruction avec dilatation d'amont ;
- la bifidité où il existe une duplication partielle des uretères et un abouchement urétéral unique au niveau vésical.

Sur le plan échographique, le repérage d'une duplication rénale est aisé, en raison de la visualisation directe du double pyélon, toujours situé dans le même alignement que le rein. Sa mise en évidence est d'autant plus facile qu'il existe une dilatation associée de ce double pyélon, voire un aspect dysplasique du parenchyme concerné (fig. 19.17). Le dépistage d'un système double impose la recherche d'une urétérocèle associée.

La surveillance échographique est identique à celle d'une uropathie sur système simple et repose sur la surveillance de la pyélectasie associée.

Urétérocèle

Dilatation kystique de la portion terminale de l'urètre dans son trajet intravésical, elle se situe soit sur un uretère simple à l'intérieur de la vessie, soit le plus souvent sur un système double (80 % des cas) en situation ectopique au niveau du col vésical ou de l'urètre. Ces urétérocèles peuvent être bilatérales dans 10 à 15 % des cas et intéressent de façon non spécifique l'un ou l'autre côté.

Il s'agit d'une anomalie fréquente, intéressant 1/500 naissances, six fois plus fréquentes chez les filles [40].

Sur le plan échographique, le diagnostic est souvent guidé par la mise en évidence d'une uropathie haute, avec double pyélon supérieur, voire dilatation pyélique.



Fig. 19.17. – *Aspect de double pyélon supérieur avec dilatation pyélocalicielle sur les deux pyélons.*



Fig. 19.18. – *Volumineuse urétérocèle vésicale associée à un méga-uretère.*

Cette suspicion de double collecteur doit faire rechercher l'urétérocèle. Elle se présente sous la forme d'une image liquidienne intravésicale, de taille variable, présentant des modifications de taille au cours de l'examen (fig. 19.18).

Le liquide amniotique est habituellement en quantité normale, sauf en cas d'obstacle sévère à la vidange vésicale.

La surveillance au cours de la grossesse repose surtout sur la dilatation des cavités pyélocalicielles du rein concerné, en cas d'urétérocèle obstructive.

Méga-uretère

L'uretère normal est peu visible en échographie prénatale. Sa trop bonne visualisation est donc pathologique. Il se présente sous la forme d'une image anéchogène, tubulaire, sinueuse, fréquemment animée d'un péristaltisme. Il s'y associe le plus souvent une dilatation pyélique plus ou moins marquée, et c'est la mise en continuité de l'image tubulaire avec le bassinet qui permet d'affirmer le diagnostic de méga-uretère (fig. 19.16).

En prénatal, il n'est pas possible de différencier les reflux vésico-urétéraux des méga-uretères.

Valves de l'urètre postérieur

« Replis membraneux » de l'urètre postérieur, responsables d'un obstacle à l'évacuation vésicale, les valves de l'urètre postérieur représentent une des plus fréquentes des uropathies obstructives du garçon (une pour 5 000 à 12 000 garçons suivant les études).

Même si le mécanisme de cette obstruction n'est pas encore clairement élucidé, il semblerait que l'anomalie embryologique se produise entre la 9e et la 14e semaine de gestation, avec une persistance de la membrane urogénitale et une canalisation anormale de l'urètre, hypertrophie des replis et pénétration anormale du canal de Wolff dans l'urètre postérieur.

Initialement classées selon l'anomalie anatomique descriptive de l'obstacle (classification de Young), les valves de l'urètre postérieur sont actuellement considérées comme un spectre d'affections, regroupées sous le terme de COPUM (*congenital obstructing posterior uretral membranes*), car il n'existe aucun parallélisme clair entre le degré d'obstruction urétral et ses conséquences potentiellement graves urologiques et néphrologiques [41].

L'obstruction anatomique urétrale *in utero* engendre une élévation importante des pressions vésicales de vidange, avec comme corollaires possibles : un épaississement pariétal de la vessie qui devient de petite capacité, peu compliante et dysynergique, une stase urétéro-pyélo-calicielle avec une urétéro-hydro-néphrose, un reflux vésicorénal de haut grade secondaire plus volontiers gauche ou bilatéral, et sans doute une hyperpression dommageable sur le parenchyme rénal. Au maximum, si l'obstacle est complet et précoce au cours de la grossesse, on peut observer une distension de la paroi abdominale par la vessie pouvant réaliser une séquence de Prune-Belly.

L'insuffisance rénale chronique – néonatale ou tardive –, qui grève le pronostic de ce spectre, a une physiopathologie multifactorielle et controversée, car s'y impliquent tant l'obstruction *stricto sensu* et son retentissement sur le parenchyme, qu'une dysplasie rénale vraie associée.

L'information anténatale devra donc porter autant sur le risque rénal que sur celui du dysfonctionnement vésical potentiel, source d'infections et de troubles sphinctériens majeurs avec retentissement sur la qualité de vie parfois tels qu'ils peuvent justifier une chirurgie fonctionnelle lourde, de type entérocystoplastie d'agrandissement avec ou sans cystostomie continente.

De nos jours, et dans les pays « développés », la quasi-totalité (95 %) des enfants atteints des valves de l'urètre postérieur a un diagnostic anténatal échographique. Le diagnostic doit être suspecté et évoqué dès lors qu'il s'agit d'un fœtus de sexe masculin atteint d'une dilatation urétéro-pyélo-calicielle bilatérale. Il le sera d'autant plus que s'y associent une petite vessie aux parois épaissies, témoignant de signes de lutte – ou *a contrario* une très grande vessie –, qui se vidange peu ou mal, la persistance d'un ouraque, et/ou d'un oligoamnios même modéré.

Les progrès techniques de définition des échographes et des compétences des praticiens autorisent même actuellement la visualisation directe de la dilatation de l'urètre postérieur. En cas d'obstacle sévère avec dilatation d'amont importante, on peut observer une rupture de l'arbre urinaire, responsable d'un urinome, voire d'une ascite urinaire.

L'existence d'un syndrome de Prune-Belly ou d'une dilatation majeure avec parenchyme dysplasique, oligoamnios sévère et insuffisance rénale, peut conduire à proposer une interruption médicale de grossesse.

Dès lors que le diagnostic est suspecté ou porté, une consultation anténatale commune entre néonatologistes et chirurgien pédiatre s'impose, afin que soient exposés au couple le plus clairement possible le diagnostic, avec schémas explicatifs, les séquelles potentielles tant urologiques et fonctionnelles que néphrologiques, ainsi que les modalités de prise en charge néonatale.

La naissance doit avoir lieu dans un centre qui dispose d'une unité de néonatologie et de chirurgie pédiatrique, et il n'y a aucune indication autre qu'obstétricale à provoquer un accouchement prématuré.

Principes généraux de prise en charge néonatale d'une uropathie

Prise en charge néonatale

Dans certains cas, l'enfant peut se présenter d'emblée avec une détresse respiratoire néonatale par hypoplasie pulmonaire, pneumothorax, ou par distension abdominale liée à un urinome rétro- ou intrapéritonéal. L'urgence sera alors respiratoire.

Par ailleurs, tout nouveau-né suspect de valves de l'urètre postérieur doit être pris en charge dès sa naissance par l'équipe médicochirurgicale, avec une hospitalisation en unité de néonatologie.

Le diagnostic sera évoqué au cours des 36 ou 48 premières heures de vie par la simple inspection des premières mictions (enfant qui n'urine pas en jet mais goutte à goutte) et l'éventuelle palpation d'un globe vésical.

Une échographie néonatale pourra confirmer les données anatomiques anténatales morphologiques de la vessie et du haut appareil, sans toutefois pouvoir en confirmer le diagnostic. Celui-ci sera affirmé par l'examen « gold standard » : une cystographie par voie rétrograde ou par ponction sus-pubienne, avec clichés de trois quarts permictionnels.

La prise en charge thérapeutique relève d'une absolue complémentarité et synergie médicochirurgicale.

Une insuffisance rénale majeure menaçante d'emblée, et non significativement améliorée par des manœuvres de diversion chirurgicale précoce, ne relève pas, actuellement en France, d'une prise en charge spécifique à type de dialyse (*cf.* recommandations), et l'accompagnement de fin de vie de l'enfant ainsi que celui de ses parents seront alors anticipés.

Ailleurs, la prise en charge médicale rapprochée sera menée parallèlement à la prise en charge chirurgicale, avec là encore un accompagnement et une anticipation d'éventuels problèmes :

- le drainage des urines initial consistera en la mise en place d'une sonde transurétrale Ch 6 ou 8, éventuellement aidée d'un guidage échographique. Une dérivation sus-pubienne ne sera envisagée qu'en cas d'échec de montée de sonde urétrale. Ce drainage ne sera pas continu mais intermittent, car source d'anurie obstructive par enchâssement des bas uretères dans un détrusor épais brutalement affaissé, et/ou de syndrome de levée d'obstacle. On réalise ainsi des épreuves de clampage de 2 à 3 heures, suivies de 10 minutes de déclampage ;
- la miniaturisation des équipements pédiatriques autorise maintenant une résection endoscopique précoce, sous anesthésie générale, ce après quelques jours d'équilibration ionique ;
- le classique drainage vésical transurétral post-résection est de plus en plus controversé ;
- la fonction rénale sera appréciée avant et après la levée d'obstacle : la correction des désordres hydro-électrolytiques doit être rigoureuse : à une hyperkaliémie initiale peuvent succéder des déperditions en sodium, potassium et bicarbonates en rapport avec une atteinte tubulaire ;
- il faut prévenir et traiter si nécessaire une surinfection des voies urinaires.

Il importe ensuite d'analyser les éléments qui conditionnent le pronostic et la prise en charge ultérieure :

- l'importance du dysfonctionnement vésical nécessitant des études urodynamiques et permettant de définir les thérapeutiques (médicaments anticholinergiques, drainage vésical intermittent, etc.) ;
- le degré d'atteinte de la fonction rénale : la persistance d'une créatininémie élevée ou d'une urétéro-hydronéphrose après drainage est en rapport avec des lésions de dysplasie rénale et fait craindre une évolution ultérieure vers l'insuffisance rénale terminale.

Les principes généraux de la prise en charge en période néonatale en cas de diagnostic anténatal de dilatation du haut appareil peuvent se résumer comme suit.

Plusieurs éléments sont à prendre en considération :

- dilatation pyélique seule, ou dilatation urétéropyélique ;
- caractère uni- ou bilatéral de la dilatation ;
- sexe du fœtus.

Une échographie néonatale sera toujours pratiquée dans les 8 premiers jours de vie, pour confirmer les données anténatales. Elle devra renseigner sur :
- la taille du ou des reins ;
- l'échostructure du parenchyme ;
- la mesure du diamètre du ou des uretères sur tout leur trajet et notamment en rétrovésical ;
- les variations de ces mesures en fonction du degré de réplétion vésicale ;
- la capacité vésicale ;
- le résidu post-mictionnel ;
- l'épaisseur pariétale vésicale sur une vessie en semi-réplétion.

Un contrôle échographique sera organisé pour le 2e ou le 3e mois de vie, associé à un examen scintigraphique (DMSA si dilatation urétéro-pyélo-calicielle ou Mag 3 si dilatation pyélique seule), suivis d'une consultation auprès d'un chirurgien pédiatre.

Il n'y a pas d'indication de principe à l'organisation d'une cystographie rétrograde. Si nécessaire, celle-ci sera prescrite par le chirurgien pédiatre.

Des cas particuliers impliquent une prise en charge néonatale plus active avec évaluation de la fonction rénale et avis chirurgical et néphrologique d'emblée :
- une dilatation pyélique >1,5 cm sur rein unique ou bilatéral ;
- une dilatation urétéropyélique sur rein unique ;
- une suspicion de valves de l'urètre postérieur (voir plus haut).

Une antibiothérapie prophylactique est systématique dans ces cas, alors qu'elle est inutile en cas de dilatation pyélique isolée.

Méga-urètre antérieur

Il s'agit d'une malformation rare, touchant exclusivement les fœtus de sexe masculin. C'est une dilatation de l'urètre pénien due à une anomalie de développement des tissus érectiles (fig. 19.19). Il en existe deux types :
- le méga-urètre scaphoïde dû à une agénésie des corps spongieux, responsable d'une dilatation ventrale de l'urètre et de la verge ;
- le méga-urètre fusiforme dû à une agénésie des corps spongieux et caverneux.

Dans les formes scaphoïdes, il existe 80 % d'anomalies associées, en particulier urinaires. Le pronostic est bon sur le plan fonctionnel.

Dans les formes fusiformes, il existe 100 % d'anomalies associées urinaires, cardiaques et anorectales. Le pronostic est mauvais et on relève un taux de mortalité néonatale très important, lié à l'association malformative.

Anomalies vésicales

La vessie est visualisée à partir de 9 SA. Les anomalies de l'arbre urinaire peuvent être suspectées dès que la vessie présente une anomalie de taille (plus de 3 cm au 2e trimestre et plus de 6 cm au 3e trimestre) ou si elle n'est pas visualisée à plusieurs examens successifs.

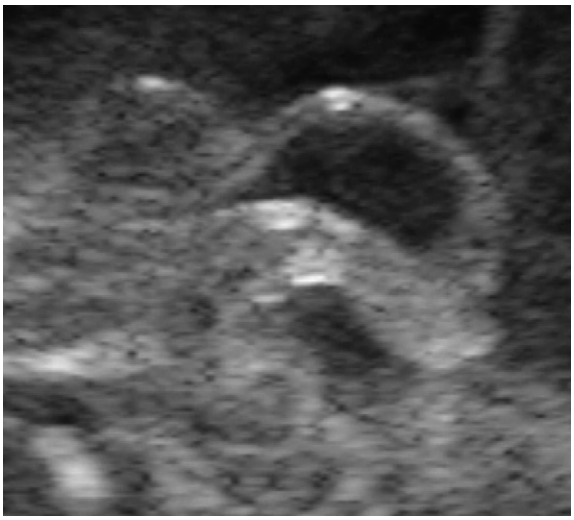


Fig. 19.19. – *Méga-urètre dans une forme scaphoïde avec dilatation ventrale de la verge.*

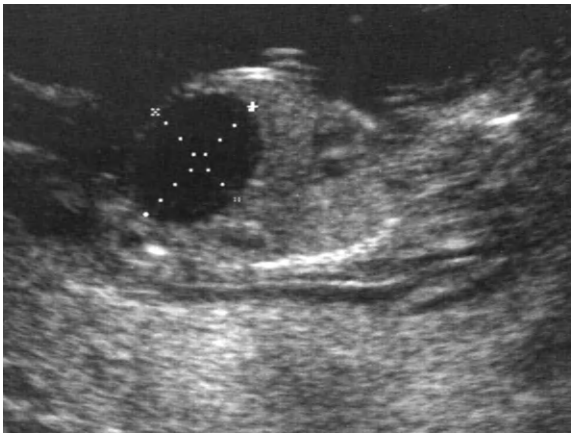


Fig. 19.20. – *Dilatation vésicale majeure avec distension abdominale : syndrome de Prune-Belly.*

Dans le cas de la vessie de grosse taille au 1er trimestre (> 15 mm), le premier diagnostic à évoquer est celui d'atrésie urétrale. Chez le garçon, la présence d'une grosse vessie peut être en rapport avec des valves de l'urètre postérieur.

Toujours chez le garçon, le syndrome de Prune-Belly est responsable d'une dilatation vésicale majeure (fig. 19.20), pouvant occuper la totalité de l'abdomen et remontant jusqu'au diaphragme. Il existe une agénésie ou une hypotrophie majeure des muscles « grand droit », responsable d'une distension très importante de la paroi abdominale. Il s'y associe une uropathie avec dilatation des uretères et des cavités rénales hautes.

Une vessie de taille moyenne, comprise entre 7 et 15 mm au 1er trimestre doit rendre l'examinateur vigilant, car il existe un risque d'aneuploïdie évalué à 25 % dans la littérature, principalement des trisomies 18 et 13 [42].

Il faut souligner l'extrême prudence à appliquer au cours d'un examen devant la découverte d'une vessie de grosse taille au 3e trimestre. Il n'est pas rare d'observer une grosse vessie, ne se vidant pas pendant une heure, voire plus. Il convient alors, en l'absence de retentissement sur l'arbre urinaire, de contrôler ultérieurement la vidange vésicale. Cet aspect peut être transitoire et totalement physiologique. En cas de grosse vessie, l'examen échographique doit être très attentif, parfois aidé de l'IRM, afin d'éliminer un syndrome mégavessie-microcôlon.

Syndrome mégavessie-microcôlon

Il s'agit d'une étiologie rare, décrite pour la première fois par Berdon en 1976, liée à une pseudo-occlusion intestinale chronique due à tout processus capable d'affecter la régulation de la propulsion intestinale, d'origine musculaire, neurogénique ou hormonale (cette définition exclut la maladie de Hirschsprung et les obstacles mécaniques).

L'intestin est raccourci avec une dilatation du grêle proximal, malrotation et absence de péristaltisme efficace. Aucune étiologie génique n'a été identifiée.

Dans la majorité des cas, il existe une mégavessie associée à une dilatation des voies urinaires supérieures, un hydramnios et, de façon plus variable, une dilatation intestinale. Des anomalies associées : neurologiques (microcéphalie), cardiaques et rénales, sont possibles.

Le diagnostic peut être aidé par le dosage des enzymes digestives dans le liquide amniotique et par l'analyse des urines fœtales. Dans l'étude de Müller et al. [43], tous les fœtus présentaient une calciurie élevée, sans explication précise actuellement concernant ces données. Les enzymes digestives montrent un profil en faveur de vomissements bilieux et de fuite anale.

Il s'agit d'une pathologie grave dont l'évolution est marquée par une morbi-mortalité très lourde, nécessitant dans la majorité des cas une alimentation parentérale exclusive, le décès survenant le plus souvent avant l'âge de 6 mois.

Conclusion

Les uropathies sont des malformations fréquentes dont l'évolution à long terme est parfois délicate à apprécier [44]. La date d'apparition des premiers signes et surtout leur évolution au cours de la grossesse sont des paramètres importants pour tenter d'établir un pronostic. La surveillance doit être rapprochée, attentive, portant sur le liquide amniotique et l'aspect du parenchyme. Le pronostic des formes extrêmes est relativement clair, mais ce sont souvent les formes intermédiaires qui nécessiteront des investigations complémentaires afin de tenter d'évaluer la fonction rénale et le pronostic.

RÉFÉRENCES

[1] Dillon E, Ryall A. A 10 year audit of antenatal US detection of renal disease. Br J Radiology 1998; 71 : 497–500.

[2] Cochard LR. Atlas d'embryologie humaine de Netter. Chap 7, 157–84.

[3] Thomas IF, Smith DW. Oligohydramnios : cause of the non-renal features of Potter's syndrome including pulmonary hypoplasia. J Pediatr 1974; 84 : 811–5.

[4] Morris RK, Quinlan-Jones E, Kilby MD, Khan KS. Systematic review of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction. Prenat Diagn 2007; 27 : 900–11.

[5] Bokenkamp A, Dieterick C, Dressler F, et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. Am J Obstet Gynecol 2001; 185 : 468–75.

[6] Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, et al. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. Pediatr Nephrol 1992; 6 : 412–6.

[7] Whitehouse W, Mountrose U. Renal agenesis in non twin siblings. Am J Obstet Gynecol 1973; 116 : 880–2.

[8] Carter CO, Evans K. Birth frequency of bilateral renal agenesis. J Med Genet 1981; 18 : 158.

[9] Holmes LB. Prevalence, phenotypic heterogeneity and familial aspects of bilateral renal agenesis/dysgeneis. In : Bartsocas CS, editor. Genetics of kidney disorders. New York : Liss; 1989. p. 1.

[10] Bronstein M, Amito A, Achiron R, et al. The early prenatal diagnosis of renal agenesis : techniques and possible pitfalls. Prenat Diagn 1994; 14 : 291–7.

[11] Sepulveda W, Stagiannis KD, Flack NJ, Fisk NM. Accuracy of prenatal diagnosis of renal agenesis with color flow imaging in severe second-trimester oligihydramnios. Am J Obstet Gynecol 1995; 173 : 1788–92.

[12] McPherson E. Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. Genet Med 2007; 9 : 298–302.

[13] Chow JS, Benson CB, Lebowitz RL. The clinical signifiance of an empty renal fossa on prenatal sonography. J Ultrasound Med 2005; 24 : 1049–54.

[14] Hoffman CK, Peterson CS. Antenatal diagnosis of fetal pelvis kidney. J Ultrasound Med 1987; 6 : 393–6.

RÉFÉRENCES

[15] Greenblatt AM, Beretsky I, Lanklin DH, Phelan L. In utero diagnosis of crossed renal ectopia usinghigh-resolution real-time ultrasound. J Ultrasound Med 1985 ; 4 : 105–7.

[16] Jeanty P, Romero R, Kepple D, et al. Prenatal diagnosis in unilateral empty renal fossa. J Ultrasound Med 1990 ; 9 : 651–4.

[17] Meizner I, Bernhard Y. Bilateral fetal pelvic kidneys. J Ultrasound Med 1995 ; 14 : 487–9.

[18] Kovo-Hasharoni M, Maschiach R, Levy S, Meizner I. Prenatal sonographic diagnosis of horseshoe kidney. J Clin Ultrasound 1997 ; 25 : 405–7.

[19] Guarino N, Tadini B, Camardi P, et al. The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. J Urol 2004 ; 172 : 1757–9.

[20] Kramer SA, Kelalis PP. Ureteropelvic junction obstruction in children with renal ectopy. J Urol (Paris) 1984 ; 90 : 331–6.

[21] D'Alberton A, Reschini E, Ferrari N, Candiani P. Prevalence of urinary tract abnormalities in a large series of patients with uterovaginal atresia. J Urol 1981 ; 126 : 623–4.

[22] Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, et al. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. J Urol 1996 ; 155 : 847–8.

[23] Pagon RA, Graham JM, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease and choanal atresia with multiple anomalies, CHARGE association. J Pediatr 1981 ; 99 : 223–7.

[24] Evans JA, Stranc LC, Kaplan P, Hunter AG. VACTERL with hydrocephalus : further delineation of the syndrome(s). Am J Med Genet 1989 ; 34 : 177–82.

[25] Avni EF, Granel L, Cassart M, et al. Perinatal assessment of hereditary cystic renal diseases : the contribution of sonography. Pediatr Radiol 2006 ; 36 : 505–14.

[26] Dodat H. Hypoplasie, dysplasie, lésions kystiques rénales dysplasiques et polykystose. In : Debeugny P, editor. Pathologie rénale de l'enfant. Montpellier : Sauramps Médical ; 1995. p. 175–86.

[27] Narchi H. « Risk of Wilms » tumour with multicystic kidney disease : a systematic review. Arch Dis Child 2005 ; 90 : 147–9.

[28] Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G, et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 380–8.

[29] Brun M, Maugey-Laulom B, Eurin D, et al. Prenatal sonographic patterns in autosomal dominant polycystic kidney disease : a multi-center study. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 24 : 55–61.

[30] MacDermot KD, Saggar-Malik AK, Economides DL, Jeffery S. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. J Med Genet 1998 ; 35 : 13–6.

[31] Zerres K, Mücher G, Becker J, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) : molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. Am J Med Genet 1998 ; 76 : 137–44.

[32] Decramer S, Parant O, Beaufils S, et al. Anomalies of the TCF2 (HNF-18) gene are the main cause of featl bilateral hyperechogenic kidneys. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 923–33.

[33] Bingham C, Ellard S, Allen L, et al. Abnormal nephron developpment associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 beta. Kidney Int 2000 ; 57 : 898–907.

[34] Bingham C, Bulman M, Ellard S, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-18 gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney desease. Am J Hum Genet 2001 ; 68 : 219–24.

[35] Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. BJU Int 2002 ; 89 : 149–56.

[36] Morin L, Crombleholme TM, Garmel SH. Minimal hydronephrosis in the fetus : clinical significance and implication for management. J Urol 1996 ; 155 : 2047–9.

[37] Koff SA, Mutabagani KH. Anomalies of the kidney. In : Gillenwater JY, Grayhack JT, Howwards SS, Mitchell ME, editors. Adult and pediatric urology. 4th ed. Philadelphia : Lipincott-Williams and Wilkins ; 2002. p. 2129.

[38] Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis : introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. Pediatr Radiol 1993 ; 23 : 478–80.

[39] Sibai H, Salle JL, Houle AM, Lambert R. Hydronephrosis with diffuse or segmental cortical thining : impact on renal function. J Urol 2001 ; 165 : 2293–5.

[40] Uson AC, Lattimer JK, Melicow MM. Ureteroceles in infants and children : a report based on 44 cases. Pediatrics 1961 ; 27 : 971–83.

[41] Oliveira EA, Rabelo EAS, Pereira AK, et al. Pronostic factors in prenatally detected posterior urethral valves : a multivariate analysis. Pediatr Surg Int 2002 ; 18 : 662–7.

[42] Liao AW, Sebire J, Geerts L, et al. Megacystis at 10–14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 21 : 338–41.

[43] Muller F, Dreux S, Vaast P, et al. Prenatal diagnosis of megacystis-microcolon-intestinal hypoperistaltis syndrome : contribution of amniotic fluid digestive enzyme assay and fetal urinalysis. Prenat Diagn 2005 ; 25 : 203–9.

[44] Thomas DFM. Prenatal diagnosis : what do we know of long-term outcomes ? J Pediatr Urol 2010. doi : 10.1016/j.jpurol.2010.01.013.

CHAPITRE

20

Anomalies de l'appareil génital

Kystes de l'ovaire

F. Boussion

Les kystes de l'ovaire représentent la cause la plus fréquente des masses kystiques abdominales [1], soit environ 5 % des tumeurs abdominales du nouveau-né de sexe féminin [2].

Ces kystes semblent résulter d'une influence hormonale maternelle et sont l'équivalent d'une maturation folliculaire, avec perméabilité excessive placentaire à l'hCG maternelle stimulant l'ovaire du fœtus.

Les kystes ovariens fœtaux semblent plus fréquents chez les mères toxémiques, diabétiques ou présentant une immunisation Rhésus [3].

Diagnostic échographique

Il s'agit dans la grande majorité des cas d'un diagnostic du 3e trimestre de la grossesse. L'échographie met en évidence une image liquidienne, le plus souvent uniloculaire, anéchogène, arrondie, à paroi fine, non vascularisée (fig. 20.1). Cette image est latérovésicale, remontant dans le flanc, et peut facilement être confondue avec la vessie si celle-ci est vide au moment de l'examen, d'où l'intérêt d'un examen prolongé et d'un repérage des artères ombilicales de chaque côté de la vessie.

La taille est variable, de 20 à plus de 80 mm, et l'aspect peut rarement être bilatéral, faisant alors suspecter une hypothyroïdie fœtale. Une seconde image kystique à l'intérieur du premier kyste est possible.

Diagnostics différentiels

Ce sont ceux de toute image kystique abdominale :

- duplication digestive ;
- rein multikystique ;
- hydrocolpos ;
- lymphangiome kystique ;
- kyste du mésentère ;
- tératome sacrococcygien dans une forme uniquement pelvienne ;
- kyste du cholédoque dans les formes hautes.

Évolution

La régression spontanée est possible, avec disparition totale du kyste en prénatal, mais les complications sont fréquentes à type de torsion ou d'hémorragie intrakystique, modifiant ainsi l'aspect échographique du kyste. L'image peut alors devenir échogène, finement cloisonnée, avec une sédimentation mobile avec les mouvements fœtaux (fig. 20.2).

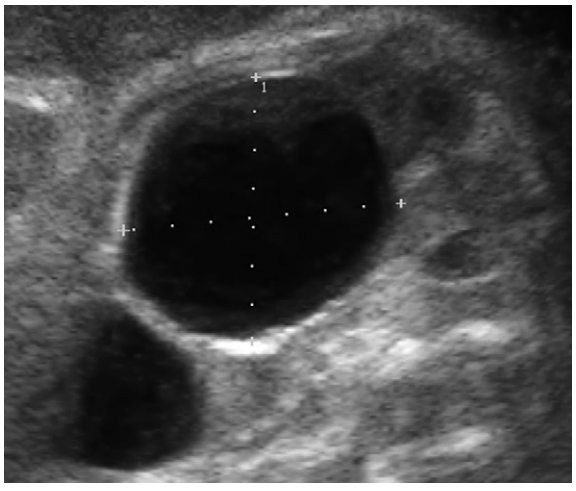


Fig. 20.1. – *Image liquidienne pelvienne en rapport avec un kyste de l'ovaire.*

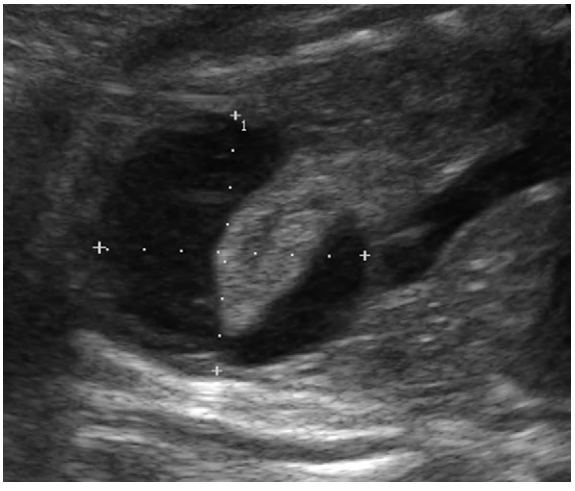


Fig. 20.2. – *Signes d'hémorragie intrakystique avec cloisons fibreuses et sédiment.*

La ponction *in utero* n'a d'intérêt que dans le cas de très volumineux kystes entraînant un retentissement et des signes de compression digestifs ou urinaires.

Prise en charge

Le kyste doit toujours être vérifié par échographie en postnatal. L'attitude est controversée après la naissance, certaines équipes favorisant systématiquement la ponction anténatale pour les kystes supérieurs à 30–40 mm. En cas d'abstention thérapeutique anténatale, c'est l'aspect échographique postnatal qui guide l'attitude. Si le kyste est toujours présent, anéchogène, de taille inférieure à 30 mm, une surveillance échographique mensuelle pendant 6 mois est conseillée [4]. Si le kyste a un aspect échogène ou une taille supérieure à 30 mm, la chirurgie est indiquée [5].

En pratique, il semble exister un fort taux d'ovariectomies dans les kystes ovariens de découverte anténatale.

RÉFÉRENCES

[1] Avni Fred E, Maugey-Laulom B, Cassart M, et al. The fetal genitourinary tract. In : Callen WP, editor. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 5th ed. Philadelphia : Saunders ; 2008, p. 640–75.

[2] Henrion R, Helardot PG. Le diagnostic des kystes de l'ovaire *in utero*. Ann Pédiatr 1987 ; 34 : 65–9.

[3] Suita S, Sakaguchi T, Ikeda K, Nakamo H. Therapeutic dilemnas associated with antenatally detected ovarian cysts. Gynecol Obstet 1990 ; 171 : 502–8.

[4] Comparetto C, Giudici S, Coccia ME, et al. Fetal and neonatal ovarian cysts : what's their real meaning ? Clin Exp Obstet Gynecol 2005 ; 32 : 123–5.

[5] Perrotin F, Roy F, Potin J, et al. US diagnosis and prenatal management of fetal ovarian cysts. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000 ; 29 : 161–9.

Anomalies du développement sexuel

A. Guichet, F. Boussion

Un consensus international (2006) [1] a donné de nouvelles définitions sur la difficulté à définir un état sexué lorsque celui-ci est atypique. Ainsi, toute une ancienne nomenclature de ces anomalies du développement sexuel doit être abandonnée : les termes « état intersexué », « pseudo-hermaphrodisme », « réversion de sexe » « ambiguïté sexuelle » ne doivent plus être utilisés. Le terme générique « anomalies du développement sexuel » regroupe toutes les causes congénitales, incluant la formule chromosomique (sexe génétique), l'histologie de la gonade (sexe gonadique) et l'anatomie de l'appareil génital (sexe phénotypique) qui ensemble définissent le sexe d'un individu. Le diagnostic prénatal d'une anomalie du développement sexuel est observé dans 1/2 500 grossesses [2]. Les examens biochimiques et génétiques qui seront réalisés en prénatal permettront ou non d'avoir un diagnostic pour la naissance de l'enfant mais à défaut de diagnostic ils faciliteront la prise en charge de ces enfants à leur naissance et permettront souvent de diminuer l'angoisse des parents. La discussion prénatale avec une équipe multidisciplinaire – pédiatre, endocrino-pédiatre, généticien, chirurgien pédiatre et biologiste spécialisé – pourra permettre au couple de s'apprivoiser avec la démarche appliquée à la naissance.

Détermination et différenciation sexuelle [3]

La différenciation sexuelle fœtale dépend d'un ensemble de signaux cellulaires et hormonaux qui interagissent entre eux dans un ordre précis, encore mal défini, pour contribuer à la mise en place de l'appareil génital et à l'établissement d'un phénotype masculin ou féminin.

Tout d'abord, le sexe génétique est établi selon la présence des chromosomes sexuels : XX ou XY avec le gène SRY (Yp11.3) connu comme un gène majeur de la détermination génétique mais qui, à lui seul, n'est pas suffisant à cette détermination génétique.

Au stade de la gonade indifférenciée, les cellules proviennent du mésoderme qui donne également la surrénale, le rein et le squelette axial. Deux gènes majeurs sont impliqués dans cette étape d'organogenèse : SF1/NR5A1 (9q31) et WT1 (11p13). En parallèle, cette gonade indifférenciée est colonisée par des cellules germinales d'origine extragonadique qui proviennent de la région du futur intestin postérieur. Puis le sexe gonadique se met en place avec la détermination et la différenciation des gonades en testicule ou en ovaire nécessitant de nombreux gènes ; une douzaine répertoriés à ce jour, autosomiques et gonosomiques (SRY, SOX9, SF1, SOX10, NROB1, DMRT1, WNT4, CBX2, etc.).

La différenciation testiculaire se poursuit avec la production hormonale où le testicule différencié va sécréter l'hormone antimullérienne (AMH) et la testostérone.

L'AMH va permettre la régression des canaux de Müller alors que la testostérone est responsable du développement des canaux de Wolff. En l'absence de ces deux hormones capitales pour la virilisation d'un fœtus de sexe masculin, la différenciation se fait par « défaut » en direction d'organes génitaux féminins.

Enfin, il y a le développement phénotypique où les hormones, comme la dihydrotestostérone ou le récepteur aux androgènes, sont indispensables à l'action des androgènes sur les tissus cibles.

Pour la différenciation de la gonade en ovaire, on connaît la nécessité de la répression de certains gènes comme SOX9, SF1 ou WNT4 et, très récemment, CBX2. Une mutation hétérozygote de WNT4 a été mise en évidence chez une femme 46,XX avec régression des structures mullériennes (utérus et trompes) et virilisation des organes génitaux externes [4]. Très récemment, une mutation à l'état homozygote du gène CBX2 a été mise en évidence chez un enfant né phénotypiquement féminin (organes génitaux internes – OGI – et externes – OGE – féminins) avec des ovaires histologiquement normaux et une formule chromosomique 46,XY SRY+ [5]. En revanche, l'existence de facteurs spécifiques qui stimuleraient activement le développement de l'ovaire reste à démontrer.

En prénatal, les circonstances de découverte d'une difficulté à déterminer les organes génitaux externes (OGE) sont :

- la discordance entre le sexe cytogénétique connu par un caryotype fœtal déjà réalisé et le sexe échographique ;
- la découverte lors des échographies systématiques d'une difficulté à décrire les OGE/OGI ;
- la mise en évidence d'une anomalie du développement sexuel non isolé, dans un contexte de syndrome polymalformatif ;
- un antécédent d'anomalie du développement sexuel : dans ce cas-là, il ne s'agit pas d'une découverte fortuite puisque l'étiologie est connue dans la famille.

Échographie

Les anomalies échographiques des OGE sont le plus souvent de découverte fortuite au cours d'un examen morphologique de dépistage. Plus rarement, il est orienté en raison d'antécédents familiaux d'anomalies sexuelles ou par l'existence d'un syndrome polymalformatif.

Au 1er trimestre, le sexe fœtal peut être déterminé par la mesure de l'angle entre le tubercule génital et le plan cutané lombosacré. Un angle supérieur à 30° est en faveur d'un fœtus de sexe masculin (fig. 20.3), alors qu'un angle inférieur à 30° en faveur d'un fœtus de sexe féminin (fig. 20.4).

Cette détermination précoce n'a d'intérêt que dans le cadre de pathologies génétiques liées au sexe où le dépistage du sexe fœtal permet de programmer les investigations complémentaires adaptées.

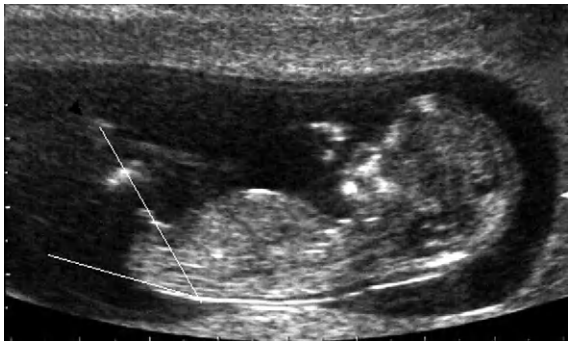


Fig. 20.3. – *Détermination du sexe fœtal au 1er trimestre de la grossesse ; angle du tubercule génital par rapport au plan cutané supérieur à 30° chez un fœtus de sexe masculin.*



Fig. 20.4. – *Détermination du sexe fœtal au 1er trimestre de la grossesse ; angle du tubercule génital par rapport au plan cutané inférieur à 30° chez un fœtus de sexe féminin.*

Les OGE féminins sont individualisés clairement dès le début du 2e trimestre sous la forme de petites lignes parallèles, échogènes, représentant les grandes lèvres. Par la suite, il est possible de distinguer les bourrelets des grandes lèvres et, au centre, les petites lèvres (fig. 20.5). Les petites lèvres peuvent être hypertrophiées, débordant ainsi les grandes lèvres, réalisant un aspect fréquent et physiologique au 3e trimestre (fig. 20.6). Le clitoris est visible, parfois un peu hypertrophié, sans caractère pathologique au 3e trimestre. Le col de l'utérus et le vagin sont toujours visibles au 3e trimestre.

Chez le fœtus de sexe masculin, on individualise dès le début du 2e trimestre les bourses et le pénis. Les testicules sont visibles dans les bourses à partir de 27 SA, sous la forme de deux masses échogènes (fig. 20.7).

En cas d'anomalie échographique des OGE, il n'est pas possible à l'examen de 22 SA de préciser le sexe fœtal. Il convient alors d'être prudent dans le discours et de ne pas se prononcer avec certitude. La description des images échographiques et la consultation multidisciplinaire permettront d'orienter au mieux les examens complémentaires en anténatal.

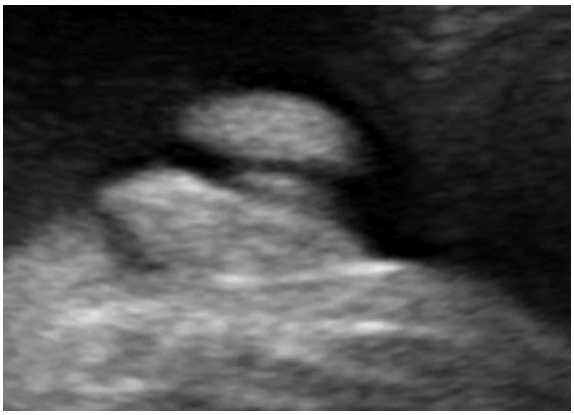


Fig. 20.5. – *Sexe féminin au 3e trimestre : les deux bourrelets des grandes lèvres cernent les petites lèvres au milieu.*

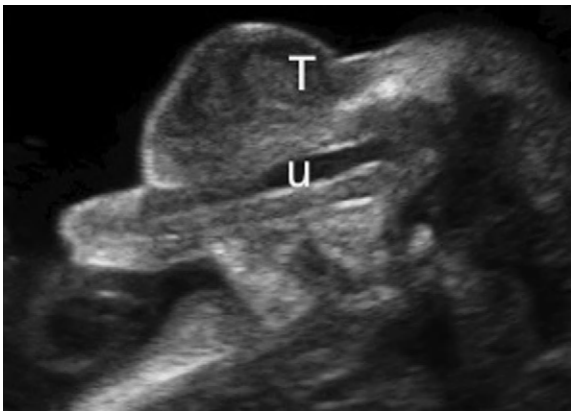


Fig. 20.7. – *Sexe masculin au 3e trimestre : bourses et testicules (T), pénis avec visualisation de l'urètre pénien (U).*



Fig. 20.6. – *Hypertrophie des petites lèvres (PL), physiologique au 3e trimestre.*

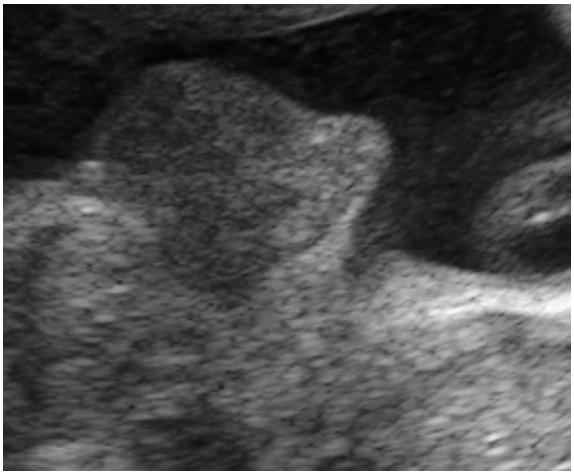


Fig. 20.8. – *Anomalie de taille de la verge. La présence de bourses d'aspect normal et la visualisation d'un méat urétral en position normale sont en faveur d'un micropénis.*

On peut observer en échographie la présence de bourrelets dont il sera important de préciser s'il existe ou non une fusion antérieure. Le tubercule génital doit être étudié – sa longueur et la position du méat urétral. En cas de doute, il peut être intéressant d'attendre une miction du fœtus, afin d'être certain de la position du méat. Cela permettra alors à l'échographiste de faire la différence entre micropénis (fig. 20.8) et hypertrophie clitoridienne. En cas d'OGE masculins avec anomalie de la verge, la visualisation de la miction permet d'éliminer un hypospade (fig. 20.9).

Étiologies des anomalies du développement sexuel

Devant une difficulté à visualiser et définir les organes génitaux externes (et internes) lors d'une échographie obstétricale, le premier examen pour s'orienter vers une

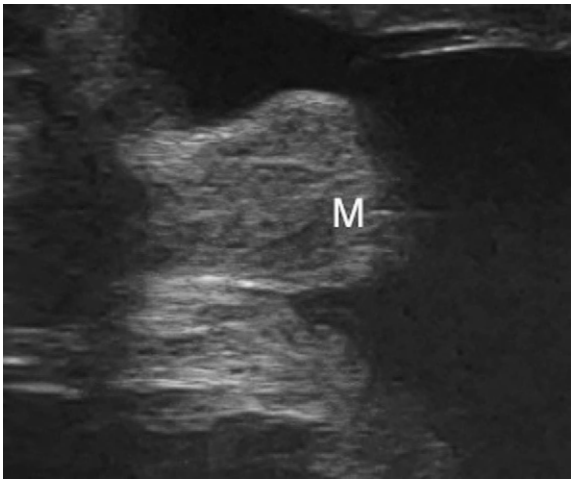


Fig. 20.9. – *Anomalie des OGE masculins : aspect anormalement large de l'extrémité de la verge et méat (M) en position anormale en faveur d'un hypospade.*

étiologie est la réalisation du caryotype fœtal afin de connaître le sexe cytogénétique : XX ou XY.

Anomalie du développement sexuel avec une formule chromosomique 46,XX

On dénombre quatre grands groupes de pathologie :
- la production excessive d'androgènes d'origine fœtale avec pour cause principale l'hyperplasie des surrénales ;
- l'apport ou la production maternelle d'androgènes ;
- les anomalies du développement gonadique (ovaires/testicules ?) ;
- les anomalies du développement sexuel associées à d'autres malformations.

Pour les deux premières causes, il s'agit d'une anomalie du développement qui correspond à la virilisation, plus ou moins marquée, d'un fœtus de sexe féminin chez qui les ovaires sont théoriquement présents, ainsi que les dérivés mulleriens.

Production excessive d'androgènes d'origine fœtale

La première cause fœtale de production excessive d'androgènes est l'hyperplasie congénitale des surrénales avec un bloc en 21-hydroxylase et plus rarement en 11β-hydroxylase ou 18β-hydroxylase. Le diagnostic prénatal se fait sur le dosage des métabolites d'amont dans le liquide amniotique avec la 17-OH-progestérone en cas de bloc en 21-hydroxylase. Il y a une virilisation plus ou moins prononcée des OGE tandis que les OGI sont normaux [6].

Il s'agit de maladies autosomiques récessives avec un risque de récidive de 25 % lors de chaque grossesse. Un diagnostic prénatal est souvent réalisable pour une grossesse ultérieure lorsque les mutations du gène sont retrouvées. Une prise en charge précoce avec un diagnostic de sexe fœtal sur sang maternel dès 6 SA et un traitement par corticoïdes des fœtus de sexe féminin permet d'éviter ou d'atténuer cette virilisation prénatale en cas de récidive.

Apport ou production maternelle d'androgènes

De principe, il faut toujours exclure une cause d'apport (iatrogène) ou de production d'androgènes liée à une tumeur ovarienne ou surrénalienne maternelle en faisant un dosage des androgènes dans le sérum maternel.

Il existe une rare cause fœtomaternelle par déficit en 5-alpha-aromatase. C'est une hormone qui transforme les androgènes en œstrogènes. Il s'agit d'une cause fœtale, maladie récessive autosomique, où le déficit de la 5-alpha-aromatase placentaire va entraîner une accumulation d'androgènes qui vont viriliser le fœtus *et* la mère : œstriol bas, T et delta 4A élevés chez la mère *et* dans le liquide amniotique.

Anomalie du développement gonadique : ovaires/testicules ?

Si le phénotype est masculin, complet, sans présence de dérivés mulleriens et avec deux testicules, il faut rechercher la présence d'un locus SRY « cryptique » par technique d'hybridation *in situ* chez ce fœtus dit XX et que l'on retrouve dans 90 % des cas [7]. On estime que seulement dans 10 % des cas, les fœtus XX avec SRY+ ont une anomalie du développement du sexe avec un degré variable de masculinisation.

La formule chromosomique est XX, sans SRY, avec ou sans dérivés mulleriens. Il peut s'agir une dysgénésie gonadique ou d'un ovotestis avec présence du tissu testiculaire et ovarien. On doit rechercher sur le caryotype fœtal la duplication du locus SOX9 en 17q23q24 [8] et une duplication 22qter [9] dont quelques observations sont rapportées (fig. 20.10).

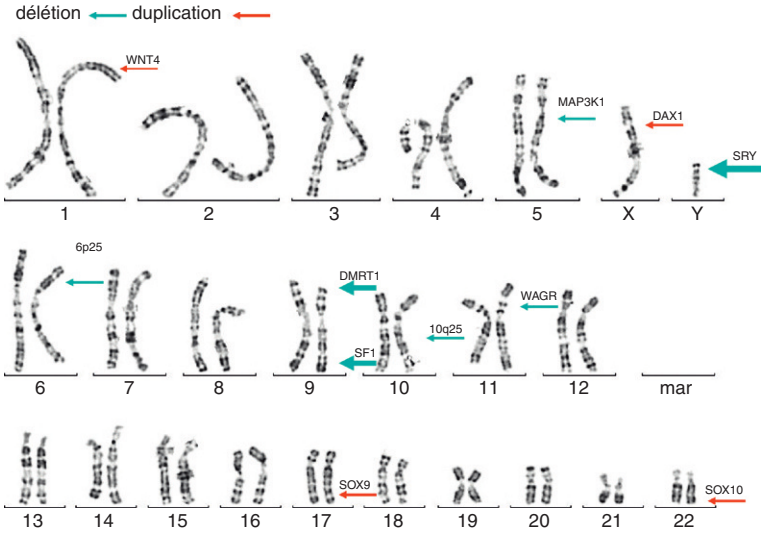


Fig. 20.10. – *Anomalies chromosomiques et trouble du développement sexuel à caryotype XY.*

Mais s'il s'agit d'une dysgénésie gonadique vraie, la fonction ne peut être étudiée correctement qu'avec les tests dynamiques en postnatal.

Association à d'autres anomalies malformatives

Dans le syndrome de MURCS et le syndrome d'Antley-Bixler qui comporte une craniosténose sont classiquement décrites des anomalies génitales avec une absence d'utérus et de vagin pour le premier et des grandes lèvres hypoplasiques avec des petites lèvres fusionnées et un vagin atrétique dans le second.

Mais les malformations urinaires et rectales avec imperforation anale, reflux vésico-urétéral et agénésie rénale sont plus fréquemment rencontrées dans des étiologies malformatives non encore étiquetées.

Anomalie du développement sexuel avec une formule chromosomique 46,XY

Cela correspond à un hypomasculinisation des OGE avec la présence ou non de dérivés mullériens. On peut classer schématiquement les étiologies chez ces patients en trois groupes :

- anomalie du développement des gonades (testicules) ;
- anomalie de la synthèse ou de l'action des androgènes ;
- anomalie non isolée, associée à d'autres anomalies malformatives et, dans ce cas, les malformations observées peuvent orienter vers une pathologie connue.

Anomalie du développement gonadique

La dysgénésie gonadique complète, c'est-à-dire sans aucune différenciation testiculaire, n'est pas du ressort du diagnostic prénatal sauf devant la découverte fortuite d'un sexe cytogénétique XY et un sexe échographique dit « féminin ». En effet, dans ce cas-là, le phénotype féminin est complet avec des gonades en bandelettes. Il peut s'agir d'une délétion ou d'une mutation du gène SRY, d'une duplication de NROB1/DAX1 ou d'une délétion de SOX9.

De révélation prénatale, c'est plutôt une dysgénésie gonadique partielle où la diminution de testostérone ou d'AMH a des répercussions sur le développement des OGE et où il existe une persistance de dérivés mullériens. Il peut s'agir d'un déficit isolé : c'est l'exemple de la 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase 3 qui est l'enzyme qui convertit l'androstènedione en testostérone dans le testicule fœtal. Il n'y a pas d'hyperplasie des surrénales associée. Il donne un phénotype féminin complet (OGE) sans présence de dérivés mullériens. Le déficit en AMH est rare. Sur le plan génétique, on peut rechercher :

- sur le caryotype fœtal, un certain nombre de locus chromosomiques dont la délétion ou la duplication engendre une anomalie du développement sexuel : del (9p24.3)(DMRT1), dup Xp21 (NROB1 ou DAX1), del (11)(p13)(WT1), del (9q33)(SF1), del (10q25), del (6)(p25), dup (1)(p34)(WNT4) (voir fig. 20.10) ;
- une mutation de l'un des gènes connus pour être responsables de dysgénésie gonadique : SRY, SOX9, SF1, MAP3K1 ou WT1

Dans le liquide amniotique, seules la testostérone et la delta 4A peuvent être dosées tandis que l'AMH n'est pas dosée en prénatal, que ce soit sur le liquide amniotique ou sur le sang fœtal.

Mosaïque chromosomique

C'est une particularité de la formule chromosomique 45,X/46,XY. En prénatal, la très grande majorité, 95 %, a un phénotype masculin normal mais il existe toujours un risque de dysgénésie gonadique si les deux lignées cellulaires sont dans les gonades. Et seulement dans 5 % des cas, cette mosaïque chromosomique s'accompagne d'une anomalie du développement sexuel plus ou moins sévère, dont l'hypospade (voir fig. 20.9).

Enfin, la formule 46,XX/46,XY qui définit la présence d'une gonade de type testicule et une gonade de type ovaire est une cause exceptionnelle.

Anomalie de l'action ou de la synthèse des androgènes

Nous débuterons par les anomalies de l'action des androgènes liée à une insensibilité partielle aux androgènes. En effet, l'insensibilité totale aux androgènes relève rarement du diagnostic prénatal sauf dans les formes familiales connues qui donne un phénotype totalement féminin.

Il s'agit d'un mode de transmission récessif lié à l'X, dont le gène du récepteur aux androgènes appelé AR est situé en Xq11.

Dans la situation d'insensibilité aux androgènes la synthèse des androgènes est normale, les testicules ont un fonctionnement normal, mais une mutation du gène AR empêche le récepteur situé sur les organes cibles de reconnaître ces androgènes. Le spectre phénotypique est large, allant de l'hypertrophie clitoridienne à la fusion postérieure des grandes lèvres jusqu'aux hommes à phénotype masculin normal mais stériles avec un micropénis, un hypospade et un raphé scrotal proéminent. Les dérivés wolffiens sont absents ou insuffisamment développés et les structures mullériennes sont le plus souvent absentes. En prénatal, les dosages hormonaux dans le liquide amniotique peuvent orienter vers ce diagnostic (taux des androgènes normal pour un garçon) et, s'il existe des arguments pour une mutation du gène AR, le séquençage de ce gène peut être réalisé.

Il peut exister d'autres anomalies des tissus cibles comme :

- la 5-alpha-réductase est une enzyme qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone nécessaire à la virilisation du sinus urogénital. Le déficit de la 5-alpha-

réductase est rarement mis en évidence en prénatal et en période néonatale ;
- la mutation du gène du récepteur à la LH, qui donne une agénésie des cellules de Leydig, très rare ;
- la mutation du récepteur en AMH qui entraîne la présence de dérivés mulléríens.

L'anomalie peut aussi provenir d'un défaut de la synthèse des androgènes. Les androgènes ont deux origines de synthèse : les testicules et les surrénales. Lorsqu'il s'agit d'un défaut de production au niveau des surrénales, il existe un déficit des trois types des stéroïdes (minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes), dont les androgènes, alors que le testicule est fonctionnel. C'est une hyperplasie des surrénales par déficit en 3β-OH-stéroïde déshydrogénase, 17α-hydroxylase et 17-20-lyase. L'hyperplasie lipoïde des surrénales est la forme la plus sévère des hypocorticismes surrénaliens car aucun stéroïde n'est sécrété (STAR gène). Le diagnostic est porté par des dosages hormonaux et particulièrement des stéroïdes dans le liquide amniotique. Ces anomalies de synthèse des stéroïdes sont toutes des maladies autosomiques récessives.

Anomalie du développement sexuel associée à d'autres malformations

De nombreux syndromes génétiques peuvent être associés à une anomalie du développement sexuel. Ne sont énumérés ici, parmi les moins rares, que ceux dont le diagnostic peut être réalisé en prénatal.
- *Syndrome de Smith-Lemli-Opitz* : microcéphalie, syndactylie II/III des orteils, fente palatine, cardiopathie et hypospade, micropénis et cryptorchidie. Le diagnostic peut être réalisé en prénatal par dosage des précurseurs du cholestérol dans le liquide amniotique (déficit en 7-DHC réductase).
- *Dysplasie campomélique* : autosomique dominante par néomutation du gène SOX9 en 7q23, où il existe une incurvation des os longs, surtout du fémur et du tibia, un thorax étroit, des premiers métacarpes courts, avec une anomalie du développement sexuel chez deux tiers des garçons XY.
- *Syndrome WAGR* – acronyme pour tumeur de **W**ilms, **A**niridie, anomalies **G**énitales (qui vont de l'ectopie testiculaire à une anomalie des OGE plus sévère), **R**etard mental : il s'agit d'un syndrome de gènes contigus en 11p13 qui emporte les gènes WT1et PAX6. Le *syndrome de Denys-Drash* (tumeur de Wilms, anomalies génitales et anomalies rénales) et le *syndrome de Frasier* (glomérulosclérose rénale et gonadoblastome) sont liés à une mutation du gène WT1 et sont de découverte postnatale.
- La *séquence OEIS* est sporadique. Il s'agit d'une malformation complexe du pôle pelvien qui entraîne des anomalies sévères des OGE chez la fille et le garçon, outre l'omphalocèle, l'exstrophie vésicale, l'imperforation anale et l'anomalie d'ouverture du tube neural.
- *Association VACTERL* – acronyme pour anomalies vertébrales, atrésie anale, cardiopathie, fistule trachéo-œsophagienne, anomalies rénales et anomalies des membres. Un hypospade est parfois observé.
- *Syndrome CHARGE* – acronyme anglo-saxon pour colobome, cardiopathie, atrésie des choanes, retard de croissance et du développement, anomalies génitales avec micropénis et cryptorchidie et anomalie des oreilles. Le gène principal est le gène CHD7 situé sur le chromosome 8q12.
- *XLAG* – lissencéphalie liée à l'X avec anomalies génitales, par mutation du gène ARX. Tous les patients atteints sont des garçons avec une microcéphalie sévère congénitale ou postnatale, une lissencéphalie (pachygyrie frontale et agyrie postérieure), une agénésie du corps calleux, une épilepsie néonatale résistante aux traitements et des OGE insuffisamment développés (micropénis, cryptorchidie). Une agénésie du corps calleux peut être observée chez les filles ou mères transmettrices [10].
- L'*alpha-thalassémie* avec retard mental lié à l'X par mutation du gène ATRX est responsable d'un retard mental sévère associé à des anomalies urogénitales dans 80 % des cas – cryptorchidie, scrotum hypoplasique ou en châle, micropénis et hypospade.

Conclusion

La situation de découverte d'une anomalie du développement sexuel en prénatal nécessite la réalisation d'examens biologiques et/ou génétiques pour tenter d'orienter vers une étiologie parmi les plus fréquentes. C'est un diagnostic étiologique particulièrement difficile en prénatal quand on estime que le diagnostic étiologique en postnatal n'est réalisé que dans environ 50 % des cas et qu'un diagnostic moléculaire est porté dans seulement 20 % des cas. Toutefois la prise en charge prénatale multidisciplinaire permet de réaliser des examens qui seraient faits dans l'urgence à la naissance et ainsi permettre de diminuer l'angoisse de l'attente des parents. Les différentes discussions prénatales avec l'équipe multidisciplinaire devraient permettre en outre de mieux vivre cette naissance particulière pour les parents.

RÉFÉRENCES

[1] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES/ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006 ; 91 : 554–63.

[2] Pinhas-Hamiel O, Zalel Y, Smith E, et al. Prenatal diagnosis of sex differentiation disorders : the role of fetal ultrasound. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 4547–53.

[3] Wilhelm D, Koopman P. The makings of maleness : toward an integrated view of male sexual development. Nat Rev Genet 2006 ; 7 : 620–31.

[4] Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ. A WNT4 mutation associated with Mullerain duct regression and virilization in a 46,XX woman. N Engl J Med 2004 ; 351 : 792–8.

[5] Biason-Lauber A, Konrad D, Meyer M, et al. Ovaries and female phenotype in a girl 46,XX karyotype and mutations in the CBX2 gene. Am J Hum Genet 2009 ; 84 : 658–63.

[6] Morel Y, Tardy V. Déficit en 21-hydroxylase : conseil génétique, diagnostic et traitement prénatal. Médecine Clinique, Endocrinologie & Diabète 2008 ; 32 : janvier-février.

[7] Lonardo F, Cantalupo G, Ciavarella M, et al. Prenatal diagnosis of 46,XX testicular DSD, molecular, cytogenetic, molecular-cytogenetic, and ultrasonographic evaluation. Prenat Diag 2009 ; 29 : 998–1001.

[8] Huang B, Wang S, Ning Y, et al. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. Am J Med Genet 1999 ; 87 : 349–53.

[9] Seeherunvong T, Perera EM, Bao Y, et al. 46,XX sex reversal with partial duplication of chromosome arm 22q. Am J Med Genet 2004 ; 127A : 149–51.

[10] Bonneau D, Toutain A, Laquerriere A, et al. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG) : clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. Ann Neurol 2002 ; 51 : 340–49.

CHAPITRE

21

Tératomes sacrococcygiens

N. Winer, C. Le Caignec, F. Aubron, B. Isidor,
A. David, M.D. Leclair

Les tératomes sacrococcygiens (TSC) sont des tumeurs rares (1/40 000 naissances d'enfants vivants), développées à partir de cellules totipotentes de l'extrémité caudale de l'embryon. Elles touchent quatre fois plus souvent les filles que les garçons [1].

Généralités

Les TSC sont en fait plus des malformations que des tumeurs. Ils dérivent de tissus provenant des trois feuillets embryonnaires (endodermique, mésodermique et ectodermique) lors de la migration des cellules germinales. Le caractère plus ou moins différencié détermine la nature mature ou immature de la tumeur. Leur consistance est le plus souvent solide ou hétérogène, plus rarement liquidienne pure.

Sur le plan anatomique, leur localisation est médiane précoccygienne à développement plus ou moins asymétrique, pouvant refouler les structures viscérales en avant (anus, rectum, utérus, vessie). Ils peuvent avoir également un développement endopelvien ou endo-abdominal de diagnostic prénatal plus difficile et source de difficultés chirurgicales pour l'exérèse complète (classification d'Altman) (fig. 21.1) [2]. Le TSC est recouvert de peau saine (fig. 21.2) ; toutefois, cette dernière peut dans certains cas être nécrotico-hémorragique (fig. 21.3).

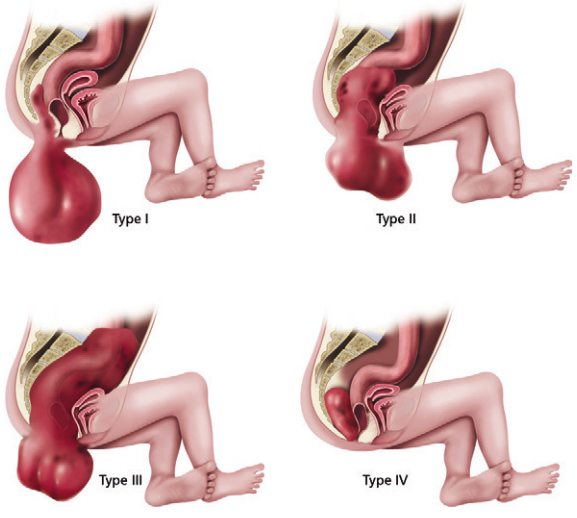


Fig. 21.1. – *Classification de l'*American Academy of Pediatric Surgical Section Survey *(AAPSS) (selon Altman [2]).*



Fig. 21.2. – *Tératome sacrococcygien exopelvien à forme kystique, peau saine.*



Fig. 21.3. – *Tératome sacrococcygien exopelvien à forme kystique, peau nécrotico-hémorragique. Aspect préopératoire.*

La découverte en était autrefois fortuite, lors de l'accouchement, ce qui posait en général de graves problèmes obstétricaux et de prise en charge chirurgicale, expliquant le pronostic périnatal sombre de ces tumeurs [3]. Les progrès de l'échographie et de la médecine fœtale permettent actuellement de reconnaître cette pathologie en cours de grossesse, mais aussi de préciser certains facteurs pronostiques afin de donner une meilleure information au couple. La connaissance prénatale de ces TSC permet également d'assurer un meilleur suivi obstétrical et, enfin,

de prévoir l'accouchement dans une structure spécialisée où le nouveau-né sera confié à l'équipe pédiatrique et chirurgicale informée, dans des conditions optimales. Un conseil génétique reste utile puisque des cas familiaux ont été rapportés [4].

Signes échographiques

La littérature confirme le rôle important de l'échographie, mais la découverte de la malformation peut être motivée par une anomalie clinique de la grossesse (hydramnios, menace d'accouchement prématuré). Le diagnostic peut être fait dès 16 SA surtout grâce à l'examen endovaginal plus précis ; le plus souvent, il est posé par le bilan morphologique de 22 SA (terme de découverte moyen 26,4 SA [5]) ou par l'existence d'un hydramnios ou des signes d'hydrops [6].

L'invasion tumorale dans le canal rachidien était jusqu'à maintenant une découverte du bilan d'extension postnatale, assombrissant le pronostic. Cette recherche doit se faire maintenant en prénatal par un couplage échographie-IRM et quelques cas publiés en prouvent la faisabilité [7].

Critères diagnostiques

Le diagnostic repose sur la mise en évidence :

- d'un syndrome tumoral avec masse appendue à l'extrémité distale du sacrum, plus ou moins hétérogène, à contenu mixte, avec des zones hypo- et hyperéchogènes, des limites irrégulières avec des composantes kystiques et parfois des calcifications. Parfois, il s'agit d'une tumeur bien limitée à contenu hypo-échogène, tantôt d'aspect purement kystique, tantôt à composante mixte hétérogène (fig. 21.4) ;
- d'une compression anorectale homogène extrinsèque ;
- d'un rachis lombosacré normal ;
- d'une artère sacrée moyenne très augmentée de volume (risque d'hémorragie intratumorale), d'une artérialisation (Doppler couleur), d'une augmentation de calibre de la veine cave inférieure mesurée juste à l'entrée dans l'oreillette droite (la normale étant de 2,9 à 4 mm entre 21 et 29 SA [8]) et éventuellement d'une augmentation du débit dans l'aorte descendante [9, 10].

À un stade plus tardif peuvent apparaître une placentomégalie et une anasarque alourdissant gravement le pronostic.

Certaines formes limitées endopelviennes pures peuvent être difficiles à diagnostiquer. Il faut également toujours rechercher :

- l'existence d'un prolongement endopelvien ou endo-abdominal ;
- des anomalies rénales associées (dysplasie et/ou hydronéphrose) qui aggravent le pronostic car elles peuvent être le reflet d'une compression tumorale, voire d'une invasion urétérale par la tumeur [5].

L'association à des anomalies rachidiennes impose un bilan morphologique très minutieux de l'axe rachidien. Dans les cas difficiles, une IRM prénatale peut permettre d'affiner le diagnostic et d'éliminer comme diagnostic différentiel la myéloméningocèle.

Classification

Une classification (voir fig. 21.1) a été proposée par l'*American Academy of Pediatric Surgical Section Survey* (AAPSS) en 1974 selon l'extension tumorale [2] :

- type I : tumeur exopelvienne ;
- type II : tumeur intrapelvienne avec extension exopelvienne ;

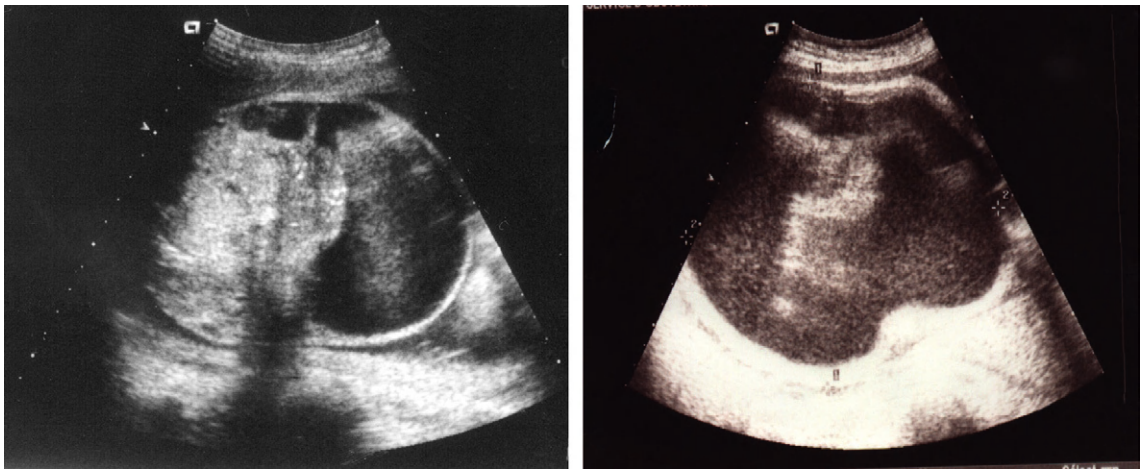


Fig. 21.4. – *Échographie d'un tératome sacrococcygien. Une forme kystique bénigne non vasculaire au codage couleur, et une forme hétérogène mixte solide et liquide.*

- type III : tumeur à prédominance intrapelvienne mais visible en exopelvien ;
- type IV : tumeur exclusivement endopelvienne.

Diagnostic différentiel

Un certain nombre de diagnostics différentiels doivent être éliminés. Ils le sont souvent facilement par un échographiste expérimenté et l'IRM pourra aider en cas de doute persistant :

- la méningocèle antérieure ;
- le lymphangiome ;
- le kyste neuro-entérique ;
- le neuroblastome pelvien ;
- le lipome, plus rarement.

Facteurs pronostiques

Le pronostic de ces lésions de découverte prénatale est controversé. Si l'on tient compte des données de la littérature, on relève une mortalité pré-, péri- et postnatale immédiate de l'ordre de 40 à 60 % (sans tenir compte des interruptions médicales de grossesse). Si l'on tient compte des séries considérant les découvertes postnatales, la survie est de l'ordre de 90 %. L'expérience des centres de médecine fœtale permet de mieux cerner les facteurs pronostiques et donc d'optimiser la prise en charge pré-, péri- et postnatale. On peut ainsi distinguer les formes de bon pronostic des formes graves nécessitant une prise en charge médicalisée plus intensifiée (tableau 21.1). Les tumeurs exclusivement endopelviennes sont de diagnostic parfois plus difficile et le pronostic peut être plus péjoratif [11]. Les critères de gravité retrouvés pour la plupart des auteurs [9, 12–15] sont :

- le volume tumoral, et en particulier un diamètre du TSC supérieur au diamètre bipariétal du fœtus ;
- la rapidité de la croissance tumorale qui semblerait être le meilleur facteur pronostique ;
- la présence d'un hydramnios ;
- l'existence d'une hémorragie intratumorale ;
- l'hypervascularisation interne (Doppler couleur) avec de gros vaisseaux nourriciers ;
- la mauvaise tolérance hémodynamique (artérialisation de la veine cave, diamètre supérieur à 7 mm, hépatocardiomégalie, anasarque fœtoplacentaire) ;
- la présence d'un hydrops, reflet d'une anémie sévère chronique, imposant une transfusion *in utero* ou une extraction responsable d'une grande prématurité avec ses doutes pronostiques sur le plan pulmonaire, digestif et neurologique. Dans ce type de circonstance, le taux global de mortalité est d'environ 90 %.

D'autres auteurs, reprochant à la classification d'Altman d'être purement descriptive sans avoir de caractère pronostique, proposent à partir d'une série française une autre classification fondée sur trois critères [16] :

A. taille (diamètre) du tératome < 10 cm quel que soit le terme, caractère non ou peu vascularisé, faible vitesse de croissance avec une mortalité quasi nulle et césarienne si la taille du TSC ≥ 7 cm ;
B. taille (diamètre) ≥ 10 cm, hypervascularisation et croissance tumorale rapide ; c'est le groupe ayant le plus mauvais pronostic avec une forte mortalité, qui laisse envisager une interruption médicale de grossesse ;
C. taille (diamètre) ≥ 10 cm, caractère non ou peu vascularisé et essentiellement kystique, et faible vitesse de croissance dont le risque est surtout cutané et compressif (place de la ponction décompressive prénatale).

TABLEAU 21-1

Critères comparatifs prénataux de gravité des tératomes sacrococcygiens.

Formes modérées	*Formes graves*
Petit volume	Volume important (taille du TSC > BIP)
Croissance lente	**Croissance tumorale rapide**
Aspect solide et/ou kystique, calcifications	Aspect hétérogène ± liquidien pouvant correspondre à une hémorragie intratumorale
Pas ou pauci-vasculaire	**Hypervascularisation (Doppler couleur)**
Pas d'hydramnios	**Hydramnios**
Pas d'effet shunt	Effet shunt
RCF normal	RCF pathologique (anémie fœtale)
	Mauvaise tolérance hémodynamique (artérialisation de la veine cave, cardiomégalie hypokinétique)

BIP : diamètre bipariétal ; RCF : rythme cardiaque fœtal.

Évolution

Trois types de complication menacent le fœtus porteur d'un TSC :

- les complications mécaniques par compression des organes de voisinage (principalement les systèmes urinaire et digestif), ou liées au volume de la masse appendue au fœtus ;
- la survenue d'une anasarque ou d'une cardiopathie de surcharge en rapport avec l'importance du shunt artérioveineux au niveau de la tumeur ;
- l'hémorragie intratumorale ou la rupture tumorale (fig. 21.6) [17] responsable d'une déglobulisation aiguë ou chronique.

Ces complications peuvent survenir :

- en prénatal (anasarque, défaillance cardiaque, malformations associées). Pour certains, le diagnostic précoce d'une forme compliquée est souvent synonyme de décès fœtal *in utero* [8]. Toutefois, les progrès de



Fig. 21.5. – *Tératome sacrococcygien. Aspect postopératoire.*

la réanimation et la diminution des complications de la prématurité viennent nuancer cette donnée déjà ancienne ;

- en périnatal, par dystocie grave aussi bien par voie basse que par césarienne [18–20] ;
- en postnatal, par syndrome hémorragique plus ou moins majoré par des troubles de l'hémostase [15].

Même s'il s'agit d'une tumeur bénigne, l'exérèse chirurgicale est systématique devant les risques de progression tumorale, de séquelles ou de transformation maligne [1]. À distance, les récidives tumorales sont possibles et justifient une surveillance clinique, échographique et des marqueurs tumoraux. La majorité des rechutes survient au cours des quatre premières années et comportent un contingent vitellin sécrétant, justifiant ainsi la surveillance par un dosage de l'alpha-fœtoprotéine trimestriel jusqu'à l'âge de 5 ans. Les formes malignes sont exceptionnelles parmi les TSC de diagnostic prénatal, même s'il n'est pas rare de mettre en évidence au sein de la tumeur des contingents immatures qui ne semblent pas avoir de valeur pronostique.

L'information prénatale doit porter sur le risque tumoral, mais aussi sur le risque important de séquelles fonctionnelles. Ces séquelles fonctionnelles sont classiques, le plus souvent urinaires (vessie neurologique), digestives (constipation, troubles du transit) ou neurologiques (membres inférieurs). Les séquelles esthétiques doivent être prévenues dans la mesure du possible lors de la chirurgie initiale (fig. 21.5), parfois complexe lors des TSC de fort volume (fig. 21.6).



Fig. 21.6. – *Tératome sacrococcygien avec rupture tumorale.*

Le suivi au long cours de ces enfants montre qu'environ un tiers présente, à des degrés différents, des séquelles fonctionnelles, et qu'une collaboration avec des chirurgiens oncologues et des chirurgiens plasticiens reconstructeurs pourrait faciliter la diminution du risque de séquelles fonctionnelles [21]. Le risque d'évolution vers une vessie neurologique est très faible dans les formes extrapelviennes pures, mais d'autant plus important qu'il existe un volumineux contingent intrapelvien.

La prise en charge obstétricale (corticothérapie prénatale) et pédiatrique devrait pouvoir diminuer les risques éventuels de séquelles d'une prématurité induite.

Conduite à tenir

Elle nécessite une étroite collaboration entre l'échographiste, l'obstétricien qui va prendre en charge la patiente, le néonatalogiste et le chirurgien pédiatre (fig. 21.7). La naissance doit avoir lieu dans un centre de niveau III permettant d'assurer l'ensemble de cette prise en charge par les différents spécialistes dans une unité de lieu (unité mère-enfant).

Le risque d'anomalie du nombre des chromosomes n'étant pas accru dans les formes isolées de TSC, l'indication d'une amniocentèse pour caryotype fœtal n'est pas recommandée dans les formes simples de TSC. De plus, le résultat du caryotype sur liquide amniotique (fait éventuellement pour autre indication) risque de détecter une anomalie cytogénétique uniquement présente dans la tumeur et non constitutionnelle, c'est-à-dire présente dans l'ensemble des cellules du fœtus. Devant cette mise en évidence, un prélèvement de sang fœtal peut être justifié en cas de découverte d'une anomalie chromosomique sur liquide amniotique [22]. Le prélèvement de sang fœtal systématique nous paraît faire courir au fœtus un risque disproportionné et inapproprié mais doit pouvoir être discuté au cas par cas. En revanche, l'étude

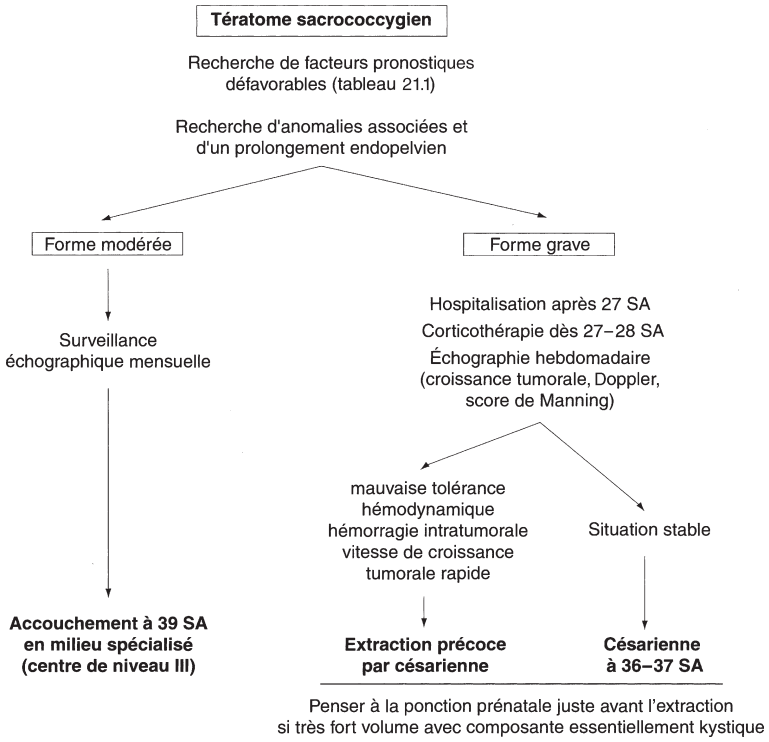


Fig. 21.7. – *Conduite à tenir devant la découverte d'un TSC.*

des chromosomes avec une hybridation *in situ* en fluorescence réalisée grâce à une sonde spécifique doit être proposée si une triade de Curarino est suspectée (malformation du sacrum, anomalie anorectale et tumeur bénigne présacrée). Le dosage amniotique de l'alpha-fœtoprotéine et de l'acétylcholinestérase n'a aucune valeur pronostique et nous semble de ce fait inutile. De plus, les valeurs sont souvent normales au 1er trimestre, ne s'élevant qu'au cours du 2e trimestre [1, 23].

La surveillance écho-obstétricale renforcée permet de distinguer les formes bénignes des formes graves (voir tableau 21.1). Dans l'hypothèse d'une éventuelle prématurité (formes graves), il faut intensifier la surveillance et hospitaliser la patiente dès la viabilité fœtale atteinte, instaurer une corticothérapie prénatale, surveiller le rythme cardiaque fœtal et réaliser une ponction évacuatrice si l'utérus est tendu par l'hydramnios.

Il ne faut pas chercher ici à faire des gestes invasifs inutiles en prénatal qui aggraveraient le pronostic d'un fœtus en équilibre hémodynamique précaire. Certains ont rapporté une chirurgie fœtale *in utero* ou un traitement percutané par laser dont les résultats restent encore très préliminaires ou effectués trop tardivement (au stade des complications) pour espérer une amélioration du pronostic [2, 24, 25]. D'autres rapportent avec succès un traitement *in utero* par coagulation laser des vaisseaux nourriciers [26] à 20 SA avec transfusion *in utero* (6 g/dL) et ponction évacuatrice permettant la naissance à 37 SA d'un enfant 3 500 g avec 15,2 g/dL.

L'accouchement par voie vaginale n'est licite que dans les tumeurs de petit volume (inférieures à 5 cm) ou strictement endopelviennes sans augmentation du périmètre abdominal [1]. La césarienne est systématique dans les formes où la tumeur est exopelvienne et de fort volume (supérieure à 7 cm), mais ne met pas totalement à l'abri d'une dystocie sévère des parties molles [18, 27]. Entre 5 et 7 cm, l'évaluation se fait au cas par cas selon la nature pleine ou kystique de la tumeur. On peut être ainsi amené à réaliser une ponction réductrice de la tumeur juste avant la césarienne ou bien à ventre ouvert pour éviter la rupture tumorale et épargner le segment inférieur. Le nouveau-né est confié immédiatement au néonatalogiste.

Prise en charge néonatale

Après une réanimation hydro-électrolytique, une correction éventuelle des troubles de la coagulation, de l'hypoprotidémie [15, 20] et de l'équilibre hémodynamique et respiratoire, le nouveau-né est confié à l'équipe de chirurgie infantile.

L'enfant est opéré en postnatal immédiat si la tumeur saigne ou si elle est responsable d'une mauvaise tolérance hémodynamique. En cas d'hémorragie incontrôlable, un clampage premier par voie abdominale de l'artère sacrée

moyenne peut être efficace et laisser le temps de réaliser l'exérèse tumorale.

Dans les autres cas, la chirurgie d'exérèse est pratiquée dans les 10 jours de vie, après s'être donné le temps d'un bilan morphologique adéquat (échographie, tomodensitométrie, IRM pelvienne). L'abord habituel est périnéal, éventuellement combiné à un abord abdominal en cas de très volumineux prolongement endopelvien ou endo-abdominal. La tumeur est enlevée en monobloc avec le coccyx qui doit être systématiquement réséqué [27].

RÉFÉRENCES

[1] Gross SJ, Benzie RJ, Sermer M, et al. Sacrococcygeal teratomas : prenatal diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 393–6.

[2] Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma : American Academy of Pediatrics. Surgical Section Survey (1973). J Pediatr Surg 1974 ; 9 : 389–98.

[3] Bond SJ, Harrison MR, Schmidt KG, et al. Death due to high output cardiac failure in fetal sacrococcygeal teratoma. J Pediatr Surg 1990 ; 25 : 1287–91.

[4] Sonnino RE, Chou S, Guttman FM. Hereditary sacrococcygeal teratomas. J Pediatr Surg 1989 ; 24 : 1074–5.

[5] Sheth S, Nussbaum AR, Sanders RC, et al. Prenatal diagnosis of sacrococcygeal teratomas : sonographic-pathologic correlation. Radiology 1988 ; 169 : 131–6.

[6] Nakayama DK. Survival in fœtus with sacrococcygeal teratoma and hydrops. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 160 : 1145–50.

[7] Jelin E, Child Jelin A, Lee H. Sacrococcygeal teratoma with spinal canal invasion prenatally diagnosed. J Pediatr Surg 2009 ; 44 : E9–11.

[8] Flake AW, Harrison MR, Adzick NS, et al. Fœtal sacrococcygeal teratomas. J Pediatr Surg 1986 ; 21 : 563–6.

[9] Beaudet S, Eurin D, Labadie G. Pronostic anténatal des tératomes sacrococcygiens. Médecine Fœtale et Échographie en Gynécologie 1996 ; 28 : 55–6.

[10] Schmidt KG, Silverman NH, Harrison MR, Callen PW. High-output cardiac failure in fetuses with large sacrococcygeal teratoma : diagnosis by echocardiography and Doppler ultrasound. J Pediatr 1989 ; 114 : 1023–8.

[11] Shipp TD, Shamberger RC, Benacerraf BR. Prenatal diagnosis of a grade IV sacrococcygeal teratoma. J Ultrasound Med 1996 ; 15 : 175–7.

[12] Grisoni ER, Gauderer MW, Wolfson RN, et al. Antenatal diagnosis of sacrococcygeal teratomas. Pediatr Surg Int 1988 ; 3 : 173–5.

[13] Morrow RJ, Whittle MJ, McNay MB, et al. Prenatal diagnosis of an intra-abdominal sacrococcygeal teratoma. Prenat Diagn 1990 ; 10 : 753–6.

[14] Sy ED, Filly RA, Cheong ML, et al. Prognostic role of tumor-head volume ratio in fetal sacrococcygeal teratoma. Fetal Diagn Ther 2009 ; 26 : 75–80.

[15] Veschambre P, Wartanian R, Lebouvier B, et al. Facteurs pronostiques anténatals des tératomes sacrococcygiens. Rev Fr Gynecol Obstet 1993 ; 88 : 325–30.

[16] Benachi A, Durin L, Maurer SV, et al. Prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma : a prognostic classification. J Pediatr Surg 2006 ; 41 : 1517–21.

[17] Yamaguchi Y, Tsukimori K, Hojo S, et al. Spontaneous rupture of sacrococcygeal teratoma associated with acute fetal anemia. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 28 : 720–2.

[18] Rziga H, Barouni M, Oueslati H, et al. Tératomes sacrococcygiens : à propos d'une observation d'un tératome pesant 4200 g. Rev Fr Gynecol Obstet 1995 ; 90 : 367–70.

[19] Tanaree P. Delivery obstructed by sacrococcygeal teratomas. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 142 : 239.

[20] Vergnes P, Horovitz J, Mauge B, et al. Tératomes sacrococcygiens de diagnostic anténatal. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1991 ; 20 : 633–42.

[21] Gabra HO, Jesudason EC, McDowell HP, et al. Sacrococcygeal teratoma – a 25-year experience in a UK regional center. J Pediatr Surg 2006 ; 41 : 1513–6.

[22] Le Caignec C, Winer N, Boceno M, et al. Prenatal diagnosis of sacrococcygeal teratoma with constitutional partial monosomy 7q/trisomy 2p. Prenat Diagn 2003 ; 23 : 981–4.

[23] Brock DJH, Richmond DH, Liston WA. Normal second trimester amniotic fluid alphafœtoprotein and acetylcholinesterase associated with fetal sacrococcygeal teratoma. Prenat Diagn 1983 ; 3 : 343–5.

[24] Langer JC, Harrison MR, Schmidt KG, et al. Fœtal hydrops and death from sacrococcygeal teratoma : rationale for fœtal surgery. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 160 : 1145–50.

[25] Ruano R, Duarte S, Zugaib M. Percutaneous laser ablation of sacrococcygeal teratoma in a hydropic fetus with severe heart failure too late for a surgical procedure ? Fetal Diagn Ther 2009 ; 25 : 26–30.

[26] Hecher K. Intra-uterine endoscopic laser surgery for fetal sacrococcygeal teratoma. Lancet 1997 ; 347 : 470.

[27] McCurdy CM, Seeds JW. Route of delivery of infants with congenital anomalies. Clin Perinatol 1993 ; 20 : 81–106.

CHAPITRE

22

Diagnostic prénatal des anomalies du squelette et des membres

S. Manouvrier-Hanu, V. Cormier-Daire, M. Le Merrer, V. Houfflin-Debarge

L'analyse précise du squelette est essentielle au cours de l'examen fœtal. En effet, les anomalies du squelette sont fréquentes et, si elles peuvent être à elles seules d'une « particulière gravité », elles sont intégrées dans environ deux tiers des cas au sein d'un syndrome malformatif, dont elles peuvent constituer le premier signe d'appe [1]. La prévalence des malformations congénitales des membres (MCM) est estimée, selon les études, entre 1,3 et 1,9 ‰ naissances, et 3,8 ‰ morts néonatales [1, 2], celle des dysplasies squelettiques à 0,24 ‰ naissances.

L'examen échographique fœtal recherchera des pathologies squelettiques globales atteignant la croissance et/ou la structure osseuse (chondrodysplasies, fragilité osseuse constitutionnelle, etc.) ou des anomalies limitées à une ou plusieurs pièces osseuses, notamment au niveau des membres. Les anomalies de la mobilité fœtale liées, le plus souvent, à des pathologies neurologiques ou neuromusculaires ne seront pas traitées dans ce chapitre, de même que les anomalies rachidiennes rentrant dans le cadre des anomalies du tube neural.

Le diagnostic prénatal (DPN) d'une anomalie du squelette et/ou des membres impose une évaluation diagnostique et pronostique par une équipe multidisciplinaire (EMD) impliquant échographiste, radiologue, pédiatre, généticien syndromologiste, chirurgien pédiatre orthopédiste, médecin de médecine physique et réadaptation et psychologue [3]. Comme pour toute découverte de malformation fœtale, on connaît en effet l'importance des premiers mots, et de la clarté et de la cohérence des explications données aux futurs parents. Dans le cadre de cette évaluation, l'interrogatoire des parents à la recherche d'une exposition à un tératogène [4] et/ou d'antécédents malformatifs familiaux, leur examen à la recherche d'anomalies comparables même mineures et un bilan malformatif fœtal complet sont indispensables. On y associera, en fonction de l'anomalie observée, des examens complémentaires fœtaux radiologiques et/ou génétiques. Ceux-ci seront détaillés en fonction des diverses pathologies envisagées. Enfin, une fois ce bilan effectué, la rencontre des futurs parents avec les médecins susceptibles de prendre en charge leur enfant après sa naissance est un temps essentiel à la prise d'une décision éclairée en cas de malformation d'une particulière gravité ; si la malformation peut bénéficier d'une prise en charge, cette rencontre représente une aide pour surmonter le stress de l'annonce, vivre au mieux la fin de grossesse et mettre en place de bonnes relations parents-enfant à la naissance [5].

Outils de l'examen du squelette fœtal

Les progrès de l'échographie 2D, l'avènement de l'échographie 3D et les possibilités offertes par le scanner spiralé ont révolutionné les moyens de visualiser le squelette fœtal, notamment les membres [5]. D'une manière générale, et comme pour tout examen fœtal, les conditions seront différentes selon que l'examen est réalisé dans un cadre de surveillance d'une grossesse *a priori* « normale » ou dans le contexte de risque de récurrence d'une pathologie osseuse connue dans la famille. De même, la position fœtale et la paroi abdominale maternelle peuvent influer sur les conditions de l'examen. La voie vaginale sera souvent utile pour préciser des anomalies suspectées par voie abdominale surtout au 1er trimestre de la grossesse. Les bourgeons de membre, qui apparaissent dès la fin du 1er mois de vie intra-utérine, sont visibles par voie endovaginale dès 8 SA, mais ce n'est qu'à 12-13 SA qu'on pourra en étudier correctement les segments et les extrémités. La boîte crânienne est visible et minéralisée dès cet âge gestationnel. L'ossification rachidienne débute dès 8 SA, mais l'étude du rachis ne sera réellement possible qu'à la fin du 1er trimestre, même si une angulation peut être visualisée plus tôt.

Les règles de bonne pratique du rapport du Comité national technique d'échographie (CNTE) admettent que, lors de toute grossesse, doivent être visualisés par échographie 2D :

- lors de l'échographie du 1er trimestre : les quatre membres comportant chacun trois segments et les contours de la boîte crânienne. Les anomalies réductionnelles, en particulier des membres supérieurs, sont facilement identifiables à cette date, période idéale pour visualiser les deux mains et leur ouverture ;
- lors de l'échographie du 2e trimestre : les trois segments des quatre membres, les contours du crâne et la mesure du fémur. L'examen du rachis doit rechercher les anomalies de courbure dans les plans sagittal et frontal, et étudier les corps vertébraux (régularité, blocs, etc.).

Les termes * sont explicités dans le glossaire, encadré 22.1.

Celui du thorax doit rechercher des arguments en faveur d'anomalies de forme des côtes et estimer la forme du thorax (aspect court ou étroit) ;
- lors de l'échographie du 3e trimestre, ce sont surtout les mensurations qui seront évaluées.

En dehors de signes d'appel, seul le fémur est mesuré systématiquement lors d'une échographie de dépistage du 2e ou du 3e trimestre. La forme des os longs et leur échogénicité ainsi que le bon alignement du pied sur la jambe et de la main sur l'avant-bras sont vérifiés. Même si le compte précis des doigts n'est pas exigé par les recommandations du rapport du Comité national technique d'échographie [6], l'examen précis de la main et l'étude du pouce sont essentiels car ils peuvent être le siège d'anomalies qui constituent des signes d'appel de nombreuses affections malformatives [7, 8]. Il est important de voir au moins une main ouverte. L'évaluation de la densité osseuse est également indispensable. Le degré de minéralisation est surtout apprécié au niveau du crâne avec parfois des déformations par la pression de la sonde d'échographie.

L'échographie 3D peut permettre, en cas d'anomalie découverte lors de l'échographie 2D, de mieux visualiser certains segments de membre, notamment les extrémités. Elle ne semble pas avoir d'utilité en première intention [6].

Différents modes sont utilisables pour affiner l'étude des segments osseux. Le mode surfacique 3D permet de visualiser un segment de membre en « volume ». En mode tri-plan, l'échographiste pourra étudier des plans de coupe non obtenus en 2D du fait de la position du fœtus. Enfin, le mode osseux (X-ray) permet d'obtenir des images similaires à celles d'un cliché radiographique.

Des examens radiologiques complémentaires se révéleront très utiles pour aider au diagnostic et/ou à l'établissement d'un pronostic lors de la discussion multidisciplinaire. La radiographie du contenu utérin, longtemps utilisée, a laissé la place au scanner 3D multibarrettes (peu irradiant) qui permet des reconstructions visualisant le squelette fœtal dans l'espace. Pour être réellement interprétable, il ne doit être réalisé qu'à partir de 25-27 SA. S'il n'apporte que peu d'éléments utiles à la décision lorsque le caractère létal est déjà affirmé par l'échographie 2D, il peut être très utile dans les cas de chondrodysplasies non létales.

Ostéochondrodysplasies

Les ostéochondrodysplasies (OCD), liées à des anomalies majeures de la structure de l'os ou du cartilage, ont fait l'objet de plusieurs classifications clinique, radiologique et maintenant moléculaire [9, 10]. La nomenclature internationale [11] en a proposé une classification moléculaire regroupant des affections phénotypiquement différentes liées à des mutations d'un même gène. Mais l'absence d'exhaustivité de ces identifications moléculaires et la nécessité d'une démarche diagnostique performante conduisent à préférer une classification reposant sur l'aspect radiologique qui permet d'orienter le diagnostic moléculaire lorsqu'il est possible. Les pathologies osseuses révélées au cours de la grossesse ont des pronostics très variés : certaines sont létales, pour d'autres la sévérité peut faire discuter une interruption de grossesse [12]. L'imagerie anténatale est essentielle pour établir le pronostic mais n'apporte que rarement un diagnostic précis de la pathologie [13]. De même, en dehors de l'achondroplasie, l'étude moléculaire ciblée est impossible en situation de diagnostic fortuit d'OCD.

Les chondrodysplasies létales sont habituellement repérées au cours des 3e ou 4e mois de grossesse, ou lors de l'échographie morphologique [14–16], devant des membres très courts (inférieurs au 3e ou 1er percentile) dont les os longs sont parfois difficilement individualisables, contrastant avec un crâne aux mensurations normales ou excessives. Des signes de souffrance fœtale plus ou moins sévères et précoces sont constants et des malformations viscérales peuvent être associées.

Pour tenir compte de la nomenclature, nous avons choisi de présenter les OCD à partir de leur signe radiologique le plus marquant dépistable sur l'imagerie anténatale, en déclinant, pour chacune, l'ensemble de sa famille phénotypique (formes létales et non létales).

Micromélies majeures

Anomalies du gène FGFR3 : nanisme thanatophore et achondroplasie

Nanisme thanatophore

C'est la plus fréquente des chondrodysplasies létales (1/40 000 naissances). Il peut être repéré dès l'échographie du 1er trimestre sur une hyperclarté nucale puis au début du 2e trimestre sur une micromélie extrême, une macrocéphalie avec parfois un aspect de crâne en trèfle et un excès de liquide amniotique. Thorax étroit, aspect incurvé des fémurs, corps vertébraux aplatis et pédicules bien développés (en « H » sur le cliché de face), cotyle horizontal avec éperons latéraux et métaphyses effilées sont les éléments essentiels du diagnostic radiologique, détectables par des échographies 2D et 3D soigneuses (fig. 22.1). Constamment létal, il est dû à des mutations *de novo*, autosomiques dominantes (AD), du gène FGFR3 [17]. Le conseil génétique doit être rassurant.

Achondroplasie

C'est la chondrodysplasie la plus fréquente (1/15 000 naissances). En situation de diagnostic fortuit, le DPN n'est possible qu'à partir de 26-28 SA sur l'association d'une cassure de la courbe de croissance du fémur et de l'augmentation de celle du bipariétal car, à l'échographie du 2e trimestre, les mesures des os longs sont en général normales. Un discret excès de liquide amniotique peut apparaître en fin de grossesse. L'ensellure nasale marquée et l'aspect effilé de l'extrémité supérieure du fémur suggèrent fortement le diagnostic. Il est confirmé par la réalisation d'un scanner 3D montrant des os longs, trapus, avec brusque éversion de la région métaphysaire, une extrémité

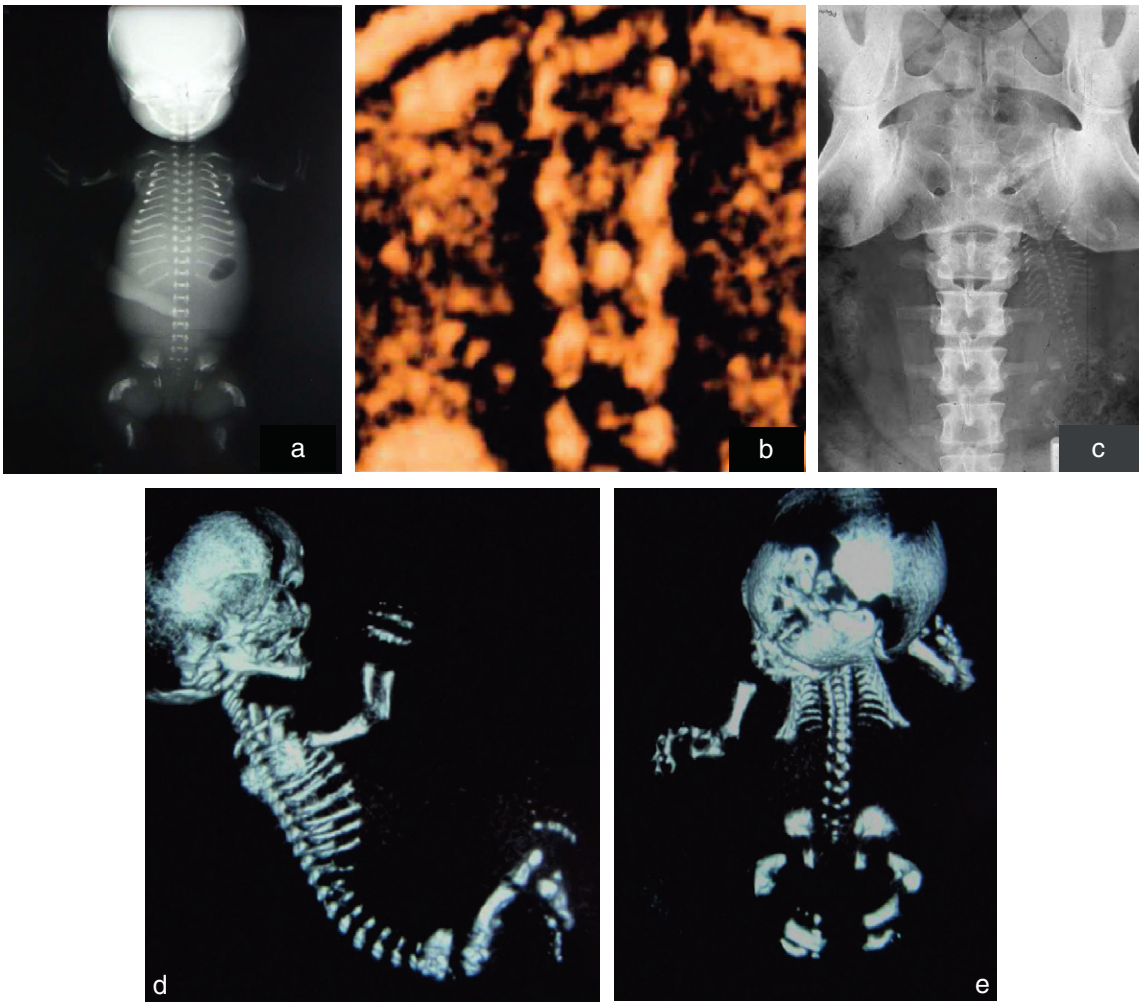


Fig. 22.1. – *Nanisme thanatophore.*
a. Nanisme thanatophore : noter les fémurs en « combiné téléphonique » et l'aspect en H des vertèbres. **b.** Aspect des vertèbres à l'échographie de 22 SA. **c.** Contenu utérin, noter les aspects des fémurs et des vertèbres comparables au cliché *ex utero*. **d. et e.** Scanner 3D : platyspondylie, thorax étroit et long et fémurs incurvés.

fémorale supérieure effilée de profil, des toits des cotyles horizontaux, des corps vertébraux aplatis avec petit éperon antérieur, contrastant avec une hauteur excessive des espaces intervertébraux (fig. 22.2). La transmission est AD. La majorité des cas observés sont secondaires à une néomutation de FGFR3 (mutation très majoritaire au codon 380). Un DPN moléculaire est donc possible pour les patients atteints qui le souhaitent ou en cas de diagnostic fortuit.

Défauts d'ossification du rachis (achondrogenèses et pathologies avec atteinte vertébrale)

Achondrogenèses

Elles sont caractérisées par une micromélie extrême et un tronc très court avec défaut d'ossification des corps vertébraux plus ou moins étendu, mais toujours marqué au niveau cervical et lombosacré. Malgré leur hétérogénéité génétique et clinique, elles sont presque constamment associées à un hygroma kystique et/ou un excès de liquide amniotique. Même si certains signes peuvent être évocateurs en anténatal, c'est l'examen postnatal (fœtopathologie et radiographie) qui permettra d'en poser le diagnostic précis. Les **achondrogenèses de type IA et IB** sont exceptionnelles et autosomiques récessives (AR). La première, associée à des fractures costales, est liée à des mutations de TRIP11 [18]. Dans la seconde, liée à des mutations de SLC26A2 [19], les membres sont minuscules en position embryonnaire, les doigts très anormaux, infiltrés, et les pouces en abduction, dits d' « auto-stoppeur ». Radiologiquement, les métacarpiens sont de longueurs inégales, le premier est très court, voire absent. Certains phénotypes plus modérés, liés à des mutations du même gène, peuvent être observés. L'**achondrogenèse de type II** ou **Langer-Saldino** est plus fréquente. Échographiquement, le

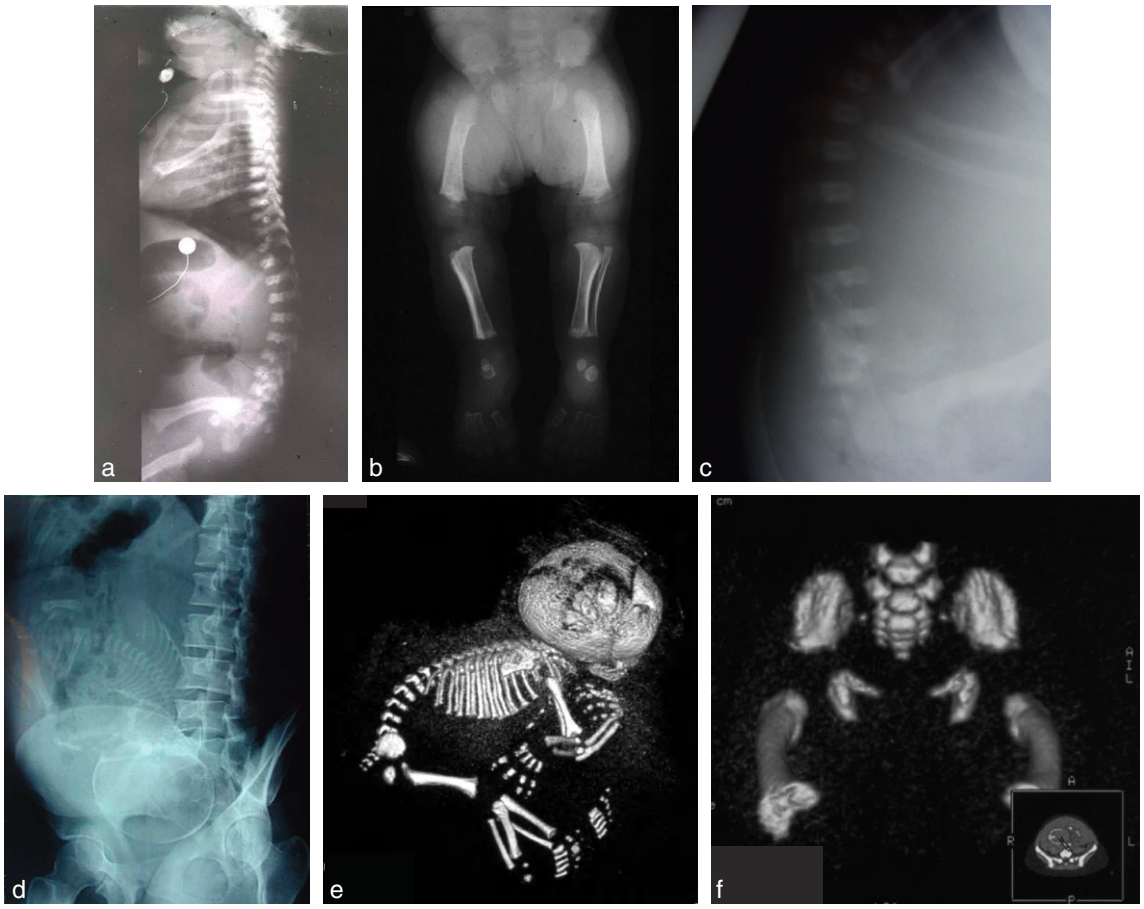


Fig. 22.2. – *Achondroplasie.*
a. et b. Radiographies d'un nouveau-né achondroplase : noter de profil l'aplatissement modéré des vertèbres et l'aspect effilé de l'extrémité fémorale, et de face l'aspect clair de la métaphyse fémorale supérieure. **c. et d.** Les mêmes aspects sont retrouvés sur le contenu utérin à 30 SA. **e. et f.** Scanner 3D à 28 SA : visualisation des signes pathognomoniques de l'achondroplasie (fémur et rachis), horizontalisation du cotyle.

crâne est disproportionné par rapport au tronc et aux membres. Radiologiquement, les os longs sont mieux modelés, les métaphyses cupuliformes avec des éperons latéraux, les corps vertébraux insuffisamment ossifiés, en particulier dans les régions cervicale et sacrée et les branches ischio-pubiennes non ossifiées, même après 25 SA. Elle est liée à des mutations AD de COL2A1 [20], le plus souvent *de novo*, mais des cas de mosaïque germinale* ont été rapportés, impliquant une certaine prudence pour le conseil génétique. [Les mots marqués d'un astérisque sont définis dans le glossaire, *cf.* encadré 22.1.] L'**hypochondrogenèse** est une forme moins sévère.

Autres ostéochondrodysplasies avec défaut d'ossification rachidienne

Elles sont rares, voire exceptionnelles, et ne peuvent être détaillées ici. Leur diagnostic nécessite l'avis d'experts, notamment des centres de référence et compétence des OCD. Le tableau 22.1 en résume les principales avec leur éventuel signe évocateur à l'échographie.

Syndromes avec côtes courtes (avec ou sans polydactylie)

Les chondrodysplasies avec côtes courtes, toutes AR, sont cliniquement et génétiquement hétérogènes. Leur fréquence globale n'est pas exceptionnelle. Leur caractéristique commune est l'aspect très étroit du thorax qui est tubulaire (fig. 22.4). Le rachis est en général normal. On en distingue plusieurs types selon l'aspect radiologique des os longs et les malformations associées.

Le **type I (Saldino-Noonan)**, exceptionnel, est précocement détecté par l'échographie du fait de l'anasarque, des côtes très courtes, de multiples malformations viscérales et d'une polydactylie postaxiale quasi constante. Radiologiquement, les extrémités métaphysaires ont un aspect en flammèche et le bassin est en trident.

Le **type II (Majewski)**, également exceptionnel, est caractérisé par une polydactylie pré- et postaxiale, une hypoplasie du tibia, une fente labiale médiane, des freins buccaux, une langue lobulée et de nombreuses anomalies viscérales. Radiologiquement, le tibia est très hypoplasique,

ENCADRÉ 22.1

Glossaire

Cornelia de Lange (syndrome de) : retard de croissance intra-utérin qui peut être sévère, microcéphalie, dysmorphie faciale, hypertrichose, oligodactylie et diverses malformations (cardiaques, rénales, diaphragmatiques, etc.). Survient en général de façon sporadique, mais lié le plus souvent à des mutations AD du gène NIPBL. Une forme liée à l'X (gène SMC1L1) plus rare.
EEC (*Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia, Cleft*) : mains et pieds fendus, dysplasie ectodermique (cheveux rares et fins, anomalies dentaires, diminution de la sudation, etc.), fente labiopalatine. AD, génétiquement hétérogène.
Embryofœtopathie au valproate : encore trop mal connue, associe à des degrés divers dysmorphie, anomalies des membres (hypoplasie radiale ou du pouce, plus rarement polydactylie pré- ou postaxiale), fente labiopalatine et retard psychomoteur.
Fanconi (maladie de) : anomalies du pouce (hypo- ou aplasie plutôt que duplication), parfois hypoplasie radiale, pancytopénie évoluant vers la leucémie et autres malformations (vertébrales, cardiaques, oculaires), retard intellectuel inconstant. Transmission AR, nombreux gènes en cause.
FFU (*Femur Fibula Ulna complex*) : caractérisé par une grande asymétrie. Les membres supérieurs (amélie, hypo- ou aplasie humérale, hypoplasie cubitale, etc.) sont plus souvent atteints que les membres inférieurs (absence de la partie proximale du fémur, hypoplasie fibulaire et des rayons postaxiaux). Sporadique.
Holt-Oram (syndrome de) : anomalies de sévérité très variable du rayon radial des membres supérieurs (agénésie ou hypoplasie radiale, synostose radio-cubitale, agénésie ou hypoplasie du pouce, polydactylie pré-axiale, syndactylie I-II, etc.) ou phocomélie, et cardiopathie de sévérité également très variable. AD. Gène en cause : TBX5.
Mosaïque germinale : l'un des parents cliniquement sain est porteur de cellules mutées dans ses gonades, expliquant ainsi la récurrence.
Nager (syndrome de) : dysostose acrofaciale. Hypoplasie malaire, anomalies des oreilles, micro-rétrognatisme, a- ou hypoplasie radiale et autres malformations. Autosomique dominant.
Pallister-Hall (syndrome de) : polydactylie méso- ou postaxiale, avec duplication très caractéristique en « Y » du métacarpien médian, cardiopathie, malformations rénales, trachéales, cérébrales, etc. AD avec grande variabilité d'expression. Gène en cause : GLI3.
Roberts (syndrome de) : phocomélie, fente labiopalatine, malformations oculaires et cérébrales majeures, etc. AR. Gène en cause : ESCO2.
Smith-Lemli-Opitz (syndrome de) : retard de croissance pré- et postnatal, malformations cérébrales, cardiaques et rénales, polydactylie postaxiale, syndactylie des 2e et 3e orteils, défaut de masculinisation chez le garçon. AR. Gène en cause : 7-déhydrocholestérol réductase.
TAR (thrombopénie, aplasie radiale) : la transmission est complexe et fait intervenir une microdélétion 1q21.1, associée à un autre événement non encore identifié.
VACTERL : malformations **V**ertébrales, **A**nales (imperforation, antéposition), **C**ardiaques, **T**rachéo-**Œ**sophagiennes (fistule), **R**énales et radiales (*Limbs*). En général sporadique.

TABLEAU 22-1

Ostéochondrodysplasies avec défaut d'ossification rachidienne en dehors des achondrogenèses.

Pathologie	*Transmission/gène*	*Signes prénataux*
Dysplasie diastrophique	AR/SLC26A2	Pieds bots, pouces d'« auto-stoppeur »
Dysplasie spondylo-épiphysaire congénitale (fig. 22.3)	AD/COL2A1	Insuffisance de croissance précoce des os longs sans modification des contours osseux Vertèbres arrondies Problème du diagnostic différentiel avec le RCIU simple
Dysplasie de Kniest	AD/COL2A1	Membres courts, trapus, aux extrémités très élargies Platyspondylie marquée ± face et racine du nez aplaties
Nanismes dyssegmentaires	AR/HSPG2	Corps vertébraux irréguliers ± bipartites
Nanisme métatropique	AD/TRPV4	Articulations volumineuses, évasement métaphysaire en massue des os longs, platyspondylie sévère
Opsismodysplasie	Probablement AR	Retard d'ossification caractéristique, vertèbres aplaties en galette, os de la main très courts, presque carrés

réduit à un résidu ovoïde, les métaphyses arrondies et l'épiphyse supérieure du fémur précocement ossifiée.

Le **type III (Verma-Naumoff)**, le plus fréquent, est caractérisé par un thorax très étroit associé à une polydactylie postaxiale parfois très rudimentaire et diverses malformations viscérales. Radiologiquement, le bassin est en trident et les métaphyses en « cornet de glace » (spicules latérales autour d'une extrémité métaphysaire arrondie).

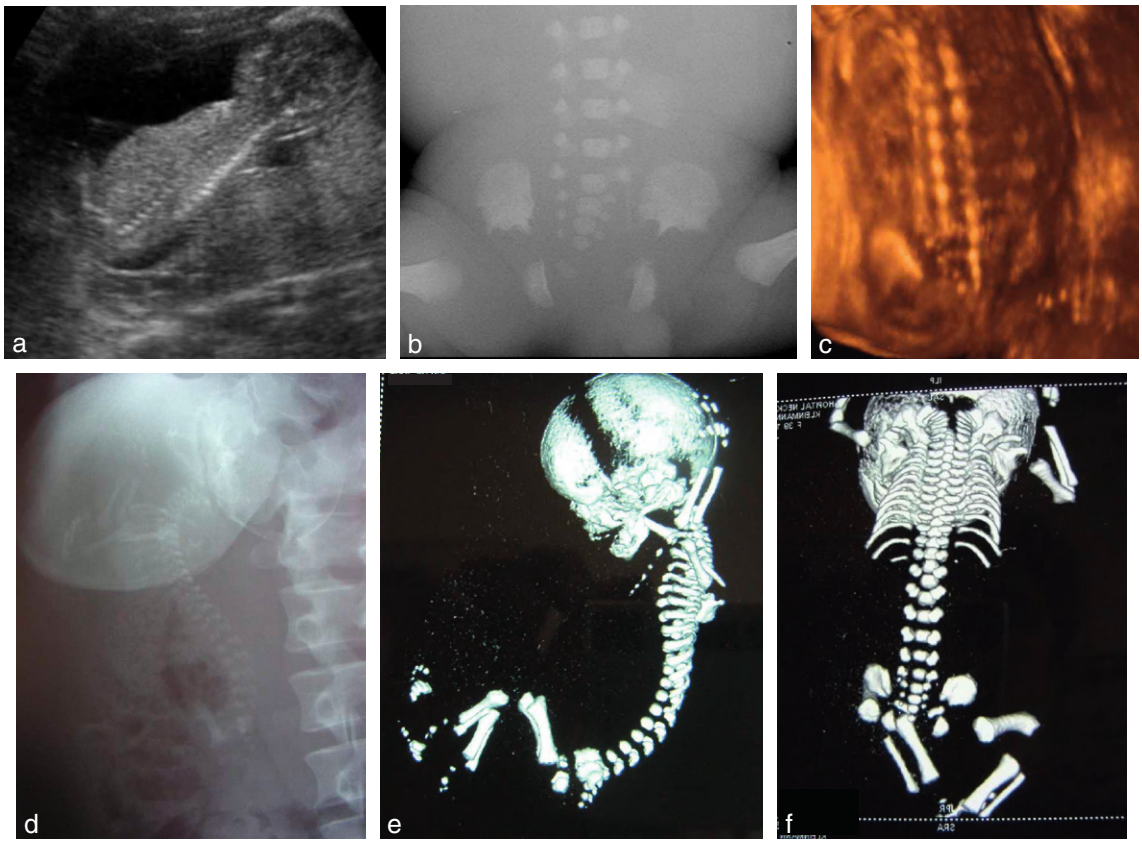


Fig. 22.3. – *Dysplasie spondylo-épiphysaire congénitale.*
a. et b. Noter le défaut d'ossification des vertèbres cervicales et des branches ischiopubiennes et l'aspect arrondi des vertèbres. **c.** Aspect arrondi des vertèbres sur le contenu utérin. **d. e. et f.** Mêmes caractéristiques visualisées sur le scanner 3D.

Le **type IV (Beemer)** est caractérisé par des malformations viscérales fréquentes et l'absence de polydactylie. Radiologiquement, l'aspect en trident du bassin est moins caractéristique et les métaphyses sont arrondies. Le péroné est court, les os de l'avant-bras souvent incurvés.

La **dystrophie de Jeune** est rare (1/100 000 environ). On y pensera *in utero* devant un thorax très étroit, une micromélie et parfois une incurvation des fémurs. Le spectre phénotypique est très large. Une hyperéchogénicité des reins est fréquente, témoin d'une atteinte kystique. Radiologiquement, les côtes sont horizontales à extrémités renflées sur le profil et l'aspect du bassin en trident permet le diagnostic.

L'implication de protéines ciliaires dans ce groupe de pathologies a été récemment démontrée par l'identification de mutations d'IFT80 et de DYNC2H1 (dystrophie thoracique et Verma-Naumoff) [21, 22].

Le **syndrome d'Ellis-van Creveld** est très rare et AR. Il est évoqué à l'échographie devant un thorax étroit, une polydactylie des mains et des pieds et, dans plus de 50 % des cas, une cardiopathie septale. Un hygroma du 1er trimestre est fréquent. Après la naissance, on note une micromélie, des doigts très courts, une dysplasie des ongles, des freins gingivaux et une hypertrophie irrégulière des gencives, des anomalies ectodermiques et de l'arbre urinaire. Radiologiquement, les côtes sont un peu courtes, les segments moyens courts avec des métaphyses globuleuses, les métacarpiens courts et parfois bifides et les phalanges distales filiformes. L'hétérogénéité génétique (mutations des gènes EVC1 ou 2 dans deux tiers des cas [23, 24]) ne permet pas un diagnostic moléculaire de routine.

Chondrodysplasies avec incurvation des membres

L'incurvation des os longs de découverte anténatale évoque plusieurs diagnostics, par ordre de fréquence : ostéogenèse imparfaite (voir plus loin), dysplasie campomélique et syndrome de Stüve-Wiedemann.

Dysplasie campomélique

Elle est rare mais sûrement sous-estimée. L'examen échographique l'évoquera devant l'association d'os longs incurvés et grêles, d'hypoplasie des clavicules et de déflexion de la tête. Le nouveau-né a une face plate, une fente palatine,

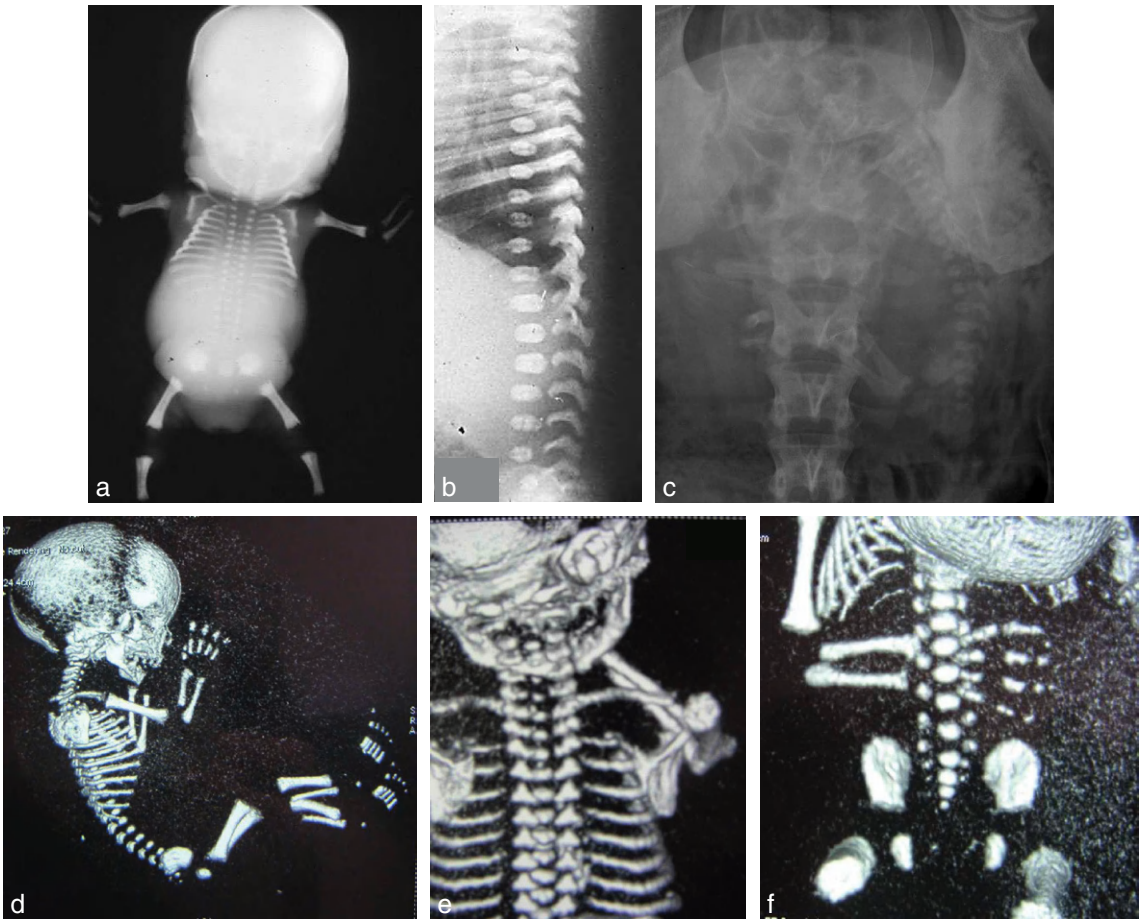


Fig. 22.4. – *Nanisme à côtes courtes.*
a. Étroitesse du thorax à l'échographie. **b. et c.** Aspect en trident du cotyle en radiographie et en échographie. **d.** Étroitesse thoracique au contenu utérin. **e. et f.** Étroitesse extrême du thorax, aspect en trident du cotyle et os longs courts.

un thorax étroit avec hypoplasie pulmonaire et, chez le garçon, un défaut de masculinisation. Radiologiquement, l'incurvation intéresse le tiers supérieur du fémur et le tiers inférieur du tibia. Les os longs sont grêles, le péroné hypoplasique ou absent, les omoplates hypoplasiques, les corps vertébraux cervicaux petits, les phalanges moyennes courtes, le bassin étroit avec agénésie des ailerons sacrés et absence d'ossification des branches ischiopubiennes. Le spectre clinique large va jusqu'aux formes sans incurvation osseuse (acampomélique) [25]. L'affection est liée à des mutations AD de SOX9 [26], le plus souvent *de novo* mais quelques cas de mosaïques germinales* ont été rapportés.

Syndrome de Stüve-Wiedemann

Très rare, il est suspecté à l'échographie sur une incurvation avec retard de croissance modéré, une camptodactylie ou des pieds bots. En postnatal, dysautonomie avec dysrégulation thermique et troubles respiratoires sont responsables de décès précoces. Radiologiquement, les os longs sont trapus et incurvés avec une métaphyse claire contrastant avec un épaississement de la zone concave de la diaphyse. Il est lié à des mutations AR de LIFR [27].

Autres chondrodysplasies

Elles peuvent se révéler par une incurvation des membres *in utero*. C'est le cas de la dysplasie métaphysaire de McKusick ou *cartilage hair hypoplasia* dans sa forme précoce, AR liée à des mutations de RMRP [28]. La taille est petite dès la naissance avec micromélie et extrémités courtes. Le diagnostic est radiologique (os trapus, fémurs incurvés, épiphyses volumineuses). L'anémie et le déficit immunitaire ou une maladie de Hirshsprung sont des complications à redouter.

Ostéochondrodysplasies avec transparence osseuse excessive

Ostéogenèse imparfaite

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est la cause la plus fréquente de dysplasie osseuse. Sa gravité est variable, allant

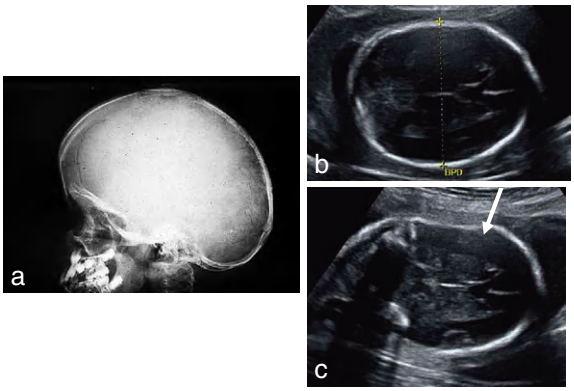


Fig. 22.5. – *Ostéogenèse imparfaite.*
a. Os wormiens. **b. et c.** Visualisation trop nette du cerveau, déformabilité du crane sous la sonde (cliché M.-C. Aubry).

de formes extrêmes repérées dès 2 mois de grossesse à des formes compatibles avec la vie, de diagnostic postnatal, voire à l'âge adulte [29]. Ne seront évoquées ici que les formes repérées *in utero*. Elles sont reconnues par l'échographie à des âges variables de la grossesse sur des déformations des membres, une insuffisance de croissance, des fractures et une déformabilité du crâne sous la sonde (fig. 22.5). Leur évolution est très variable et l'on peut en définir trois catégories :

- **formes létales (type II de la classification de Sillence).** La micromélie est sévère avec incurvation des membres, thorax étroit, large crâne et défaut d'ossification de la voûte. Radiologiquement, les os longs sont de transparence excessive, trapus, et déformés par de multiples cals. Les côtes ont un aspect en « bambou » responsable de décès dès la naissance ;
- **formes sévères (type III ou IIB de Sillence).** L'atteinte est moins sévère. Les côtes sont souvent fines. Radiologiquement, les os longs sont trapus et incurvés avec des cals ou des fractures récentes. Les os wormiens multiples donnent au crâne un aspect en « mosaïque ». L'évolution est, le plus souvent, compatible avec la vie, mais la croissance est très lente et les déformations squelettiques sont particulièrement sévères, un peu améliorées par le traitement par bisphosphonates ;
- **formes régressives.** Observées aussi à la naissance, elles se caractérisent cliniquement par des cuisses incurvées et courtes et un crâne mal minéralisé. Radiologiquement, les os n'ont pas d'aspect massif mais on note des déformations du fémur, secondaires à des fractures *in utero*. La croissance de ces enfants est plus favorable que dans les cas précédents.

Les formes sévères et létales sont généralement sporadiques, liées à des mutations AD *de novo* des gènes COL1A1 et 2 [30]. Les rares cas de récidive chez des germains sont le plus souvent liées à des mosaïques germinales* [31], dont la fréquence est estimée à environ 5 %. Cependant, récemment, plusieurs mutations AR de gènes codant des protéines nécessaires à la maturation du collagène (lysyl et prolyl hydroxylases) ont été identifiées dans des cas d'OI sévères, difficilement distinguables des OI liées aux mutations du collagène 1 [32].

Hypophosphatasie

L'hypophosphatasie, dont la fréquence est estimée à 1/100 000, est d'expressivité très variable [33]. Elle peut être décelée devant un fœtus hydropique dont les os longs sont courts, parfois angulés, et le crâne mal ossifié se déforme sous la sonde. Radiologiquement, soit les os sont complètement transparents, soit quelques pièces osseuses (une ou deux vertèbres, quelques os de la base du crâne, etc.) sont minéralisées sans systématisation. Parfois, les os longs sont très courts, angulés avec des spicules métaphysaires de part et d'autre d'encoches médianes. Dans les formes plus modérées, les images de cupules métaphysaires en calice peuvent n'apparaître qu'au cours du 3e trimestre. Les formes graves sont autosomiques récessives liées à des mutations homozygotes ou doubles hétérozygotes de TNALP [33].

Malformations congénitales des membres

Le développement des membres fait intervenir de très nombreuses voies de signalisation qui interagissent selon un schéma coordonné dans le temps et l'espace. Elles permettent la croissance proximodistale du bourgeon de membre, sa polarisation antéropostérieure (pré-postaxiale), dorsoventrale, et la modélisation de ses différents segments. De nombreux facteurs peuvent perturber ce développement et être responsables de malformations congénitales des membres, qu'il s'agisse d'anomalies génétiques, de facteurs environnementaux ou d'accidents hypoxiques notamment d'origine vasculaire.

Les MCM sont fréquentes (1,3–1,9 ‰ naissances ; 3,8 ‰ morts néonatales) [1, 2, 34, 35]. Elles peuvent être isolées mais sont, dans environ un tiers des cas, intégrées dans un syndrome malformatif plus ou moins complexe (MCA – *multiple congenital anomaly*). Leur DPN reste encore difficile et limité. La sensibilité de l'échographie a surtout été évaluée pour les anomalies réductionnelles des membres [36], peu d'études s'intéressant à l'ensemble des MCM [37, 38]. Elle varie de 5 à 35 %, et est meilleure pour les membres supérieurs et lorsque l'anomalie est associée au sein d'un MCA. Le bilan échographique complet en cas de diagnostic d'une MCM, évoqué plus haut, est capital. Il faut aussi souligner l'utilité de leur recherche attentive lors de tout examen échographique fœtal, car elles peuvent être le premier signe d'appel d'un syndrome polymalformatif [7]. Elles sont aussi caractérisées par une grande hétérogénéité clinique et étiologique et, lorsqu'elles ont un caractère familial, une grande variabilité d'expression. Selon l'anomalie identifiée et son caractère uni- ou bilatéral, le diagnostic évoqué et le pronostic qui en découle souvent peuvent être extrêmement variés. C'est pourquoi nous proposons d'évoquer successivement les principales

situations auxquelles sera confrontée l'équipe multidisciplinaire devant le diagnostic prénatal d'une MCM (anomalies déficitaires, structures surnuméraires et anomalies de séparation).

Anomalies déficitaires

Absence totale de membre (amélie)

Elle est rare ; sa prévalence est estimée à 0,15/10 000 [39]. Elle est le plus souvent accidentelle, liée à un accident de la blastogenèse, et parfois associée à d'autres malformations. Les cas familiaux sont exceptionnels [40]. Lors du DPN d'une amélie, le principal problème sera celui du pronostic fonctionnel, car en l'absence totale de structure de membre l'appareillage est quasi impossible. En revanche, les possibilités de réadaptation (utilisation des membres inférieurs) en cas d'amélie des membres supérieurs doivent être évoquées avec les parents. Néanmoins, cette malformation peut être considérée comme d'une particulière gravité si elle est bilatérale.

Anomalies déficitaires transversales

Leur prévalence est estimée entre 0,3 et 0,8 ‰ ; elles sont le plus souvent isolées et sporadiques.

Proximales et moyennes (hémimélie), elles représentent les plus fréquentes des MCM diagnostiquées en cours de grossesse (fig. 22.6). Elles atteignent le plus souvent les membres supérieurs au tiers moyen de l'avant-bras [6], sont en règle unilatérales, isolées et d'origine vasculaire. Leur pronostic est bon grâce à une prise en charge précoce par une équipe de médecine physique et réadaptation et l'utilisation de prothèses d'abord esthétiques puis myoélectriques. L'accueil du couple par cette équipe, l'aide psychologique et la rencontre éventuelle avec des enfants nés avec une malformation comparable permettent aux futurs parents de mieux se préparer à la naissance de cet enfant un peu différent mais dont les capacités seront celles de tout autre enfant.

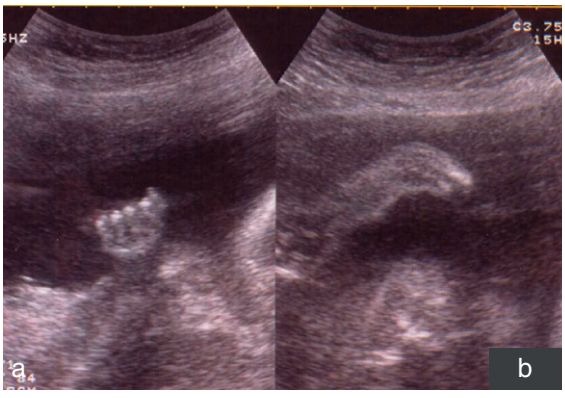


Fig. 22.6. – *Interruption transversale de membre.*
a. Au niveau de la main. **b.** Au niveau d'un avant-bras.

En cas d'anomalie déficitaire transverse distale, avec atteinte de plusieurs doigts, on se trouvera le plus souvent devant une maladie des brides amniotiques, qui peut atteindre un ou plusieurs membres. Son pronostic est en règle générale bon, mais il faudra s'attacher à visualiser les quatre membres. On fera ainsi le diagnostic différentiel avec la brachydactylie de type B, caractérisée par l'absence des phalanges distales (et parfois moyennes) des quatre extrémités, sans malformation associée. Celle-ci est liée le plus souvent à des mutations de ROR2 [41] transmises sur le mode AD.

Anomalies déficitaires longitudinales

Elles sont assez fréquemment intégrées au sein de syndromes malformatifs qu'il faudra savoir rechercher.

Le DPN d'une anomalie déficitaire pré-axiale des membres supérieurs (agénésie ou hypoplasie radiale) (fig. 22.7), dont la prévalence est estimée à 1/30 000 [42], est souvent fait par la mise en évidence d'une main « bote » radiale, associée à l'absence d'un ou plusieurs rayons radiaux de la main. Le problème du pronostic fonctionnel sera posé et devra être discuté par l'EMD, surtout en cas d'atteinte bilatérale. Par ailleurs, même en cas d'atteinte apparemment unilatérale, l'hémimélie préaxiale est souvent associée au sein de MCA (anomalie chromosomique, notamment trisomies 13 et 18, syndromes de Holt-Oram*, TAR*, Cornelia de Lange*, maladie de Fanconi*, association VACTERL*, embryofœtopathie au valproate*, etc.) [42]. Il faudra donc rechercher des antécédents familiaux, une consanguinité et une exposition au valproate, demander un caryotype, et rechercher à l'échographie une anomalie cardiaque, rénale, digestive ou rachidienne. Des investigations plus complexes

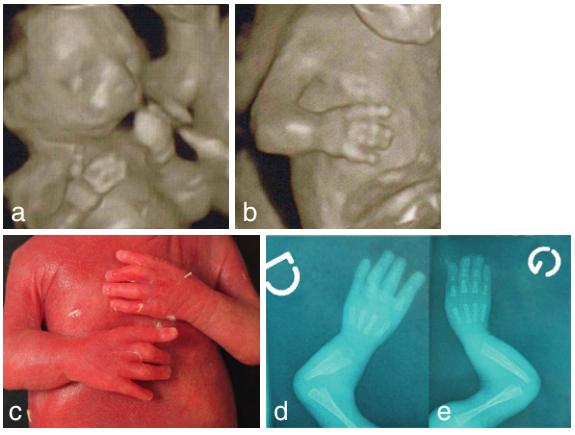


Fig. 22.7. – *Anomalie radiale dans le cadre d'un syndrome de Nager*.*
a. et b. Échographie 3D mettant en évidence une absence du 1er rayon des deux mains (associée à un microrétrognathisme). **c. et d.** Confirmation clinique et radiologique de l'absence des deux pouces, hypoplasie radiale bilatérale asymétrique.

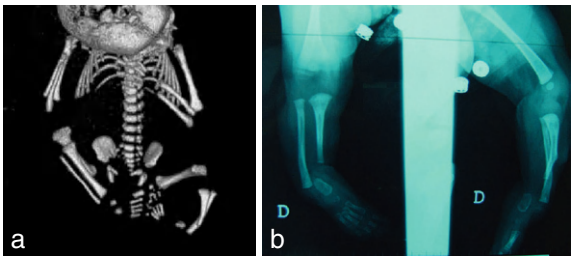


Fig. 22.8. – *Hypoplasie tibiale bilatérale.*
a. Reconstruction par scanner 3D, mettant en évidence l'hypoplasie tibiale bilatérale avec incurvation à gauche et absence d'un rayon du même côté. **b.** Radiographies postnatales confirmant les observations prénatales : hypoplasie tibiale bilatérale, plus marquée à gauche (incurvation tibiale et absence du 1er rayon).

(recherche de cassures chromosomiques, CGH-array, etc.) seront discutées au sein de l'EMD.

Les anomalies déficitaires pré-axiales des membres inférieurs (agénésie ou hypoplasie tibiales) sont plus rares (fig. 22.8). Isolées et même unilatérales, elles peuvent avoir un caractère génétique, le plus souvent AD, avec pénétrance incomplète et grande variabilité d'expression (imposant un interrogatoire et un examen clinique soigneux des parents) et/ou faire partie de MCA.

Les anomalies longitudinales post-axiales sont plus rares, que ce soit au niveau des membres supérieurs ou inférieurs, et le plus souvent associées à une absence des rayons post-axiaux des extrémités. Parmi les étiologies des hypo- ou aplasie cubitales, la délétion interstitielle 2q31 imposera la réalisation d'un caryotype, voire d'une CGH-array. Les hypoplasies de la fibula sont le plus souvent unilatérales et sporadiques [43]. En cas d'atteinte bilatérale, on écartera une dysplasie campomélique.

Les anomalies longitudinales méso-axiales (centrales) ou « mains, pieds fendus » (*split hand, split foot*), ou ectrodactylies, peuvent être vues dès l'échographie de la fin du 1er trimestre [8]. Elles sont rarement unilatérales et sporadiques. Mais, d'une part, même unilatérales, elles peuvent être liées à une anomalie chromosomique, d'autre part l'échographie prénatale ne pourra écarter une anomalie bilatérale très asymétrique ou une variabilité d'expression au niveau des quatre membres. Il s'agit le plus souvent d'un *split hand split foot syndrome* (AD ou récessif lié à l'X) dont l'incidence est égale à 1/20 000 [44, 45]), ou d'un syndrome plus complexe (EEC*, etc.). En cas de DPN d'une main ou d'un pied « fendu » (fig. 22.9), il faudra donc effectuer un examen échographique minutieux des quatre extrémités, de la face et du squelette, un interrogatoire et un examen soigneux des parents et demander un caryotype, voire une CGH-array. En l'absence d'anomalie associée, le bon pronostic fonctionnel devra être expliqué aux parents. La monodactylie est une forme clinique d'ectrodactylie et devra générer le même bilan.

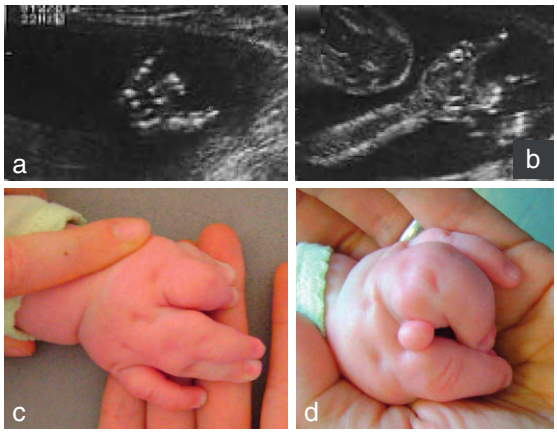


Fig. 22.9. – *Mains fendues.*
a. Image échographique de la main droite. **b.** De la main gauche. **c.** Aspect clinique néonatal de la main droite. **d.** De la main gauche.

Anomalies déficitaires transverses intercalaires

Elles peuvent atteindre le segment proximal, moyen, ou correspondre à une phocomélie. L'hypoplasie fémorale est la plus fréquente, souvent unilatérale (et alors accidentelle) avec un fémur court, incurvé et en varus ; elle peut aussi être liée à une anomalie chromosomique ou un syndrome plus complexe (embryofœtopathie diabétique, FFU*, etc.) et être alors bilatérale, souvent asymétrique. Le problème, en période prénatale, est celui du pronostic orthopédique, qui dépend de la sévérité de l'atteinte fémorale et du caractère uni- ou bilatéral de l'anomalie et devra être discuté au sein de l'équipe multidisciplinaire. Les a-/hypoplasies radiocubitale et tibiofibulaire doivent donc imposer un bilan malformatif complet. La phocomélie (absence ou hypoplasie majeure des segments proximal et moyen), d'abord décrite dans l'embryofœtopathie de la thalidomide [46–48], peut s'intégrer dans d'autres MCA (syndromes de Roberts*, Holt-Oram*, TAR*).

Structures surnuméraires

Nous ne détaillerons pas les duplications proximales (duplications distales du fémur ou de l'humérus, duplications tibiales) qui sont très exceptionnelles. En revanche les polydactylies sont fréquentes (4–8/10 000) et de DPN difficile [3]. En elles-mêmes, elles n'ont pas de caractère de gravité, mais peuvent constituer un signe d'appel de nombreux MCA.

Les **polydactylies post-axiales**, les plus fréquentes, notamment chez les sujets d'origine africaine, sont le plus souvent isolées et transmises selon le mode AD à pénétrance incomplète. Néanmoins, elles peuvent aussi être intégrées dans de nombreux MCA [49] (trisomie 13, syndrome de Smith-Lemli-Opitz*, etc.). Le DPN d'une polydactylie post-axiale doit donc inciter à la réalisation

d'une échographie minutieuse pouvant déboucher sur un éventuel complément de bilan après discussion au sein du CPDPN. Notamment, en cas de retard de croissance intra-utérin et/ou de notion d'augmentation de la clarté nucale en début de grossesse, on n'hésitera pas à doser le 7-déhydrocholestérol dans le liquide amniotique [50].

Les **polydactylies pré-axiales** sont plus rares et plus rarement isolées. Leur DPN doit déboucher sur un bilan complémentaire comportant au moins une échographie fœtale minutieuse avec échocardiographie et caryotype. Les diverses étiologies à envisager (syndrome de Holt-Oram* et apparentés) devront être discutées au sein de l'EMD.

Enfin, en cas de DPN (difficile) d'une **polydactylie méso-axiale**, il faudra réaliser un bilan échographique minutieux pour écarter un syndrome de Pallister-Hall*.

Anomalies de fusion/séparation

En dehors de la sirénomélie, le plus souvent secondaire à une embryofœtopathie diabétique, et dont le pronostic est sévère, le DPN des anomalies de séparation reste extrêmement difficile. Néanmoins, la découverte anténatale d'une syndactylie devra faire rechercher un syndrome polymalformatif et d'éventuelles explorations fœtales qui seront discutées au sein de l'EMD.

Conclusion

Le DPN des anomalies des membres et du squelette reste difficile malgré les progrès techniques. L'échographie du premier trimestre permet le plus souvent actuellement de dépister les anomalies réductionnelles de membres. Les anomalies de fusion/séparation comme la syndactylie restent néanmoins de diagnostic difficile. La mise en évidence d'une anomalie de membre doit amener l'échographiste non seulement à explorer l'ensemble des autres segments osseux mais aussi à pratiquer un examen minutieux du fœtus. L'anomalie des membres est parfois le signe d'appel d'un syndrome polymalformatif plus complexe. La diversité des affections concernées en termes de sévérité intrinsèque, d'association au sein de syndromes polymalformatifs et de possibilités de prise en charge, impose une prise en charge multidisciplinaire afin d'offrir au couple l'information la plus adaptée à la pathologie de son enfant et lui permettre, en cas d'anomalie isolée, de préparer au mieux sa naissance.

RÉFÉRENCES

[1] McGuirk CK, Westgate MN, Holmes LB. Limb deficiencies in newborn infants. Pediatrics 2001; 108 : E64.

[2] Serville F, Carles D, Frossard AM, et al. Systematic study of limb anomalies in a population of 35,600 consecutive newborn infants. J Genet Hum 1982; 30 (Suppl. 5) : 413–22.

[3] Gramellini D, Fieni S, Vadora E. Prenatal diagnosis of isolated limb defects : an updated review. Fetal Diagn Ther 2005; 20 : 96–101.

[4] Holmes LB. Teratogen-induced limb defects. Am J Med Genet 2002; 112 : 297–303.

[5] Bae DS, Barnewolt CE, Jennings RW. Prenatal diagnosis and treatment of congenital differences of the hand and upper limb. J Bone Joint Surg Am 2009; 91 (Suppl. 4) : 31–9.

[6] Potier A. Prenatal diagnosis of upper limb reduction deficiencies. Chir Main 2008; 27 (Suppl. 1) : S21–6.

[7] Rypens F, Dubois J, Garel L, et al. Obstetric US : watch the fetal hands. Radiographics 2006; 26 : 811–29; discussion : 830-1.

[8] Lapaire O, Schiesser M, Peukert R, et al. Split hand and foot malformation : ultrasound detection in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20 : 511–2.

[9] Maroteaux P, LeMerrer M. Les maladies osseuses de l'enfant. Paris : Flammarion Médecine-Sciences; 2002.

[10] Taybi H, Lachman R. Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias. St Louis : Mosby; 1990.

[11] Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders : 2006 revision. Am J Med Genet A 2007; 143 : 1–18.

[12] LeMerrer M. Pathologie osseuse, classification, éléments de diagnostic. In : Daffos F, Jacquemard F, editors. *Médecine périnatale : grossesses pathologiques pour raisons fœtales*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson; 2003; p. 281–9.

[13] Doray B, Favre R, Viville B, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. Ann Genet 2000; 43 : 163–9.

[14] Krakow D, Williams J, Poehl M, et al. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21 : 467–72.

[15] Schramm T, Gloning KP, Minderer S, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34 : 160–70.

[16] Ruano R, Benachi A, Martinovic J, et al. Can three-dimensional ultrasound be used for the assessment of the fetal lung volume in cases of congenital diaphragmatic hernia ? Fetal Diagn Ther 2004; 19 : 87–91.

[17] Bonaventure J, Rousseau F, Legeai-Mallet L, et al. Common mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) gene account for achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dwarfism. Am J Med Genet 1996; 63 : 148–54.

[18] Smits P, Bolton AD, Funari V, et al. Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the golgin GMAP-210. N Engl J Med 2010; 362 : 206–16.

RÉFÉRENCES

[19] Superti-Furga A, Hastbacka J, Wilcox WR, et al. Achondrogenesis type IB is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulphate transporter gene. Nat Genet 1996 ; 12 : 100–2.

[20] Spranger J, Winterpacht A, Zabel B. The type II collagenopathies : a spectrum of chondrodysplasias. Eur J Pediatr 1994 ; 153 : 56–65.

[21] Dagoneau N, Goulet M, Genevieve D, et al. DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III. Am J Hum Genet 2009 ; 84 : 706–11.

[22] Cavalcanti DP, Huber C, Le Quan Sang KH, et al. Mutation in IFT80 gene in a foetus with a phenotype of Verma-Naumoff provides molecular evidence for the Jeune-Verma-Naumoff dysplasia spectrum. J Med Genet 2009 ; e11.

[23] Ruiz-Perez VL, Ide SE, Strom TM, et al. Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodental dysostosis. Nat Genet 2000 ; 24 : 283–6.

[24] Ruiz-Perez VL, Tompson SW, Blair HJ, et al. Mutations in two nonhomologous genes in a head-to-head configuration cause Ellis-van Creveld syndrome. Am J Hum Genet 2003 ; 72 : 728–32.

[25] Offiah AC, Mansour S, McDowall S, et al. Surviving campomelic dysplasia has the radiological features of the previously reported ischio-pubic-patella syndrome. J Med Genet 2002 ; 39 : e50.

[26] Wagner T, Wirth J, Meyer J, et al. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. Cell 1994 ; 79 : 1111–20.

[27] Dagoneau N, Scheffer D, Huber C, et al. Null leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) mutations in Stuve-Wiedemann/Schwartz-Jampel type 2 syndrome. Am J Hum Genet 2004 ; 74 : 298–305.

[28] Ridanpaa M, van Eenennaam H, Pelin K, et al. Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. Cell 2001 ; 104 : 195–203.

[29] Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008 ; 22 : 85–100.

[30] Byers PH, Wallis GA, Willing MC. Osteogenesis imperfecta : translation of mutation to phenotype. J Med Genet 1991 ; 28 : 433–42.

[31] Cohen-Solal L, Bonaventure J, Maroteaux P. Dominant mutations in familial lethal and severe osteogenesis imperfecta. Hum Genet 1991 ; 87 : 297–301.

[32] Cabral WA, Chang W, Barnes AM, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. Nat Genet 2007 ; 39 : 359–65.

[33] Mornet E. Hypophosphatasia. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008 ; 22 : 113–27.

[34] Froster-Iskenius UG, Baird PA. Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. Teratology 1989 ; 39 : 127–35.

[35] Froster UG, Baird PA. Congenital defects of the limbs in stillbirths : data from a population-based study. Am J Med Genet 1993 ; 46 : 479–82.

[36] Stoll C, Wiesel A, Queisser-Luft A, et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of limb reduction deficiencies. EUROSCAN Study Group. Prenat Diagn 2000 ; 20 : 811–8.

[37] Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 446–54.

[38] Holder-Espinasse M, Devisme L, Thomas D, et al. Pre- and postnatal diagnosis of limb anomalies : a series of 107 cases. Am J Med Genet A 2004 ; 124A : 417–22.

[39] Martinez-Frias ML, Bermejo E, Aparicio P, et al. Amelia : analysis of its epidemiological and clinical characteristics. Am J Med Genet 1997 ; 73 : 189–93.

[40] Niemann S, Zhao C, Pascu F, et al. Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. Am J Hum Genet 2004 ; 74 : 558–63.

[41] Oldridge M, Fortuna AM, Maringa M, et al. Dominant mutations in ROR2, encoding an orphan receptor tyrosine kinase, cause brachydactyly type B. Nat Genet 2000 ; 24 : 275–8.

[42] Kennelly MM, Moran P. A clinical algorithm of prenatal diagnosis of radial ray defects with two and three dimensional ultrasound. Prenat Diagn 2007 ; 27 : 730–7.

[43] Monteagudo A, Dong R, Timor-Tritsch IE. Fetal fibular hemimelia : case report and review of the literature. J Ultrasound Med 2006 ; 25 : 533–7.

[44] Stoll C, Calzolari E, Cornel M, et al. A study on limb reduction defects in six European regions. Ann Genet 1996 ; 39 : 99–104.

[45] Elliott AM, Reed MH, Chudley AE, et al. Clinical and epidemiological findings in patients with central ray deficiency : split hand foot malformation (SHFM) in Manitoba, Canada. Am J Med Genet A 2006 ; 140 : 1428–39.

[46] Taussig HB. Phocomelia and thalidomide. Am J Obstet Gynecol 1962 ; 84 : 979.

[47] Vargesson N. Thalidomide-induced limb defects : resolving a 50-year-old puzzle. Bioessays 2009 ; 31 : 1327–36.

[48] Aubertin E. The thalidomide tragedies. J Med Bord 1962 ; 139 : 1001–13.

[49] Biesecker LG. Polydactyly : how many disorders and how many genes ? Am J Med Genet 2002 ; 112 : 279–83.

[50] Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, et al. Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome : a retrospective survey of 30 cases. Am J Med Genet A 2004 ; 124A : 423–6.

CHAPITRE

23

Maladies héréditaires du métabolisme

M. Barth, D. Bonneau

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont causées par des mutations dans des gènes codant le plus souvent pour des enzymes, mais également pour des transporteurs membranaires ou pour la synthèse d'un cofacteur enzymatique. Leur physiopathologie s'explique soit par la toxicité de substrats accumulés en amont des blocs enzymatiques, soit par la carence de produits en aval de ces blocs. Durant la grossesse, l'expression des MHM dépend des interactions maternofœtales au travers des échanges placentaires. Dans ce chapitre, nous distinguerons les malformations fœtales rencontrées lorsque la mère est atteinte d'une MHM, les premières manifestations prénatales d'un déficit enzymatique fœtal, les possibilités de traitement en prénatal et les conséquences maternelles d'une maladie héréditaire du métabolisme fœtal [1].

Maladies métaboliques maternelles pathogènes pour le fœtus

Intoxication du fœtus par un produit accumulé par la mère

L'exemple le plus connu de ce type de pathologie est l'*embryopathie phénylcétonurique*. La *phénylcétonurie* est une pathologie dans laquelle l'accumulation de phénylalanine est responsable de retard mental. Son dépistage néonatal, obligatoire en France depuis 1972, conduit à la mise en place précoce d'un régime hypoprotidique strict jusqu'à l'adolescence, permettant un développement psychomoteur normal. La survenue de malformations et de retard mental chez les enfants nés des mères phénylcétonuriques non traitées au cours de la grossesse a été constatée et est due à la toxicité sur l'embryon et le fœtus de l'hyperphénylalanininémie maternelle. Les signes d'appel principaux en prénatal sont la microcéphalie (73 %), le retard de croissance intra-utérin (RCIU) (40 %) et une cardiopathie congénitale. D'autres malformations peuvent être associées : hémivertèbres, fusions costales, atrésie de l'œsophage, hypoplasie pulmonaire, duplicité rénale, dysgénésie du corps calleux. L'apparition de ces anomalies dépend du taux de phénylalanine maternelle, de la durée d'exposition du fœtus et de la qualité de son suivi nutritionnel (absence de carence associée) [2, 3]. La reprise d'un régime hypoprotidique strict avant la conception et durant toute la grossesse permet de prévenir la survenue du retard mental et des malformations viscérales. Le taux de phénylalanine à atteindre en préconceptionnel doit être inférieur à 5 mg/dl ou 300 µmol/l. Cependant, un RCIU, dont la cause serait carentielle, peut survenir malgré des taux de phénylalanine maternelle contrôlés durant la grossesse.

Des tableaux similaires de RCIU et microcéphalie avec retard mental ont également été décrits chez les enfants nés de *mères excrétant de l'acide 3-méthylglutaconique* sans que le mécanisme exact de cette excrétion soit connu [4].

Il est donc licite de réaliser un dosage de la phénylalanine et une chromatographie des acides organiques maternels dans le bilan d'une microcéphalie découverte en prénatal, en particulier si le niveau intellectuel de la mère est bas.

L'*homocystinurie* est une affection entraînant des accidents thrombo-emboliques, des complications oculaires de type ectopie cristallinienne, des complications osseuses (scoliose, ostéopénie, macroskélie) et neurologiques (retard mental, troubles psychiatriques, paraparésie). Des complications obstétricales ont été rapportées chez les femmes non traitées : prématurité, avortements spontanés et RCIU [5]. Plusieurs publications ont rapporté des grossesses normales lorsque les taux d'homocystéine étaient bien contrôlés soit par une supplémentation en vitamine B6 pour les formes B6-sensibles, soit par la mise en place d'un régime hypoprotidique.

Pour les *autres amino-acidopathies* (tyrosinémie, leucinose, histidinémie, hyperlysinémie, acidurie organique, cystinose, etc.), plusieurs cas de grossesses sans complication ont été rapportés [6].

Développement embryonnaire perturbé par la carence en un produit essentiel

La situation la plus classique est celle des *anomalies de fermeture du tube neural* (AFTN) *par carence en acide folique*. Bien que cette anomalie du développement embryonnaire soit multifactorielle, une augmentation de son incidence a été constatée chez les mères porteuses du polymorphisme C677T du gène MTHFR impliqué dans le métabolisme des folates. Les mécanismes exacts de cette dysembryogenèse sont encore mal connus (hyperhomocystéinémie ? carence en méthionine ?) mais la mise en place d'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique permet de réduire de 40 à 80 % les risques de survenue d'AFTN [7].

Une seconde cause d'AFTN est la *carence en vitamine B12* qui multiplie par trois les risques de survenue de cette malformation [8]. Le métabolisme de la vitamine B12 et celui des folates sont intriqués puisqu'ils agissent tous les deux au niveau de la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Une carence en vitamine B12 est donc également responsable d'hyperhomocystéinémie et d'hypométhioninémie. La vitamine B12 régule également l'entrée intracellulaire des folates. Une supplémentation conjointe en vitamine B12 et acide folique est discutée dans les programmes de prévention des AFTN.

La *carence en riboflavine* chez la mère peut être responsable d'un déficit secondaire multiple des acyl-CoA deshydrogénases fœtales. Ce déficit peut entraîner une stéatose hépatique gravidique et une défaillance multiviscérale chez l'enfant à la naissance. Un supplément en riboflavine durant la grossesse permet de prévenir ces complications.

Manifestations prénatales d'un déficit enzymatique fœtal

La possibilité d'un diagnostic enzymatique et/ou moléculaire des maladies métaboliques permet le dépistage précoce dans la fratrie des sujets atteints et le diagnostic prénatal. Cependant, ce dernier n'est possible que si le diagnostic a été posé avec certitude chez le cas index de la famille. En l'absence d'antécédent familial, l'enjeu est de pouvoir évoquer une MHM chez le fœtus et de confirmer le diagnostic par une technique spécifique et rapide.

Différentes analyses métaboliques possibles chez le fœtus

La première catégorie d'analyses concerne les *substances pouvant s'accumuler en amont des blocs enzymatiques*. Il est possible de réaliser dans le surnageant du liquide amniotique, des chromatographies des acides aminés ou organiques, des dosages des dérivés du cholestérol, des polyols, des acides gras à très longues chaînes, des oligosaccharides et des mucopolysaccharides. L'interprétation des résultats doit être prudente et tenir compte du terme de la grossesse ; en effet, le produit doit pouvoir être physiologiquement excrété (volume urinaire suffisant, activité enzymatique présente) et avoir eu le temps de s'accumuler. Des cellules de surcharge peuvent également être recherchées dans le liquide amniotique, le placenta ou le sang fœtal [9].

La deuxième catégorie d'analyses fœtales est celle de l'*étude directe des activités enzymatiques* à partir de villosités choriales ou d'amniocytes. Ces analyses peuvent être orientées soit par les signes échographiques, soit par l'étude des produits accumulés. Pour poser un diagnostic de certitude, il est cependant indispensable de connaître l'activité physiologique des enzymes concernées au terme du prélèvement chez les fœtus sains et les fœtus hétérozygotes. En effet, il existe des possibilités de faux négatif si l'enzyme n'est physiologiquement pas active au terme où est réalisée l'analyse.

La dernière catégorie d'analyses concerne la *recherche directe de mutations dans les gènes* impliqués dans les MHM. En pratique, ces analyses ne sont possibles que : (*i*) lorsque les mutations causales ont été identifiées au préalable chez les cas index ou (*ii*) pour les maladies pour lesquelles les gènes en cause présentent une mutation prédominante. En dehors de ces deux cas, la recherche directe de mutations est trop longue et incompatible avec les délais du diagnostic prénatal.

Tableaux cliniques évocateurs d'une maladie héréditaire du métabolisme chez le fœtus

Anasarque non immunologique

Plusieurs groupes de maladies métaboliques peuvent être responsables d'anasarque (tableau 23.1). La recherche de signes associés tels qu'une dysplasie métaphysaire, une polydactylie ou un oligoamnios peuvent orienter vers une étiologie plus précise.

- Dans les **maladies lysosomales**, les mécanismes de l'anasarque sont multiples : compression veineuse porte secondaire à l'hépatosplénomégalie, anémie, hypoprotidémie et insuffisance cardiaque secondaire à la cardiopathie hypertrophique. L'augmentation de la clarté nucale ou la visibilité anormale de l'espace cœlomique à l'échographie de 12 SA peuvent être des signes d'appel précoces mais non spécifiques. L'évolution se fait ensuite vers l'apparition d'une ascite associée à une hépatosplénomégalie puis d'une anasarque. L'association d'une anasarque avec pieds bots ou luxation de hanche oriente vers une cause lysosomale. Des éléments dysmorphiques peuvent également être présents : proptosis, ouverture permanente de la bouche, narines antéversées, micrognathie, hypoplasie de l'étage moyen de la face. Parmi les maladies lysosomales, celles concernant le *métabolisme de l'acide sialique* (sialidose, galactosialidose et surcharge en acide sialique libre) représentent 43 % des pathologies lysosomales s'exprimant *in utero* [10]. La présence d'une cardiomégalie est caractéristique de ce groupe de maladies. La présence d'un oligoamnios est plutôt en faveur d'une *sialidose* alors que celle d'épiphyses ponctuées oriente plutôt vers une *surcharge en acide sialique libre*. Dans d'autres pathologies lysosomales, comme la *mucolipidose de type 1*, l'atteinte osseuse est au premier plan avec un RCIU et des fémurs courts et arqués. Dans la *mucopolysaccharidosede type 7*, la croissance fœtale est au contraire accélérée. La *maladie de Niemann-PickC* est particulière en ce qu'elle n'évolue que rarement jusqu'au stade de l'anasarque mais se manifeste, en général, par une volumineuse ascite avec splénomégalie.
- Les **pathologies de la synthèse du cholestérol** peuvent être évoquées devant l'association d'une anasarque avec une polydactylie et une atteinte osseuse. La

TABLEAU 23-1

Maladies héréditaires du métabolisme responsable d'anasarque.

	Anasarque	*Anasarque avec oligoamnios*
Pathologies lysosomales	Galactosialidose, surcharge en acide sialique libre Mucopolysaccharidose 1, 4, 7 Mucolipidose type 1 Farber Wolman Déficit multiple en sulfatase Niemann-Pick A et C Gaucher	Sialidose Gangliosidose de type 1
Pathologie du métabolisme du cholestérol	Dysplasie HEM	Smith-Lemli-Opitz
Autres	Glycogénose 4 Déficits en glucose-6-phosphatase, en pyruvate kinase Déficit en glucose-phosphate isomérase Déficit du cycle de Krebs Maladie de Pearson Déficit en 3-hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase	CDG 1a Déficit en transaldolase

dysplasie HEM (*Hydrops-Ectopic calcification-Moth eaten skelatal dysplasia*) se présente avec d'importantes anomalies osseuses : micromélie, aspect « mité » des os et foyers de calcifications ectopiques. Le gène responsable de cette maladie code pour le récepteur de la lamine B possédant un domaine 3-bêtahydroxystérol-14-réductase, ce qui explique l'accumulation de cholesta-8,14-dien-3-beta-ol [11].

- Parmi les **maladies de surcharge en glycogène**, la maladie d'Andersen ou *glycogénose de type 4* peut aussi se manifester en période prénatale par l'association d'une anasarque avec arthrogrypose et, éventuellement, de calcifications hépatiques [12].
- Les **anémies d'origine métabolique**, comme celle causées par les *déficits en glucose-6-phosphatase, en pyruvate kinase et en transaldolase*, et les *anomalies mitochondriales du syndrome de Pearson*, peuvent également entraîner une anasarque. Le déficit en transaldolase peut, de plus, être responsable d'un tableau polymalformatif avec fibrose hépatique, cardiomégalie, RCIU, dysmorphie, cutis laxa, hypertrichose et oligoamnios. L'étude des polyols dans le liquide amniotique permet d'en faire le diagnostic mais n'est réalisée que s'il existe des antécédents familiaux [13].
- Enfin, des anasarques, souvent associées à des cardiomyopathies, ont été rapportées chez des fœtus porteurs d'*anomalies de la glycosylation des protéines de type 1a* (CDG1a) par déficit en phosphomannomutase. Cette maladie peut être évoquée si l'anasarque s'associe à des éléments dysmorphiques (micrognathie, hypertélorisme, oreilles bas implantées), à une hypoplasie pontocérébelleuse, une arthrogrypose, un hypogénitalisme, un oligoamnios et, éventuellement, à la présence d'œdèmes chez la mère. Le diagnostic prénatal de cette maladie peut être fait par la recherche des mutations causales identifiées chez le cas index ou par l'étude de l'activité enzymatique fœtale en la comparant, là encore, avec celle du cas index. Une autre approche diagnostique consistant à analyser la glycosylation des protéines sur le sang fœtal n'a été rapportée qu'une seule fois [14, 15].

Malformations cérébrales

- L'association d'anomalies de la gyration et de la myélinisation est principalement retrouvée dans le *syndrome de Zellweger* dû à une anomalie de la biogenèse des peroxysomes. Le premier signe de cette maladie est souvent la découverte d'une ventriculomégalie pouvant être associée à une dysgénésie du corps calleux. L'IRM fœtale montre par la suite des anomalies de la gyration (pachygyrie, polymicrogyrie) prédominant dans les régions frontales et périsylviennes, une leucodystrophie et des kystes sous-épendymaires. L'association à une hépatomégalie et des kystes rénaux est fortement évocatrice de ce syndrome. Dans le *déficit en pyruvate déshydrogénase*, les anomalies varient d'une agénésie du corps calleux isolée à l'association d'une simplification gyrale avec kystes corticaux, cérébelleux et des noyaux gris chez un fœtus microcéphale. Un tableau similaire chez un fœtus macrocéphale fera plutôt évoquer un *déficit en pyruvate carboxylase*. Enfin, l'association de kystes périventriculaires avec des anomalies de gyration a aussi été décrite dans le *déficit en glutamate déshydrogénase* dans lequel on trouve également une micromélie.
- L'association de malformations cérébrales corticales et de kystes rénaux doit également faire évoquer les diagnostics d'*acidurie glutarique de type 2* (ou déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases) et de *carnitine palmitoyl transférases de type 2* (CPT2). Il s'agit de deux pathologies de la bêta-oxydation des acides gras entraînant des complications néonatales graves à type d'hypoglycémie, de troubles du rythme cardiaque, d'insuffisance

hépatocellulaire et de rhabdomyolyse. Dans l'acidurie glutarique de type 2, ces signes s'associent à une hépatomégalie et des anomalies cérébrales (pachygyrie, agénésie vermienne et dysplasie du corps calleux) avec une macrocéphalie contrastant avec le RCIU. Dans le déficit en CPT2, les kystes rénaux sont plutôt associés à une cardiopathie dilatée et les anomalies cérébrales sont des kystes et des calcifications [16].

- L'hypoplasie pontocérébelleuse fait évoquer, parmi les causes métaboliques, les *anomalies de O- et N-glycosylation des protéines* (CDG syndrome) et les cytopathies mitochondriales. Les anomalies de la O-glycosylation des protéines sont responsables de dystrophies musculaires dont le type le plus sévère est le *syndrome de Walker-Warburg*. Dans ce syndrome, les signes d'appel échographiques sont l'hypoplasie pontocérebelleuse, la lissencéphalie, l'hydrocéphalie (qui peut être très précoce), l'encéphalocèle occipital (inconstant) et les anomalies oculaires.
- L'agénésie du corps calleux, souvent associée à une ventriculomégalie, fait partie des signes retrouvés dans le *déficit en pyruvate déshydrogénase*, l'*hyperglycinémie sans cétose* et le *déficit en fumarase*.

Séquence akinésie-arthrogrypose-hypoplasie pulmonaire

Comme dans les maladies neuromusculaires, cette association est le témoin d'une hypomotilité fœtale et se voit dans les formes prénatales des glycogénoses de type 4 et 7 mais également dans certaines cytopathies mitochondriales [17].

Retard de croissance intra-utérin

Le RCIU peut être la conséquence d'une pathologie énergétique (déficit en pyruvate déshydrogénase, en fumarase, en CPT2, acidurie glutarique et cytopathies mitochondriales), d'une maladie d'intoxication (phénylcétonurie maternelle) ou d'une pathologie du métabolisme du cholestérol (syndrome de Smith-Lemli-Opitz, acidurie mévalonique).

Le *syndrome de Smith-Lemli-Opitz* est caractérisé par la triade : RCIU, hypogénitalisme et anomalies des extrémités (polydactylies/syndactylies). La présence d'anasarque avec oligoamnios, de malformations cardiaques (canal atrio-ventriculaire, communication interventriculaire, coarctation de l'aorte, etc.) et rénales (hypoplasie rénale, dilatation pyélocalicielle) a aussi été rapportée. Le diagnostic prénatal est possible par l'étude des dérivés de synthèse du cholestérol dans le liquide amniotique [18]. Dans l'acidurie mévalonique, le retard de croissance est associé à une ascite avec hyperéchogénicité des anses intestinales et une agénésie du ductus venosus [19].

Chondrodysplasie ponctuée

Certaines chondrodysplasies ponctuées ont une origine métabolique. La présence d'une cataracte oriente plutôt vers une cause peroxysomale (chondrodysplasie ponctuée rhyzomélique), alors que l'association avec une polydactylie est plus en faveur d'une pathologie du métabolisme du cholestérol (lathostérolose, chondrodysplasie ponctuée dominante liée à l'X, syndrome CHILD, dysplasie HEM). La recherche d'autres signes tels qu'une anasarque ou une anomalie de fermeture du tube neural permet de suspecter respectivement une dysplasie HEM et une lathostérolose. L'étude des dérivés du cholestérol dans le liquide amniotique permet un diagnostic précis [20].

Cardiomyopathie

Les MHM peuvent altérer la contractilité cardiaque par plusieurs mécanismes : l'infiltration du myocarde dans une pathologie de surcharge (glycogénose, mucopolysaccharidose, galactosialidose, surcharge en acide sialique), un défaut de synthèse énergétique (cytopathie mitochondriale, déficit en CPT2, déficit en enzyme trifonctionnelle) ou un mécanisme d'intoxication (acidurie méthylmalonique, phénylcétonurie maternelle) [2, 21].

Côlon hyperéchogène

La *cystinurie* peut être responsable d'une hyperéchogénicité du côlon au cours du 3e trimestre de la grossesse. Cette maladie est responsable de lithiases rénales dont la survenue est prévenue par la mise en place d'un traitement de 6 semaines. Le diagnostic de confirmation est porté sur le nouveau-né par la réalisation d'une chromatographie d'acides aminés urinaires [22].

Manifestations maternelles d'une pathologie métabolique fœtale

Lorsque le fœtus est atteint d'une MHM, les substrats présents en amont du bloc enzymatique peuvent s'accumuler dans le liquide amniotique ou passer la barrière placentaire et être ensuite dégradés grâce à l'activité enzymatique maternelle. Dans les *anomalies de la bêta-oxydation des acides gras*, plusieurs cas de stéatose gravidique aiguë et de HELLP syndrome (hémolyse, élévation des transaminases et thrombopénie) ont été rapportés lorsque les fœtus étaient atteints de déficit en 3-hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase [23]. L'hypothèse d'une hépatotoxicité maternelle des dérivés 3-hydroxy-acylcarnitines a été évoquée. Compte tenu des possibilités de traitement chez les enfants, il est important de dépister ce déficit chez les nouveau-nés des mères présentant ce type de complications par la réalisation d'un profil des acylcarnitines [23]. Les mêmes complications maternelles ont été rapportées dans des cas de déficit en chaînes moyennes des acyl-CoA déshydrogénases (MCAD), en carnitine palmitoyl transférase de type 1 et des cytopathies mitochondriales.

RÉFÉRENCES

[1] Brown GK. Metabolic disorders of embryogenesis. J Inherit Metab Dis 1994 ; 17 : 448–58.

[2] Teissier R, de Parscau L. Les enfants de mères phénylcétonuriques : le défi de la deuxième génération. Arch Pédiatr 2008 ; 15 : 766–8.

[3] Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria : an international study. Mol Genet Metab 2000 ; 71 : 223–39.

[4] de Koning TJ, Duran M, Dorland L, et al. Maternal 3-methylglutaconic aciduria associated with abnormalities in offspring. Lancet 1996 ; 348 : 887–8.

[5] Burke G, Robinson K, Resum H, et al. Intrauterine growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels. N Eng J Med 1992 ; 326 : 69–70.

[6] Walter JH. Inborn errors of metabolism and pregnancy. J Inherit Metab Dis 2000 ; 23 : 229–36.

[7] Van der Put N, Van straaten H, Trijbels F, Blom H. Folate, homocysteine and neural tube defects : an overview. Exp Biol Med 2001 ; 226 : 243–70.

[8] Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. Pediatrics 2009 ; 123 : 917–23.

[9] Kooper AJ, Janssens PM, de Groot AN, et al. Lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis pregnancies. Clin Chim Acta 2006 ; 371 : 176–82.

[10] Froissart R, Cheillan D, Bouvier R, et al. Clinical, morphological, and molecular aspects of sialic acid storage disease manifesting in utero. J Med Genet 2005 ; 42 : 829–36.

[11] Konstantinidou A, Karadimas C, Waterham HR, et al. Pathologic, radiographic and molecular findings in three fetuses diagnosed with HEM/Greenberg skeletal dysplasia. Prenat Diagn 2008 ; 28 : 309–12.

[12] Alegria A, Martins E, Dias M, et al. Glycogen storage disease type IV presenting as hydrops fetalis. JIMD 1999 ; 22 : 30–2.

[13] Wamelink MM, Struys EA, Valayannopoulos V, et al. Retrospective detection of transaldolase deficiency in amniotic fluid : implications for prenatal diagnosis. Prenat Diagn 2008 ; 28 : 460–2.

[14] Edwards M, McKenzie F, O'callaghan S, et al. Prenatal diagnosis of congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia) by cordocentesis and transferrin isoelectric focussing of serum of a 27-week fetus with non-immune hydrops. Prenat Diagn 2006 ; 26 : 985–8.

[15] Matthijs G, Schollen E, Van Schaftingen E. The prenatal diagnosis of congenital disorders of glycosylation (CDG). Prenat Diagn 2004 ; 24 : 114–6.

[16] Distelmaier F, Vogel M, Spiekerkötter U, et al. Cystic renal dysplasia as a leading sign of inherited metabolic disease. Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 2119–24.

[17] Moerman P, Lammens M, Fryns JP, et al. Fetal akinesia sequence caused by glycogenosis type VII. Genet Counsel 1995 ; 6 : 15–20.

[18] Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, et al. Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome : a retrospective survey of 30 cases. Am J Med Genet 2004 ; 124A : 423–6.

[19] Schwarzer V, Haas D, Hoffmann GF, et al. Abnormal prenatal ultrasound findings in mevalonic aciduria. Prenat Diagn 2008 ; 28 : 257–8.

[20] Porter FD. Human malformation syndromes due to inborn errors of cholesterol synthesis. Curr Opin Pediatr 2003 ; 15 : 607–13.

[21] De Bie I, Nizard SD, Mitchell GA. Fetal dilated cardiomyopathy : an unsuspected presentation of methylmalonic aciduria and hyperhomocystinuria, cblC type. Prenat Diagn 2009 ; 29 : 266–70.

[22] Benoist JF, Imbard A, Dreux S, et al. Antenatal biochemical expression of cystinuria and relation to fetal hyperechogenic colon. Clin Chem 2007 ; 53 : 149–50.

[23] Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. Mol Genet Metab 2000 ; 71 : 182–9.

CHAPITRE

24 Le retard de croissance intra-utérin

P.-E. Bouet, F. Boussion, L. Sentilhes, P. Gillard

Définition et incidence

La définition la plus couramment utilisée décrit le retard de croissance intra-utérin (RCIU) comme un poids fœtal estimé inférieur au 10e percentile pour le terme et pour le sexe [1]. Il peut être modéré si le fœtus se situe entre le 3e et le 10e percentile ou sévère s'il est inférieur au 3e percentile.

Cette définition est controversée car elle ne fait pas la distinction entre les fœtus constitutionnellement petits, les fœtus petits à croissance restreinte et les fœtus de taille normale à croissance restreinte.

Une croissance fœtale normale reflète l'interaction de la croissance potentielle fœtale génétiquement prédéterminée ainsi que sa régulation par le bien-être fœtal, placentaire et maternel. Chaque fœtus possède un potentiel de croissance déterminé. On définit alors le RCIU comme *une entité pathologique correspondant à une croissance fœtale sous-optimale*, la dynamique de croissance s'étant anormalement écartée de celle qui était génétiquement programmée [2]. L'estimation du poids fœtal est inférieure au poids attendu ; on parle alors d'une restriction de croissance (*intra-uterine growth restriction* ou IUGR).

La notion de fœtus de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PPAG, ou ce que les Anglo-Saxons nomment le *small-for-gestational-age fetuses* – SGA) est utilisée pour décrire les fœtus dont le poids de naissance est inférieur au 10e percentile, mais répondant au programme de croissance préétabli génétiquement.

Environ 70 % des fœtus dont le poids est estimé inférieur au 10e percentile sont constitutionnellement petits, ceci étant lié à des facteurs comme le sexe (féminin), l'origine ethnique maternelle, la parité ou l'indice de masse corporelle. Il n'y a pas dans ce cas d'augmentation du risque de morbidité et de mortalité périnatale [3].

L'hypotrophie est la conséquence du RCIU ; il en est le symptôme. Elle désigne les nouveau-nés de petit poids de naissance inférieur au 10e percentile d'une courbe référence pour le terme considéré. Il faut distinguer les poids de naissance inférieurs à la norme pour un âge gestationnel donné, d'origine physiologique (enfant constitutionnellement petit) ou pathologique (RCIU) [4].

Il est habituel d'opposer deux types de RCIU :

- le *RCIU symétrique* ou *global* (20 à 30 % des RCIU) touche à la fois le diamètre biparietal, le périmètre abdominal et la longueur fémorale. Il débute souvent précocement et est lié à des facteurs héréditaires, des malformations congénitales, des anomalies chromosomiques ou des infections fœtales ;
- le *RCIU asymétrique* ou *segmentaire* (70 à 80 % des RCIU) se révèle plus tardivement, au cours du 3e trimestre, et est classiquement lié à une insuffisance placentaire. Il traduit une redistribution circulatoire fœtale privilégiant les territoires nobles (cerveau, cœur, placenta).

L'incidence du RCIU varie d'une population à une autre. En France, les résultats du réseau sentinelle Audipog en 2005 retrouvaient un taux de 2,8 % de RCIU diagnostiqués *in utero*. Le pourcentage d'enfants hypotrophes à la naissance (seuil pris : poids fœtal inférieur au 5e percentile selon les courbes Audipog) est d'environ 4,5 % et est relativement stable depuis 2001 [5].

Le RCIU constitue une pathologie relativement fréquente et arrive à la troisième place des causes de mortalité périnatale après la prématurité et les malformations [6].

La *mortalité périnatale* est multipliée par six en présence d'un RCIU sévère et par deux en présence d'un RCIU modéré [7]. La mortalité augmente avec et en fonction de la sévérité du RCIU, s'élevant brusquement quand le poids de naissance est inférieur au 5e percentile [7] (fig. 24.1).

La sévérité du RCIU, le degré de la prématurité, l'existence éventuelle de malformations congénitales ou d'anomalies cardiorespiratoires contribuent à augmenter le risque de mortalité néonatale de ces fœtus.

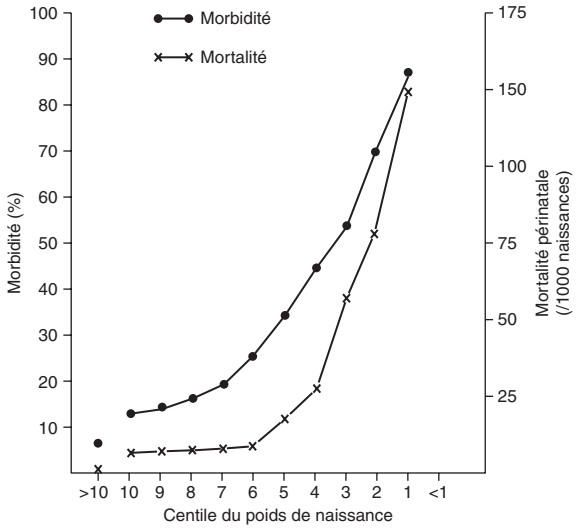


Fig. 24.1. – *Mortalité et morbidité étudiée chez 1 560 retards de croissance en fonction de la sévérité du retard de croissance (d'après Manning FA. Intrauterine growth retardation. In : Fetal medicine : principals and practice. Norwalk, Appleton & Lange, 1995 : 312).*

La *morbidité néonatale* est plus importante chez les hypotrophes, particulièrement parmi ceux nés prématurément. Les prématurités spontanées et induites sont plus fréquentes dans les grossesses compliquées d'un RCIU. Lackman et al. [7] retrouvaient un taux de prématurité variant de 21 à 38 % pour les RCIU inférieurs au 3e percentile, dont 75 % de prématurité induite. Il retrouvait aussi des taux majorés d'hémorragie ventriculaire (grade 3 ou 4) et de détresse respiratoire du nouveau-né dans les 24 premières heures en cas de RCIU [7].

La morbidité à court terme des hypotrophes inclut une thermorégulation perturbée, des hypoglycémies, une hyperviscosité et une fonction immunitaire diminuée [8].

Par ailleurs, parmi les RCIU sévères nés après 37 semaines d'aménorrhée (SA), il est observé un taux majoré d'Apgar inférieur à 3 à 5 minutes, de pH de l'artère ombilicale inférieur à 7, d'intubation en salle de naissance, de sepsis et d'arrêts cardiaques dans les 24 premières heures suivant la naissance [8].

Il existe aussi de multiples conséquences à long terme du RCIU, incluant une diminution des scores évaluant la fonction cognitive exécutive (réflexibilité, mémoire visuelle, coordination motrice visuelle) [9] ainsi qu'une augmentation du risque de paralysie cérébrale (*cerebral palsy*) avant l'âge de 4 ans (multiplié par 4–5) [10].

Enfin, des effets délétères à l'âge adulte ont été suggérés (hypothèse de Barker) ; les fœtus ayant présenté un RCIU étaient plus enclins à développer une HTA, un diabète et une dyslipidémie à l'âge adulte, et ce quelle que soit la cause du RCIU [11].

Étiologies

Le RCIU peut être d'origine maternelle (40 %), placentaire (5 %) ou fœtale (25 %). Environ 30 % des RCIU sont idiopathiques et la physiopathologie de ces RCIU reste encore mal connue. Les principales étiologies sont résumées dans le tableau 24.1.

Une enquête étiologique, notamment la recherche de facteurs de risque, doit être réalisée par un interrogatoire complet devant toute découverte de RCIU.

Facteurs maternels [12]

- Les *causes vasculaires* représentent le tiers des RCIU. Elles comprennent notamment l'hypertension chronique, les néphropathies chroniques, le diabète avec vasculopathies, les pathologies dysimmunitaires, les thrombophilies congénitales et la pré-éclampsie.
- *Facteurs nutritionnels :* des apports caloriques diminués, la faible prise de poids pendant la grossesse (les grandes famines), un indice de masse corporelle maternel inférieur à 20.
- Une *hypoxémie maternelle chronique* due à une insuffisance respiratoire sévère, une cardiopathie cyanogène, une anémie sévère ou un asthme sévère. Les hémoglobinopathies (thalassémie, drépanocytose) peuvent entraîner des thromboses de l'espace intervilleux.
- Les *toxiques* seraient à l'origine d'environ 5 % des RCIU. Le tabac, l'alcool et les drogues illicites peuvent entraîner un retard de croissance par un effet cytotoxique direct ou par un effet indirect lié à une nutrition inadéquate et au mode de vie de ses consommateurs.
- Les médicaments comme la warfarine, les anticonvulsivants, les agents antinéoplasiques et les antagonistes de l'acide folique peuvent entraîner des RCIU associés à un syndrome dysmorphique spécifique.
- La consommation de caféine pourrait avoir un effet sur la croissance fœtale (en cas de consommation >200 mg/j).
- *Exposition à des rayonnements* (à visée thérapeutique et non diagnostique) : une radiothérapie pelvienne antérieure à la grossesse peut entraîner des modifications de la vascularisation pelvienne et alors diminuer la perfusion fœtoplacentaire.

TABLEAU 24-1

Principales étiologies des retards de croissance intra-utérin.

Facteurs maternels (40 %)	*Facteurs placentaires (5 %)*	*Facteurs fœtaux (25 %)*	*Idiopathiques (30 %)*
1. Vasculaires : – pathologie maternelle (HTA, néphropathie, diabète, LED, SAPL, etc.) – pré-éclampsie 2. Nutritionnels 3. Hypoxémie maternelle chronique 4. Hémoglobinopathies 5. Toxiques : tabac, alcool, drogues 6. Médicaments 7. Malformation utérine 8. Caractéristiques maternelles : âge (< 20 ans, > 35 ans), taille (< 1,50 m), primiparité, statut socio-économique, antécédents de RCIU et de pré-éclampsie 9. Procréation médicalement assistée	Hypoplasie placentaire primitive Chorioangiome Thrombose intervilleuse Hématome rétroplacentaire Placentite Insertion vélamenteuse Placenta circumvallata Anomalies funiculaires Anomalies chromosomiques confinées au placenta	Anomalies chromosomiques (voir tableau 24.2) Malformations congénitales sans anomalies chromosomiques Grossesses multiples Infections (rubéole, toxoplasmose, etc.)	

- *Procréation médicalement assistée :* on retrouve une prévalence plus élevée de petit poids de naissance chez les singletons conçus à l'aide de techniques de procréation médicalement assistée.
- Les *malformations utérines* (hypoplasie utérine, utérus cloisonné, utérus DES, etc.) peuvent altérer la perfusion utéroplacentaire et entraîner un RCIU.
- *Caractéristiques maternelles :* l'âge maternel (> 40 ans ou <20 ans), un court intervalle entre deux grossesses (pouvant être lié à un déficit en acide folique), un stress maternel chronique (augmentation de la production de *corticotropin releasing hormone* qui entraînerait un risque de RCIU et de prématurité), une petite taille maternelle (<1,50 m), la parité (risque augmenté chez les nullipares), le statut socio-économique, les antécédents de RCIU lors des grossesses antérieures (risque de récidive de 29 %), le faible poids de naissance maternel (si la mère était hypotrophe à sa naissance, le risque relatif qu'elle ait un enfant hypotrophe est multiplié par 4,7).

Facteurs placentaires [6]

Ils comprennent les anomalies de volume (hypoplasie placentaire primitive), les chorioangiomes, les anomalies de maturité placentaire, les accidents vasculaires (thrombose intervilleuse ou infarctus placentaire supérieur à 30 % de la surface placentaire), les hématomes rétroplacentaires, les placentites ou villites (dus à une infection ou à une maladie immunologique), les anomalies d'insertion placentaire, les anomalies d'implantation des membranes (placenta circumvallata), les anomalies funiculaires (insertion marginale, vélamenteuse, artère ombilicale unique, doubles veines ombilicales, nœud au cordon), les anomalies chromosomiques confinées au placenta (mosaïques placentaires).

Facteurs fœtaux [13]

- Les *anomalies génétiques* entraînent souvent un *ralentissement précoce* de la croissance. Elles représentent environ 4 à 7 % des RCIU. Elles sont résumées dans le tableau 24.2.
- Les *malformations congénitales* sans anomalies chromosomiques, l'existence d'une malformation majeure ou d'un syndrome polymalformatif peuvent entraîner un RCIU mais représentent seulement 1 à 2 % de tous les RCIU identifiables.
- Les *grossesses multiples* sont à l'origine d'environ 3 % des RCIU dans les pays industrialisés. La croissance des jumeaux est similaire à celle des singletons jusqu'au 3e trimestre, puis ralentit.
- Les anomalies placentaires et funiculaires potentiellement associées à une hypoperfusion (insertion vélamenteuse du cordon, par exemple) sont aussi plus fréquentes dans les grossesses multiples.
- Les *infections* se développant précocement durant la grossesse sont à haut risque pour la croissance fœtale. Elles représentent 5 % de l'ensemble des RCIU.
- Les virus et parasites (rubéole, toxoplasmose, cytomégalovirus, varicelle-zona, paludisme, syphilis, herpès, parvovirus B19, VIH) peuvent ralentir la croissance fœtale par différents mécanismes (mort cellulaire, insuffisance vasculaire). Bien que rare, le cytomégalovirus est l'étiologie virale la plus fréquente des RCIU dans les pays développés.
- L'implication des infections bactériennes comme étiologie de RCIU est moins évidente même s'il a été rapporté des cas de RCIU lors d'infections maternelles à *Listeria*, tuberculose, *Chlamydiae* et mycoplasme.

Diagnostic

Diagnostic clinique

Avant de retenir le diagnostic de RCIU, il est primordial de déterminer le début de la grossesse (date des dernières règles et surtout une mesure de la longueur craniocaudale lors de l'échographie du 1er trimestre).

TABLEAU 24-2

Liste partielle des anomalies génétiques associées à un retard de croissance intra-utérin (d'après Gross SJ. Clin Obstet Gynecol 1997; 40 : 730).

Trisomie 21 (syndrome de Down)	Trisomie 18 (syndrome d'Edwards)	Trisomie 13 (syndrome de Patau)
Trisomie 9q mosaïque	Syndrome de Wolf-Hirschhorn (délétion partielle 4q)	Syndrome du cri du chat (délétion partielle 5q)
Syndrome de Turner (45,XO)	Triploïdie	Syndrome de Cornelia de Lange
Syndrome de Brachmann-de Lange	Nanisme MULIBREY	Syndrome de Rubinstein-Taybi (délétion 16p13.3)
Syndrome de Russell-Silver	Syndrome de Dubowitz	Syndrome de Seckel
Syndrome de Bloom	Syndrome de Johanson-Blizzard	Syndrome de Fanconi
Syndrome de Roberts	Syndrome de De Sanctis-Cacchione	Ostéochondrodysplasies

L'*anamnèse* doit être la plus exhaustive possible afin de rechercher les facteurs de risque et les étiologies éventuelles à l'origine du RCIU.

Elle doit reprendre les caractéristiques maternelles : âge, poids, taille, poids de naissance, environnement socioprofessionnel, consommation de toxiques (tabac, alcool, drogues) ou de médicaments.

Les antécédents doivent être détaillés :

- familiaux (pré-éclampsie, thrombophilie, maladie génétique, Distilbène®) ;
- médicaux (HTA, diabète, cardiopathies, néphropathies, asthme, hémoglobinopathies, maladie auto-immune) ;
- obstétricaux (fausses couches spontanées à répétition, RCIU, malformations, accouchement prématuré, mort fœtale *in utero*, anomalies chromosomiques).

Concernant le déroulement de la grossesse, la notion d'un épisode infectieux, l'existence d'un hCG supérieur ou égal à 2 MoM (entre 14 et 20 SA) [14] (population à risque de pré-éclampsie) lors du test biologique de dépistage de la trisomie 21, des signes fonctionnels d'HTA ou encore l'existence de mouvements actifs fœtaux doivent être recherchés.

La mesure de la tension artérielle et du poids et la recherche d'œdèmes doivent être réalisées.

La *mesure de la hauteur utérine* (HU) est une méthode simple, peu coûteuse et très répandue pour dépister un RCIU. La suspicion de RCIU survient lorsque cette mesure est inférieure à la mesure attendue pour l'âge gestationnel.

Plusieurs méthodes de calcul sont utilisées ; il existe notamment celle où la mesure doit être d'une différence de moins de 3 cm par rapport à l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhée ; par exemple, à 32 SA la mesure de la HU doit être supérieure ou égale à 29 cm [15].

L'efficacité de la mesure de la HU dans le dépistage du RCIU est controversée ; une revue systématique de la littérature concluait qu'il n'y avait pas assez de preuve médicale pour conclure à l'utilité de cette technique en période anténatale [16]. Sa sensibilité varie de 28 à 86 % [15, 17, 18].

Globalement, pour les hypotrophies modérées et sévères, la sensibilité de la mesure est, selon les différents auteurs, de 50 %.

Cette méthode de diagnostic paraît plus sensible lorsque les mesures au cours de la grossesse sont réalisées tous les mois par le même clinicien. L'idéal serait d'utiliser un ruban pour chaque patiente en utilisant le côté non marqué du ruban et en traçant un trait sur le ruban pour refléter la croissance fœtale propre à chaque fœtus [19]. L'obésité maternelle, le volume vésical et la parité peuvent affecter la sensibilité [20].

Le *palper abdominal* n'est pas un bon examen clinique pour diagnostiquer un RCIU ; sa sensibilité varie dans les différentes séries entre 30 et 50 % [21].

Diagnostic échographique

Une échographie doit être réalisée pour confirmer ou infirmer le diagnostic de RCIU à chaque fois que celui-ci est suspecté devant des facteurs de risque ou à l'examen clinique. Plusieurs paramètres échographiques sont utilisés pour diagnostiquer un RCIU.

La croissance fœtale sera évaluée par des échographies répétées, espacées de 15 jours et réalisées idéalement par le même échographiste.

À chaque examen, les biométries seront mesurées et reportées sur les courbes de croissance afin de dépister un arrêt ou un ralentissement de la croissance fœtale. Des courbes de croissance de référence (courbe de Leroy-Lefort [22], courbe du Collège français d'échographie fœtale, etc.) sont utilisées pour diagnostiquer un RCIU.

Circonférence abdominale

La circonférence abdominale (CA) est un bon indicateur biométrique du RCIU. La mesure de la CA prédit un PPAG avec une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et négative respectivement de 61, 95, 86, et 83 %. La mesure de la CA est plus prédictive du RCIU que le périmètre crânien ou le diamètre biparietal [23].

Estimation du poids fœtal

L'estimation du poids fœtal est devenue l'un des outils les plus couramment utilisés pour identifier un RCIU. Plusieurs courbes existent et sont sensiblement différentes en fonction de la population étudiée.

En 1975, Campbell et Wilkin [24] publièrent les premiers une équation permettant d'estimer le poids fœtal en se fondant sur les mesures de la CA et du périmètre crânien. D'autres équations (formule d'Hadlock) ont été publiées par la suite en utilisant plus de deux mesures biométriques [25] (par exemple, le diamètre biparietal ou BIP, la CA, le périmètre crânien ou PC, le diamètre abdominal transverse ou DAT, la circonférence thoracique, la longueur fémorale ou LF, le diamètre fronto-occipital) pour améliorer la précision de l'échographie.

Les équations incorporant la CA, le BIP et la LF semblent être les plus précises [26].

En général, l'estimation du poids fœtal évalue avec ± 10 % de précision le poids de naissance attendu à l'âge gestationnel où est réalisée l'échographie [26].

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative de l'estimation de poids fœtal pour le dépistage du RCIU est respectivement de 90, 85, 80 et 90 %. La sensibilité est généralement plus élevée pour les RCIU sévères [27–29].

Courbes de croissance personnalisées

Les courbes de croissance personnalisées (customisées) prennent en compte les multiples variables qui affectent le poids fœtal afin de déterminer avec une plus grande précision la croissance fœtale en fonction des caractéristiques individuelles maternelles (la parité, l'origine ethnique, l'âge, le poids et la taille) et fœtales (le sexe) [30]. Ainsi une courbe personnalisée de la croissance fœtale

peut alors être créée et l'estimation du poids fœtal y être reportée tout au long de la grossesse.

Le poids fœtal optimal pour un fœtus spécifique est donc plus fondé sur son potentiel individuel de croissance que sur celui d'une population donnée.

Des logiciels gratuits permettent de calculer ces courbes de croissance customisées et peuvent être téléchargés sur les sites www.gestation.net ou www.audipog.net.

La courbe de croissance personnalisée peut être introduite dans le dossier médical ; un exemple de courbe est reporté sur la figure 24.2. Chaque estimation du poids fœtal réalisée durant la surveillance échographique d'un RCIU y sera alors reportée.

Plusieurs études ont comparé l'utilisation de ces courbes à celles basées sur une population donnée dans la prédiction d'un PPAG et d'une morbidité périnatale.

Ces études ont généralement conclu que l'utilisation de courbes customisées augmente l'identification de fœtus à risque de mortalité et de morbidité périnatale [31, 32].

Cette constatation peut être liée à une meilleure identification des fœtus constitutionnellement petits grâce à l'ajustement des caractéristiques maternelles et à l'utilisation d'une croissance intra-utérine standard par rapport à des courbes de poids de naissance standard fondées sur les poids de naissance d'enfants nés à ces termes.

Or, les fœtus nés prématurément tendent à avoir des poids de naissance plus bas que les fœtus restant *in utero* pour le même âge gestationnel. En utilisant une courbe de croissance intra-utérine, on augmente l'identification des RCIU pour des termes précoces.

Proportions fœtales

Les proportions fœtales ont également été évaluées pour le diagnostic des RCIU. Du fait de leur faible sensibilité et valeur prédictive positive (VPP), ces paramètres ne sont plus aujourd'hui utilisés.

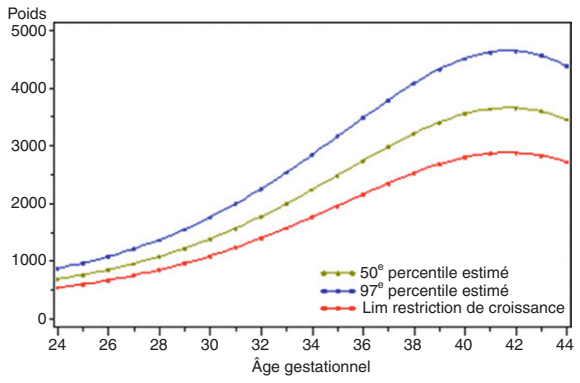


Fig. 24.2. – *Courbe de croissance customisée ; estimation de la croissance fœtale fondée sur le calcul de l'estimation du poids fœtal au cours de la grossesse en fonction des caractéristiques maternelles et fœtales (l'exemple pris est celui d'une patiente de 30 ans, mesurant 1,65 m, dont le poids habituel est de 60 kg, deuxième pare et dont le fœtus est de sexe masculin) (d'après audipog.net).*

Le *rapport PC/CA* a été proposé pour évaluer les fœtus ayant un RCIU asymétrique [33]. Il décroît alors de façon linéaire durant la grossesse et devient anormal lorsqu'il est supérieur à 2 DS (déviations standard) pour un âge gestationnel. Il est plus utile dans le dépistage des RCIU liés à une insuffisance placentaire (souvent asymétriques) que dans les RCIU liés à d'autres étiologies (souvent symétriques). Cependant, tous les fœtus ayant un rapport PC/CA élevé n'ont pas obligatoirement un RCIU. Par exemple, une macrocéphalie pourrait aussi être associée à un rapport anormal.

Un rapport LF/CA supérieur à 23,5 a une sensibilité de 56 à 64 % et une spécificité de 74 à 90 % dans l'identification d'un RCIU asymétrique [34, 35]. Ce rapport est indépendant de l'âge gestationnel chez les fœtus à croissance normale dans la seconde moitié de la grossesse. Cependant, un rapport anormal ne peut diagnostiquer avec exactitude un RCIU symétrique. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative d'un rapport anormal pour des RCIU d'origines diverses sont respectivement de 30, 91, 14 et 96 % [35, 36].

Index pondéral

Les pédiatres utilisent souvent l'index pondéral (IP) pour définir un RCIU [IP = poids (g) × 100/taille (cm)]. Un IP fœtal a été proposé. Il est basé échographiquement sur l'estimation du poids fœtal et la mesure de la LF. Une étude a reporté une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive positive de l'IP fœtal de respectivement 77, 82 et 36 % pour le diagnostic de RCIU ; cependant, il existait une corrélation assez pauvre entre l'IP fœtal et l'IP néonatal [37].

Diamètre transverse cérébelleux

La croissance du diamètre transverse cérébelleux (DTC) n'est pas affectée dans le RCIU, dès lors le DTC peut être utilisé comme un indicateur indépendant de l'âge gestationnel. Le rapport DTC/CA est constant durant la grossesse, et un rapport DTC/CA supérieur à 2 DS est prédictif d'un RCIU asymétrique [38].

L'apport du rapport DTC/CA dans le dépistage des RCIU reste controversé à la vue du manque de données existant sur le sujet.

Oligoamnios

Il est une conséquence du RCIU. Le mécanisme évoqué est une production fœtale d'urine diminuée dû à une redistribution de la circulation fœtale aux organes vitaux (cerveau, cœur) aux dépens d'organes comme le rein.

Il est difficile d'évaluer avec exactitude un oligoamnios, qui peut fréquemment survenir lors d'autres complications de la grossesse. De plus, une proportion significative (environ 15 à 80 %) des fœtus ayant un RCIU n'a pas d'oligoamnios.

L'oligoamnios n'est donc pas un bon paramètre de dépistage des RCIU. Cependant, s'il est présent et s'il

n'existe pas de rupture des membranes, d'anomalies congénitales urogénitales ou de dépassement de terme, le RCIU en est alors l'étiologie la plus fréquente [39].

En général, les grossesses ayant les oligoamnios les plus sévères ont un taux plus élevé de mortalité périnatale, d'anomalies congénitales (spécialement du tractus urinaire) et de RCIU [40]. Un oligoamnios est toujours anormal, quel que soit l'âge gestationnel. Lorsqu'il est découvert sur une grossesse dont l'âge gestationnel est inconnu, il faut évoquer un RCIU et la possibilité que les biométries sous-estiment l'âge gestationnel (si la rupture des membranes et les anomalies urogénitales ont été éliminées).

Doppler

Les Doppler représentent une technique non invasive couramment utilisée dans l'évaluation hémodynamique maternelle et fœtale. Une perfusion placentaire adéquate côté maternel comme fœtal est nécessaire à une croissance fœtale normale. Le RCIU est associé à une diminution des flux et à une onde Doppler anormale dans les vaisseaux maternels et fœtaux.

L'évaluation des flux Doppler dans la surveillance des RCIU permet de décider d'un terme d'intervention approprié et ainsi de réduire la mortalité périnatale des grossesses compliquées de RCIU.

- Le Doppler de l'*artère utérine* (fig. 24.3 et 24.4) a une valeur diagnostique limitée dans la prédiction du RCIU et n'est pas utilisé comme outil de dépistage. L'invasion trophoblastique dans les vaisseaux utérins survient lors de la première moitié de la grossesse, et entraîne une dilatation des artères spiralées et une perfusion utérine multipliée alors de dix à douze fois. Un défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées entraîne une augmentation des résistances vasculaires et une perfusion placentaire diminuée [41].
- Les études sur le Doppler de l'*artère ombilicale* ont montré qu'il n'était pas efficace pour dépister et diagnostiquer un RCIU [42]. La sensibilité du ratio systolique/diastolique (S/D) de l'artère ombilicale était plus faible que celle de l'estimation du poids fœtal (55 *vs* 76 %) ; cependant, le Doppler avait une plus grande spécificité (92 *vs* 80 %) et une valeur prédictive plus élevée (73 *vs* 58 %). Les deux techniques utilisées ensemble améliorent la valeur prédictive positive du RCIU à 77 %, avec une valeur prédictive négative à 93 % [43].
- Le Doppler des *artères cérébrales* n'est pas utile au diagnostic de RCIU mais il peut être utilisé pour confirmer le diagnostic et évaluer le RCIU. Au cours d'un développement fœtal normal, le cerveau est un territoire de faible impédance vasculaire. Un RCIU asymétrique est probablement causé par une redistribution de la circulation fœtale au cerveau fœtal au détriment d'organes comme le foie ou les reins. Cela est constaté par une élévation des vitesses diastoliques et un ratio S/D diminué dans les artères cérébrales des fœtus atteints de RCIU [44].
- Les *Doppler veineux* n'ont pas d'intérêt dans le diagnostic de RCIU. Ils sont utilisés dans la surveillance du bien-être fœtal ; l'utilisation de ces Doppler semble améliorer significativement la prédiction de mortalité *in utero* et d'acidémie comparativement à l'étude isolée du Doppler ombilical.

Les Doppler sont donc utilisés dans l'évaluation et la prise en charge des grossesses suspectées de RCIU. Différencier les fœtus atteints de RCIU et qui sont à risque de complications périnatales des fœtus constitutionnellement petits est un challenge perpétuel en obstétrique. C'est dans cette circonstance que l'étude des Doppler prend tout son intérêt puisqu'ils permettent de distinguer ces deux groupes, de guider la prise en charge (par exemple, surveillance intensive, corticothérapie, extraction fœtale) et ainsi de réduire la mortalité périnatale (voir plus loin).

Échographie 3D

L'échographie 3D apparaît, par ailleurs, comme un outil diagnostique possiblement utile dans le dépistage du RCIU car elle apporte des informations plus précises

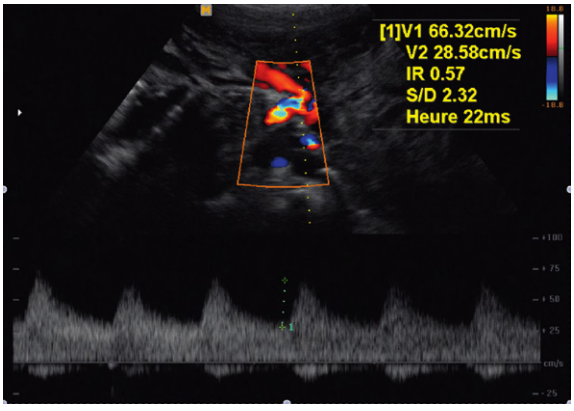


Fig. 24.3. – *Doppler des artères utérines. Enregistrement d'un spectre normal.*

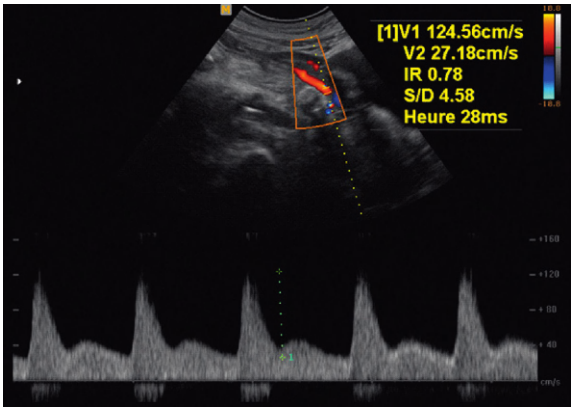


Fig. 24.4. – *Doppler des artères utérines. Enregistrement d'un spectre anormal avec encoche protodiastolique (ou* notch*).*

concernant les anomalies structurales, le volume des organes, l'estimation du poids fœtal et l'oligoamnios, par rapport aux techniques bidimensionnelles [45]. Cependant, des études contrôlées et avec des effectifs plus larges sont nécessaires pour confirmer ces données.

Bilan biologique et échographique du RCIU

Après avoir vérifié la datation exacte de la grossesse et reporté les biométries fœtales sur une courbe de croissance (et l'estimation du poids fœtal sur une courbe customisée) pour confirmer le diagnostic de RCIU, il est nécessaire de pratiquer une échographie de référence.

Celle-ci réalisera une *étude morphologique complète* à la recherche d'anomalies associées, de signes en faveur d'une infection congénitale, d'une aneuploïdie, ainsi que l'étude du placenta et des Doppler (voir plus loin).

Un *bilan infectieux maternel*, surtout en cas de RCIU harmonieux et précoce, comprenant les sérologies cytomégalovirus, parvovirus B19, rubéole, toxoplasmose, syphilis, herpès, varicelle, virus d'Epstein-Barr et entérovirus, sera pratiqué.

L'*amniocentèse* est à proposer après avis auprès du CPDPN (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal) et en cas de RCIU symétrique, précoce, sans signes vasculaires (Doppler normaux). On fera, outre le caryotype fœtal (avec recherche de délétion 4p-), un bilan infectieux du liquide amniotique en cas de contexte évocateur.

Un *bilan biologique d'étiologie vasculaire* sera demandé en présence d'un RCIU asymétrique tardif ou d'un RCIU précoce et sévère avec une hémodynamique pathologique (anomalies Doppler) (numération-formule sanguine, plaquettes, transaminases, créatinine, haptoglobine, LDH, uricémie, TP, TCA, fibrinogène, PDF, protéinurie des 24 heures).

En présence d'un RCIU d'origine vasculaire, un bilan immunologique (recherche d'un lupus érythémateux disséminé ou d'un syndrome des anticorps antiphospholipides) peut également être réalisé, mais ne doit pas être systématique et relève d'un avis spécialisé.

Le bilan de thrombophilie n'est pas indiqué dans la recherche étiologique d'un RCIU d'origine vasculaire [46].

Évaluation et prise en charge

La prise en charge du RCIU est complexe ; les étiologies sont nombreuses et d'origines variées, et le diagnostic entre un fœtus petit pour son terme et un vrai RCIU peut parfois être délicat. Nous avons vu qu'il était important de disposer de courbes de croissance personnalisées et qu'une recherche étiologique la plus complète possible devait être réalisée (aneuploïdie, malformation congénitale, bilan infectieux, etc.).

Le rôle de l'obstétricien va donc être de dépister l'apparition du RCIU, de le confirmer, de déterminer sa cause et sa sévérité, d'informer et conseiller les parents et d'établir une surveillance qui lui permettra, en accord avec les pédiatres, de décider du moment et de la voie d'accouchement.

Les modalités diagnostiques et la recherche des étiologies et facteurs de risques ont déjà été détaillées au début de ce chapitre.

Nous nous préoccuperons ici des moyens de surveillance et des éléments qui permettent de décider du moment optimal de la naissance. Il va de soi que nous ne parlons que du vrai RCIU, le fœtus petit constitutionnellement ne nécessitant pas cette prise en charge.

Surveillance anténatale du RCIU

Lorsque le diagnostic de RCIU est confirmé et que les anomalies fœtales intrinsèques ont été exclues, la pathologie vasculaire placentaire demeure la cause la plus probable.

Différents moyens de surveillance sont à notre disposition ; l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, les flux Doppler à plusieurs niveaux (ombilical, artère cérébrale moyenne, ductus venosus, veine ombilicale et désormais isthme aortique), l'échographie avec la biométrie, l'évaluation de la quantité de liquide et le profil biophysique.

Enregistrement du rythme cardiaque fœtal

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF) est un contrôle indirect du bien-être fœtal. C'est le moyen de surveillance le plus utilisé malgré le peu de preuves de son utilité dans la surveillance des grossesses à haut risque [47].

Il possède néanmoins une bonne valeur prédictive négative surtout si on utilise les analyses informatisées du rythme cardiaque fœtal (RCF). Anceschi et al. [48], à partir de RCIU inclus entre 24 et 36 SA, ont pu préciser qu'une variabilité à court terme inférieure à 4,5 millisecondes aurait une spécificité de 70 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 100 % dans la prédiction d'un pH inférieur à 7,00.

Évaluation Doppler

La vélocimétrie Doppler est de première importance dans la surveillance des suspicions de RCIU. Son utilisation réduirait la mortalité périnatale et éviterait des extractions fœtales prématurées.

Une revue de la Cochrane, comparant onze études avec ou sans utilisation du Doppler, a montré une tendance dans la réduction de la mortalité périnatale de 29 % (OR : 0,71 ; IC95 % : 0,5–1,01) et une diminution significative du nombre de déclenchement artificiel du travail (OR : 0,83 ; IC95 % : 0,74–0,93) [49].

Artère ombilicale

Un flux normal (fig. 24.5) ou légèrement diminué est rarement associé à une morbidité néonatale augmentée ; il

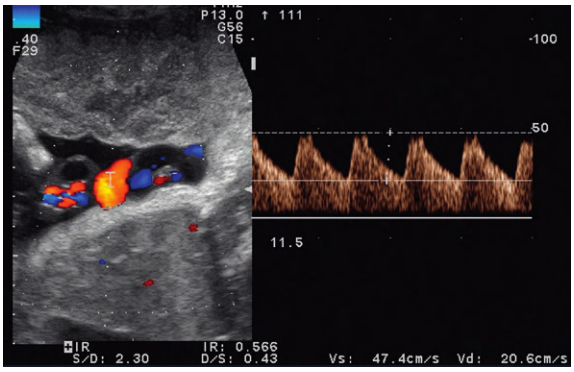


Fig. 24.5. – *Doppler ombilical normal.*

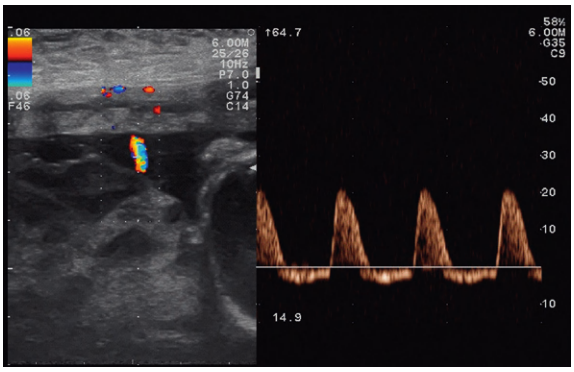


Fig. 24.7. – *Doppler ombilical anormal. Reverse flow.*

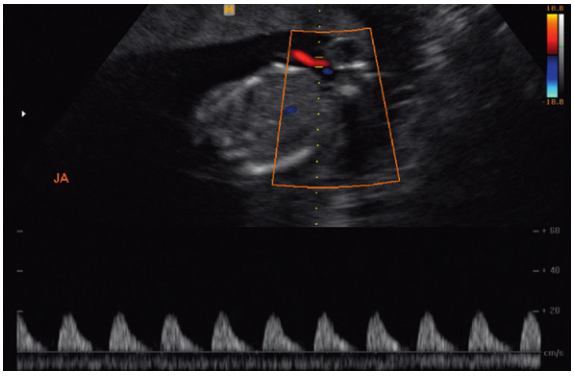


Fig. 24.6. – *Doppler ombilical anormal. Diastole nulle.*

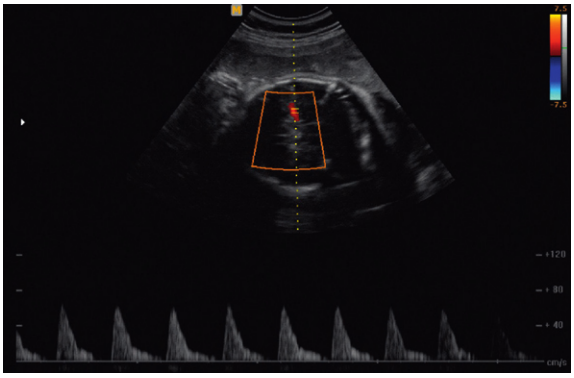


Fig. 24.8. – *Doppler des artères cérébrales moyennes. Enregistrement d'un spectre normal.*

permet d'être rassuré sur l'état fœtal et de retarder la naissance en cas de prématurité. La normalité du flux Doppler permet également de surveiller la patiente en externe de manière hebdomadaire ou bihebdomadaire.

L'apparition d'anomalies du flux Doppler ombilical (augmentation de l'index de résistance, flux nul (fig. 24.6) ou inversé (fig. 24.7) est souvent annonciatrice de modifications au niveau du Doppler de l'artère cérébrale moyenne ou du ductus venosus. Elles signent une détérioration de l'état fœtal. Devant l'existence d'une diastole nulle ou d'un flux inversé au Doppler ombilical, Baschat et al. [50] retrouvent une spécificité variant de 65 à 72 % et une valeur prédictive négative variant de 89 à 100 % dans la prédiction d'une acidémie, d'une asphyxie, de mort-nés, de mort en période néonatale et périnatale.

En pratique, les anomalies du RCF (critères d'extraction fœtale, voir plus loin) apparaissent en moyenne 3 semaines après un Doppler ombilical nul (« diastole nulle ») et quelques jours après un Doppler ombilical en flux inversé (« *reverse flow* ») [51].

Artère cérébrale moyenne (fig. 24.8)

La réponse fœtale à l'hypoxie, due à un dysfonctionnement placentaire, consiste à maintenir la perfusion des organes vitaux (cerveau, myocarde notamment). La vasodilatation et donc la diminution des résistances au niveau de l'index Doppler de l'artère cérébrale moyenne traduisent cette adaptation (indice de résistance élevé pathologique au Doppler artériel cérébral). Il en résulte une inversion du rapport cérébroplacentaire qui n'est pas un critère péjoratif mais plutôt un paramètre de réponse physiologique à l'hypoxie. La relation entre vasodilatation de l'artère cérébrale moyenne et présence d'une acidose fœtale n'est pas linéaire, ce n'est donc pas à elle seule une indication d'extraction fœtale [52].

Ductus venosus

Le flux veineux Doppler fœtal est un des éléments majeurs de la surveillance du RCIU (fig. 24.9). Ses perturbations précèdent souvent la décompensation cardiovasculaire fœtale.

Une extraction fœtale sans retard doit être envisagée devant la présence d'un flux inversé dans le ductus venosus (fig. 24.10) [51, 53, 54]. Dans une population à haut risque, un ductus venosus pathologique est correctement corrélé avec l'acidose néonatale et la mortalité périnatale [55]. Baschat et al. [50] rapportent que l'utilisation d'indices qualitatifs (constatation d'une onde a nulle ou

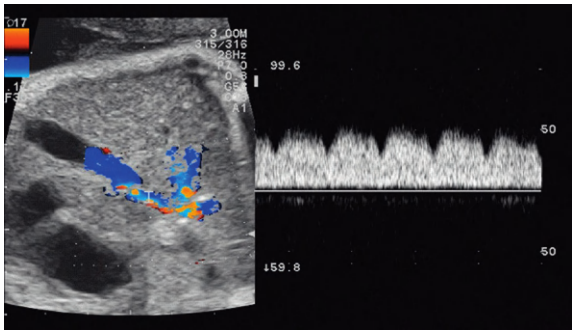


Fig. 24.9. – *Spectre normal du ductus venosus (ou canal d'Arantius). Spectre triphasique avec un pic S (remplissage de l'oreillette D) puis un pic D (diastole ventriculaire) et enfin un* notch *(onde a, contraction auriculaire) qui normalement doit rester positif.*

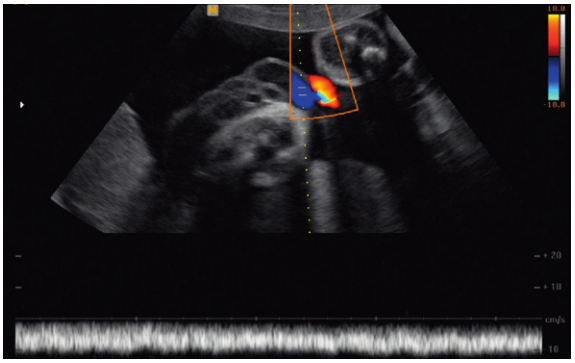


Fig. 24.11. – *Doppler de la veine ombilicale normal. Flux continu.*

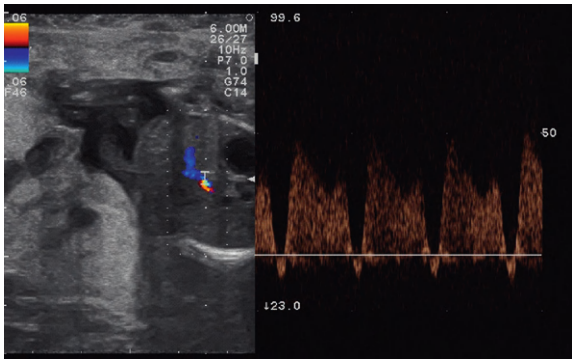


Fig. 24.10. – *Spectre anormal du ductus venosus.* Reverse flow *(onde a négative).*

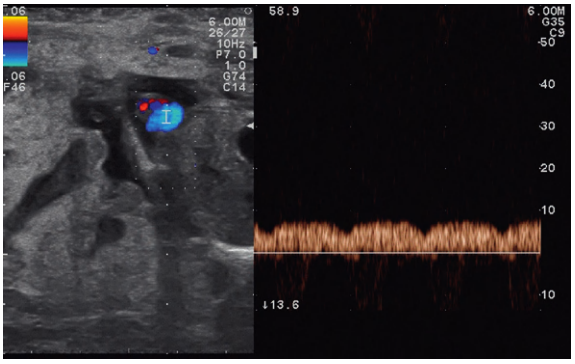


Fig. 24.12. – *Doppler de la veine ombilicale anormal. Flux pulsatile.*

inversée) a une bonne spécificité (de 94 à 98 %) et une bonne valeur prédictive négative (de 84 à 97 %) dans la prédiction d'une acidémie, d'une asphyxie, de mort-nés, de mort en période néonatale et périnatale. Le ductus venosus doit donc être systématiquement intégré dans l'algorithme décisionnel de surveillance du RCIU.

Veine ombilicale (fig. 24.11 et 24.12)

L'apparition de pulsations synchrones (voir fig. 24.12) du rythme cardiaque fœtal est pathologique, traduisant un reflux dans la veine cave inférieure pendant la contraction auriculaire [56].

Baschat et al. [50] retrouvent une spécificité oscillant entre 78 et 86 % et une valeur prédictive négative entre 88 et 98 % dans la prédiction d'une acidémie, d'une asphyxie, de mort-nés, et de mort en période néonatale et périnatale.

Devant une situation à risque, il semble que l'utilisation combinée des indices Doppler du ductus venosus à ceux de la veine ombilicale améliorait la prédiction du statut acidobasique et le devenir périnatal [57].

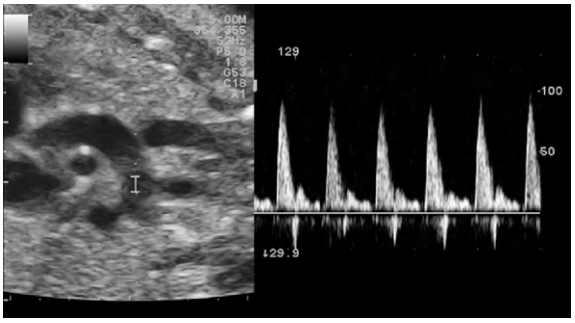


Fig. 24.13. – *Profil d'un Doppler normal dans l'isthme aortique.*

Isthme aortique (fig. 24.13 et 24.14)

La constatation d'un flux rétrograde au niveau de l'isthme aortique (voir fig. 24.14) en cas de retard de croissance intra-utérin est associée à un risque de mortalité périnatale plus élevée [58, 59].

Del Rio et al. [60] rapportent une spécificité de 97 % et une valeur prédictive négative de 76 % du Doppler de l'isthme aortique dans la prédiction de la morbidité

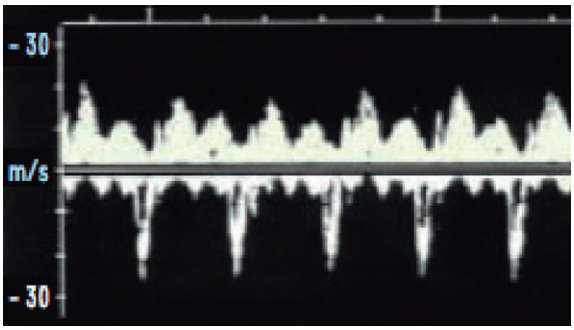


Fig. 24.14. – *Profil d'un flux rétrograde dans l'isthme aortique.*

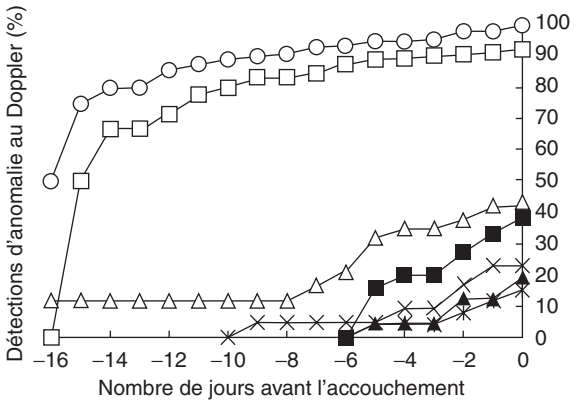


Fig. 24.15. – *Courbes des différentes anomalies Doppler découvertes sur chaque vaisseau fœtal examiné. Le temps 0 représente le jour de l'extraction (d'après Ferrazzi E et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19 : 140-6). ○, Indice de résistance de l'artère cérébrale moyenne; □, diastole nulle de l'artère ombilicale; △, rapport S/a du ductus venosus; ■, reverse flow de l'artère ombilicale; ×, flux anormal des troncs pulmonaires; ▲, reverse flow du ductus venosus; ✳, flux anormal de l'isthme aortique.*

périnatale, et une spécificité de 93 % et une valeur prédictive négative de 96 % dans la prédiction de la mortalité périnatale.

Il a été constaté que les anomalies Doppler de l'isthme aortique apparaissaient en moyenne 13 jours avant l'extraction fœtale, c'est-à-dire en général une semaine plus tôt que les anomalies du ductus venosus [61].

Les données actuelles de la littérature suggèrent que le Doppler de l'isthme aortique pourrait être un élément important de l'évaluation fœtale en cas de RCIU associé à un Doppler ombilical anormal. Des études prospectives corrélant le Doppler de l'isthme aortique aux autres Doppler quant à l'issue périnatale sont nécessaires avant de l'adopter en pratique clinique [62].

Liquide amniotique

L'évaluation de la quantité de liquide amniotique fait partie intégrante de toute évaluation d'un RCIU. Celui-ci est le reflet de la production d'urine et donc de la perfusion rénale. Un RCIU compliqué d'un oligoamnios (index amniotique inférieur à 6 cm) est corrélé à un risque de mortalité périnatale augmenté [63]. Son évaluation, en même temps que l'ERCF, est donc une pratique courante de la surveillance des RCIU.

Profil biophysique

Il permet une évaluation fœtale en tenant compte de paramètres chroniques et aigus : ERCF, quantité de liquides amniotiques, mouvements fœtaux, tonus fœtal, respiration fœtale. Il est de réalisation aisée et reflète de manière assez fidèle le bien-être fœtal. Un décès survient exceptionnellement dans la semaine qui suit un test normal [64]. Le risque d'avoir un événement indésirable grave dans la semaine qui suit un profil biophysique normal est de 0,8/1 000 [65]. La valeur prédictive positive est faible (50 %), tandis que la valeur prédictive négative est pour une population de grossesses à risque de 99,9 % de décès et de souffrance fœtale [65]. Il sera donc d'autant plus utile dans les situations *a priori* à très haut risque. L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* recommande de l'utiliser notamment dans les situations à haut risque d'hypoxie fœtale et à partir de 26 SA [66]. Celui-ci peut être réalisé de manière hebdomadaire ou bihebdomadaire. En pratique courante, le profil biophysique modifié (ERCF + quantité de liquide amniotique) est plus aisé à utiliser, sa valeur prédictive négative (VPN) est identique au profil biophysique.

Éléments décisionnels d'extraction fœtale

Il n'y a pas de traitement du RCIU ; l'accouchement, parfois prématuré, est souvent la seule solution. La décision d'interrompre la grossesse va dépendre du terme et des conditions fœtales. La naissance doit être envisagée si le risque de morbidité néonatale semble majoré en cas de maintien de la grossesse et de la vie *in utero*. À distance du terme, la présence d'index Doppler conservés (ombilical et ductus venosus) est plutôt rassurante et permet d'envisager de prolonger la grossesse.

Au contraire, un flux nul ou inversé au niveau de l'artère ombilicale mais surtout au niveau du ductus venosus sont des éléments péjoratifs. Les modifications du ductus venosus sont plus tardives que celles de l'index ombilical, mais elles sont corrélées à une issue fœtale défavorable. La naissance doit être envisagée sans tarder quel que soit le terme. Ferrazzi et al. [67] ont déterminé la séquence temporelle des anomalies Doppler en cas de RCIU sévère ; l'extraction fœtale était décidée en cas de RCF non réactif. Nous constatons sur la fig. 24.15 qu'en cas de Doppler ombilical en *reverse flow*, les anomalies du RCF surviennent quelques jours après la découverte de ces anomalies Doppler et de manière quasi concomitante lorsque le Doppler du ductus venosus est en *reverse flow* (voir fig. 24.15).

À terme ou à plus de 34 SA (prématurité tardive), l'accouchement doit être envisagé s'il y a un arrêt de croissance, un flux Doppler ombilical nul ou inversé.

Si la croissance fœtale persiste et si les flux Doppler sont normaux, l'accouchement peut être retardé jusqu'au terme de 37 SA.

Quel que soit le terme, des anomalies majeures de l'ERCF sont une indication à l'extraction fœtale.

Une corticothérapie anténatale doit être réalisée avant 34 SA ; la voie d'accouchement sera déterminée en fonction de l'urgence, de l'âge gestationnel et des conditions fœtales et cervicales. La voie vaginale peut être envisagée si les conditions locales sont favorables, au-delà de 34 ou 37 SA et en présence de paramètres de surveillance fœtale rassurants. La naissance doit avoir lieu dans une maternité adaptée au niveau de soin requis en fonction de l'âge gestationnel et du poids fœtal estimé.

Prévention et risque de récidive du RCIU

La stratégie de prévention peut être primaire ou secondaire.

La *prévention primaire* est multifactorielle, elle intervient en individuel ou en population à travers la promotion de la santé et des programmes de lutte contre des facteurs de risque reconnus. Par exemple, le RCIU est plus fréquent parmi les populations défavorisées, chez les patientes très jeunes ou au-delà de 35 ans, les fumeuses, les consommatrices de toxiques (drogues, alcool, caféine), etc.

Il existe également de nombreuses études [68] qui ont exploré l'utilité d'une substitution vitaminique systématique ou de comportements alimentaires. Elles ne permettent pas d'émettre des recommandations en pratique courante.

Les anti-agrégants plaquettaires ont été largement étudiés dans la prévention de la pré-éclampsie et ses conséquences. L'aspirine a un effet modéré mais significatif dans la prévention de la pré-éclampsie ; cela semble moins vrai dans la prévention du RCIU isolé [66]. RCIU et pré-éclampsie sont cependant souvent intriqués et leurs physiopathologies sont similaires. C'est pourquoi nous utilisons celle-ci en prévention dans l'indication d'un antécédent de RCIU.

La *prévention secondaire* est la prévention des complications au début de leurs manifestations, avant des conséquences irréparables. La surveillance instaurée dès le diagnostic du RCIU est l'élément essentiel de celle-ci.

Le risque de récidive est réel, multiplié par trois ou quatre avec un seul antécédent et quasi de 50 % s'il y a déjà deux antécédents.

Conclusion

Le RCIU demeure une cause majeure de morbidité et mortalité périnatale. L'insuffisance placentaire est l'étiologie la plus fréquente. Cependant, il existe de multiples étiologies notamment fœtales et maternelles. Il est donc indispensable d'éliminer une malformation grave ou une anomalie chromosomique avant d'envisager un traitement conservateur. Le choix du moment de la naissance dépend de nombreux facteurs : les index vélocimétriques au niveau ombilical, cérébral mais surtout du ductus venosus, l'arrêt de la croissance et les anomalies du RCF. Il est également indispensable de bien reconnaître les facteurs de risque de RCIU souvent partagés par d'autres pathologies obstétricales (pré-éclampsie, hématome rétroplacentaire, mort fœtale *in utero*) en vue des futures grossesses.

RÉFÉRENCES

[1] Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967 ; 71 : 159–63.

[2] Jouannic JM, Chanelles O, Rosenblatt J, et al. Dépistage et programmation de la naissance des fœtus présentant un retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire. Gynecol Obstet Fertil 2006 ; 34 : 248–53.

[3] Manning FA. Intrauterine growth retardation. In : Norwalk CT, editor. Fetal Medicine. Principal and Practice. Appleton & Lange ; 1995. p. 317.

[4] Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963 ; 32 : 793–800.

[5] Venditelli F, Rivièrea O, Crenn-Hébert C, et al. Réseau sentinelle Audipog 2004-2005. Partie 1 : résultats des principaux indicateurs périnatals. Gynecol Obstet Fertil 2008 ; 36 : 1091–1100.

[6] Berland M, Dumas AM, Dumont M. Hypotrophie fœtale. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Obstétrique 1990 ; 5-076-E-10.

[7] Lackman F, Capewell V, Richardson B, et al. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 946–53.

[8] McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1234–8.

[9] Tideman E, Marsal K, Ley D. Cognitive function in young adults following intrauterine growth restriction with abnormal fetal aortic blood flow. Ultrasound Obstet Gynecol 2007 ; 29 : 614–8.

[10] Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births : European collaborative study. Lancet 2003 ; 362 : 1106–11.

RÉFÉRENCES

[11] Fournié A, Kessler S, Biquard F, et al. RCIU. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Obstétrique 2004; 5-076-E-10.

[12] McCowan L, Horgan RP. Risk factors for small for gestational age infants. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23 : 779–93.

[13] Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. Semin Perinatol 2008; 32 : 161–6.

[14] Vaillant PN, David E, Constant I, et al. Validity in nulliparas of increased β human chorionic gonadotrophin at mid term for predicting pregnancy-induced hypertension complicated with proteinuria and intrauterine growth retardation. Nephron 1996; 72 : 557–63.

[15] Belizan JM, Vilar J, Nardin JC, et al. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method : measurement of uterine height. Am J Obstet Gynecol 1978; 131 : 643–6.

[16] Neilson JP. Symphisis-fundal height measurement in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2 : CD000944.

[17] Rosenberg K, Grant JM, Tweedie I, et al. Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. Br J Obstet Gynecol 1982; 89 : 447–50.

[18] Persson B, Stangenberg M, Lunell NO, et al. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphisis fundus height. Br J Obstet Gynecol 1986; 93 : 206–11.

[19] Jelks A, Cifuentes R, Ross MG. Clinician bias in fundal height measurement. Obstet Gynecol 2007; 110 : 892–9.

[20] Mongelli M, Gardosi J. Symphisis-fundus height and pregnancy characteristice in ultrasound-dated pregnancies. Obstet Gynecol 1999; 94 : 591–4.

[21] Bais JM, Eskes M, Pel M, et al. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as a screening test in a low risk population : an observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 116 : 164–9.

[22] Leroy B, Lefort F. Poids et taille des nouveau-nées à la naissance. Rev Fr Gynecol Obstet 1971; 66 : 391–6.

[23] Warsof SL, Cooper DJ, Little D, Campbell S. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. Obstet Gynecol 1986; 67 : 33–9.

[24] Campbell S, Wilkin D. Ultrasound measurement of fetal abdominal circumference in the estimation of fetal weight. Br J Obstet Gynecol 1975; 82 : 689–97.

[25] Hadlock FP. Evaluation of fetal weight estimation procedures. In : Deter RL, editor. Quantitative obstetrical ultrasonography. New York : Wiley Medical; 1986.

[26] Guidetti DA, Divon MY, Braverman JJ, et al. Sonographic estimates of fetal weight in the intrauterine growth retardation population. Am J Perinatol 1990; 7 : 5–7.

[27] Ott WJ, Doyle S. Ultrasonic diagnosis of altered fetal growth by use of a normal ultrasonic fetal weight curve. Obstet Gynecol 1984; 63 : 201–4.

[28] Palo P, Erkkola R, Piiroinen O, Ruotsalainen P. Accuracy of ultrasonic fetal weight estimation and detection of small for gestational ages fetuses. Am J Perinatol 1989; 6 : 400–4.

[29] Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. Am J Obstet Gynecol 2000; 182 : 154–8.

[30] Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 6 : 168–74.

[31] Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customized versus population-based birthweight standards. Br J Obstet Gynecol 1998; 108 : 830.

[32] McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. Br J Obstet Gynecol 2005; 112 : 1026–33.

[33] Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdominal circumference ratio in the assessment of growth retardation. Br J Obstet Gynecol 1977; 84 : 165–74.

[34] Hadlock FP, Deter RL, Harrsist RB, et al. A date-independent predictor of intrauterine growth retardation : femur lengt/abdominal circumference ratio. Am J Roentgenol 1983; 141 : 979–84.

[35] Shalev E, Romano S, Weiner E, Ben-Ami M. Predictive value of the femur length to abdominal circumference ratio in the diagnosis of aintrauterine growth retardation. Isr J Med Sci 1991; 27 : 131–3.

[36] Benson CB, Doubilet PM, Saltzman DH, Jones TB. FL/AC ratio : poor predictor of intrauterine growth retardation. Invest Radiol 1985; 20 : 727–30.

[37] Vintzileos AM, Lodeiro JG, Feinstein SJ, et al. Value of fetal ponderal index in predicting growth retardation. Obstet Gynecol 1986; 67 : 584–8.

[38] Dilmen G, Toppare MF, Turhan NO, et al. Transverse cerebellar diameter and transverse cerebellar diameter/abdominal circumference index for assessing fetal growth. Fetal Diagn Ther 1996; 11 : 50–6.

[39] Patterson RM, Prihoda TJ, Pouliot MR. Sonographic amniotic fluid measurement and fetal frowth retardation : a reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1987; 157 : 1406–10.

[40] Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. 1. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 1984; 150 : 245–9.

[41] Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation pregnancies complicated by pre-eclampsia

RÉFÉRENCES

and by small-for-gestational-age infants. Br J Obstet Gynecol 1986 ; 93 : 1049–59.

[42] Berkowitz GS, Chitkara U, Rosenberg J, et al. Sonographic estimation of fetal weight and Doppler analysis of umbilical artery velocimetry in the prediction of intrauterine growth retardation : a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 : 1149–53.

[43] Ott WJ. Comparison of dynamic image and pulsed Doppler ultrasonography for the diagnosis of intrauterine growth retardation. J Clin Ultrasound 1990 ; 18 : 3–7.

[44] Wladimiroff JW, Noordam MJ, Van Den Wijngaard JA, Hop WC. Fetal internal carotid and umbilical artery blood flow velocity waveforms as a measure of fetal well-being in intrauterine growth retardation. Pediatr Res 1988 ; 24 : 609–12.

[45] Chang CH, Yu CH, Ko HC, et al. The efficacy assessment of thigh volume in predicting intrauterine fetal growth restriction by three-dimensional ultrasound. Ultrasound Med Biol 2005 ; 31 : 883–7.

[46] Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction : a meta-analysis. Obstet Gynecol 2009 ; 113 : 1206–16.

[47] Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for anepartum fetal assessment. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; 2 : CD00168.

[48] Anceschi MM, Ruozi-Berreta A, Piazze JJ, et al. Computerized cardiotocography in the management of intrauterine growth restriction associated with Doppler velocimetry alterations. Int J Gynaecol Obstet 2004 ; 86 : 365–70.

[49] Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; CD000073.

[50] Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, et al. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 22 : 240–5.

[51] Ott WJ. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. J Ultrasound Med 2000 ; 19 : 661–5.

[52] Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency : an update. BJOG 2004 ; 111 : 1031–41.

[53] Francisco RP, Miyadahira S, Zugaid M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 1042–8.

[54] Carvalho FH, Moron AF, Mattar R, et al. Ductus venosus Doppler velocimetry in the prediction of acidemia at birth : which is the best parameter ? Prenat Diagn 2005 ; 25 : 1212–6.

[55] Rizzo G, Capponi A, Talone PE, et al. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 1996 ; 7 : 401–10.

[56] Robert Y, Guérin du Masgênet B, Ardaens T, et al. Échographie en pratique obstétricale. 3rd éd. Masson : Issy-les-Moulineaux ; 2003.

[57] Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, et al. Combining Doppler and biophysical assessment improves prediction of critical perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : S1–147.

[58] Hidar S, Zaafouri R, Bouguizane S, et al. Apport pronostique du Doppler de l'isthme aortique fœtal dans la prise en charge du RCIU. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 : 745–52.

[59] Fouron JC, Skoll A, Sonensson SE, et al. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 1102–7.

[60] Del Rio M, Martinez JM, Figueiras M, et al. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcomes in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2008 ; 31 : 41–7.

[61] Figueras F, Banavides A, Del Rio M, et al. Monitoring of fetusres with intrauterine growth. Restriction : longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. Ultrasound Gynecol 2009 ; 33 : 39–43.

[62] Kennelly F, Turner MJ, Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry : role in assessment of preterm fetal growth restriction. Prenat Diagn 2010 ; 30 : 395–401.

[63] Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid. The relationship of increased amniotic fluidvolume to perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 150 : 250–4.

[64] Manning FA, Morrison I, Lange IR, et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring : experience in 12,620 referred high-risk pregnancies. I. Perinatal mortality by frequency and etiology. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151 : 343–420.

[65] Manning FA, Morrison I, Harman CR, et al. Fetal assessment based on the fetal biophysical profile scoring. Experience in 19,221 referred high risk pregnancies. II. The false negative rate by frequency and etiology. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 880–4.

[66] American College of Obstetricians and Gynecologists. Antepartum fetal surveillance. ACOG practice bulletin 9. Washington, DC : American College of Obstetricians and Gynecologists ; 1999.

[67] Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2002 ; 19 : 140–6.

[68] Grivell R, Dodd J, Robinson J. The prevention and treatment of intrauterine growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009 ; 23 : 795–807.

CHAPITRE

25

Pathologie fœtale des grossesses multiples

G. Chalouhi, S. El Sabbagh, Y. Ville

La fréquence des grossesses multiples a doublé en vingt ans, principalement en raison de l'augmentation de l'âge des femmes à la conception et d'un recours accru aux techniques de procréation médicalement assistée [1–3].

Le taux d'accouchements gémellaires était de 15,6 pour 1 000 en 2008, alors que les jumeaux nouveau-nés contribuaient pour environ 20 % des hospitalisations en unité de soins intensifs néonatals [4–8]. Cette surmorbidité ainsi que le pronostic de ces grossesses sont largement conditionnés par leur type de placentation (chorionicité).

Zygocité et chorionicité

Les grossesses gémellaires sont monozygotes ou dizygotes. Les grossesses monozygotes sont celles issues d'un seul œuf fécondé qui s'est divisé par la suite, donnant naissance à des jumeaux ayant le même patrimoine génétique. Les dizygotes sont celles issues de deux œufs séparés, donnant naissance à des jumeaux ayant deux patrimoines génétiques différents.

Les grossesses dizygotes évoluent par la suite uniquement en grossesses gémellaires bichoriales bi-amniotiques. En revanche, les grossesses monozygotes peuvent donner, dans 30 % des cas, des grossesses bichoriales bi-amniotiques si la division a lieu précocement (< 4 jours après la fécondation). Les grossesses monochoriales (70 % des grossesses monozygotes) résultent de la division tardive (> 4 jours) d'un même zygote. Les grossesses monozygotes dans leur forme monochoriale représentent une grossesse sur 400. Toutes les grossesses monochoriales sont forcément monozygotes. Leur fréquence est multipliée par trois dans les grossesses obtenues par induction de l'ovulation ou fécondation *in vitro* (FIV) et par treize en cas d'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) [9]. La classification des jumeaux monochoriaux prend essentiellement en compte le moment du clivage embryonnaire [10–12]. Les jumeaux monochoriaux bi-amniotiques représentent deux tiers de ces grossesses monozygotes, et résultent d'une division située entre 4 et 8 jours après la fécondation. Les jumeaux monochoriaux mono-amniotiques non conjoints se séparent entre 8 et 13 jours après la fécondation, alors que les jumeaux conjoints le font au-delà de 13 jours après la fécondation [9].

Complications spécifiques des grossesses monochoriales

Toutes les complications prénatales sont trois à douze fois plus fréquentes au cours des grossesses monochoriales qu'au cours des grossesses bichoriales. Dans les grossesses multiples monochoriales, les fœtus partagent le même placenta. Toute masse placentaire unique est caractérisée par la présence d'anastomoses vasculaires entre les cordons de chaque fœtus [13–16]. Ce partage de circulation fœtale est responsable de complications spécifiques telles que le syndrome transfuseur-transfusé (STT), le jumeau acardiaque ou la séquence TRAP (*twin-reversed arterial perfusion*), le retard de croissance d'un des deux jumeaux, l'hémorragie fœto-fœtale aiguë, en particulier lors de la mort fœtale intra-utérine (MFIU) d'un des deux jumeaux, et enfin la séquence TAPS (*twin anemia polycythemia sequence*) au cours de laquelle un jumeau saigne dans son cojumeau de façon chronique. Les cas sévères de STT peuvent être compliqués du décès d'un ou des deux jumeaux (90 % avant 28 SA) [17]. Dans les cas du jumeau acardiaque, le cojumeau (jumeau pompe) a un pronostic réservé avec un taux de mortalité de 50 % [18]. Le décès d'un jumeau introduit en plus le risque d'exsanguination du jumeau sain dans la circulation du fœtus décédé. Dans ces cas, ainsi que dans ceux où le pronostic d'un des jumeaux met en danger le bien-être de son cojumeau (sévère discordance de croissance, anomalies congénitales [19, 20]), l'indication du traitement chirurgical est posée.

Syndrome transfuseur-transfusé

Le STT, encore appelé *twin oligoamnios polyhydramnios sequence* (TOPS), complique environ 10 à 15 % des grossesses monochoriales. Sa survenue traduite la compensation endocrinienne et hémodynamique de la transfusion chronique d'un jumeau par son cojumeau à travers les anastomoses vasculaires placentaires qui empêchent l'exsanguination d'un fœtus dans l'autre. L'apparition et la gravité du STT sont conditionnées par le nombre, le diamètre et la répartition de ces anastomoses qui représentent le substratum anatomique indispensable au développement du déséquilibre hémodynamique [7, 8, 21–26]. La dilatation cardiaque du receveur entraîne une sécrétion autonome précoce de facteur atrial natriurétique responsable d'une polyurie compensatrice de l'hypervolémie [27]. Cependant, l'hypo-osmolalité marquée des

urines fœtales précoces entraîne une hyperosmolalité plasmatique marquée en situation de polyurie. Cette hyperosmolalité fœtale est corrigée par une dilution hypervolémiante provenant du compartiment maternel extracellulaire. Ce cycle hypervolémie-polyurie-hyperosmolalité-dilution s'autonomise et est responsable d'un excès de liquide amniotique confinant à l'hydramnios dans les formes symptomatiques [28]. Le jumeau donneur compense son hypovolémie précoce par une stimulation autonome de son système rénine-angiotensine-aldostérone aboutissant à une oligo-anurie chronique, qui se traduit dans les formes symptomatiques par un anamnios dans le sac de ce jumeau. L'intensité et la durée de cette exposition à l'angiotensine peut conduire à une séquence malformative de dysgénésie tubulaire rénale [29]. Le passage inapproprié d'angiotensine du donneur vers un receveur hypervolémique par les anastomoses placentaires peut induire une hypertension systémique de ce dernier. L'hypertrophie myocardique ainsi créée peut conduire à une séquence malformative à type de sténose pulmonaire à septum intact [30].

Le diagnostic de STT est le plus souvent facile et peut être posé, fréquemment au 2e trimestre, par l'association :

- d'un hydramnios polyurique avec une distension de la vessie chez un des jumeaux (receveur) ;
- d'un oligoamnios oligo-anurique chez le cojumeau (donneur) présentant une vessie peu ou pas visible.

Dans les cas d'anamnios complet, le syndrome peut être pris à tort pour une grossesse mono-amniotique si l'échographie du 1er trimestre avec un diagnostic de chorionicité n'est pas disponible. L'existence d'une discordance de taille ne fait pas partie des critères diagnostiques. Toutefois, l'apparition d'une discordance de mesure de la clarté nucale au 1er trimestre, d'un plissement des membranes (*folding sign*), d'une discordance dans les quantités de liquide amniotique [31] ou d'une discordance de croissance [32] au décours de la surveillance d'une grossesse monochoriale doit faire redouter un STT et renforcer la surveillance une à deux fois par semaine [33].

L'essai clinique Eurofœtus [34] a établi un seuil de la mesure de la plus grande citerne de 8 cm avant 20 SA et de 10 cm après 20 SA pour le diagnostic d'hydramnios dans le cadre du STT. Un seuil inférieur à 2 cm a été adopté quel que soit l'âge gestationnel pour le diagnostic d'oligoamnios. Le bilan initial comprend un bilan morphologique complet des deux fœtus, une étude Doppler détaillée ainsi qu'une échographie endovaginale pour la mesure de la longueur cervicale. Bien que cela ne modifie pas la prise en charge dans la majorité des cas, le syndrome est stadifié selon la classification en cinq stades proposée par Quintero [35] (tableau 25.1). La valeur pronostique de cette classification est débattue [36].

TABLEAU 25-1

Classification de Quintero.

Stade 1	Oligoamnios et hydramnios La vessie est visible chez le donneur Absence d'anomalies Doppler
Stade 2	Identique au stade 1 mais la vessie du donneur n'est pas visible
Stade 3	Identique au stade 2 mais anomalies Doppler : diastole nulle ou négative dans l'artère ombilicale, onde a nulle ou négative dans le ductus venosus, ou veine ombilicale pulsatile
Stade 4	Épanchement péricardique, pleural, péritonéal ou anasarque
Stade 5	Mort fœtale *in utero* d'un jumeau

Jumeau acardiaque

Le jumeau acardiaque, ou séquence TRAP (*twin-reversed arterial perfusion*), ou acardius acranius, est une pathologie sévère des grossesses gémellaires monochoriales. Cette pathologie est retrouvée dans 1 % des grossesses gémellaires monochoriales [37] ou dans une grossesse sur 35 000. L'absence de développement des structures cardiaques, associée à un spectre de malformations développementales et réductionnelles (acranie, formation de larges kystes dans la partie supérieure du thorax, malformations extrêmes des extrémités, etc.) et à l'hydramnios massif sont typiques de la séquence TRAP. Le jumeau affecté, ou masse acardiaque, a une perfusion inversée à partir du cojumeau sain (jumeau pompe) *via* des anastomoses artério-artérielles et veinoveineuses de large calibre au niveau de la plaque choriale (fig. 25.1) [38].

Très fréquemment, l'insertion des deux cordons ombilicaux est très rapprochée, allant même jusqu'à avoir une insertion en V, le cas extrême étant une insertion en Y (voir fig. 25.1) si le cordon de la masse acardiaque s'insère sur celui du jumeau pompe. Un sang peu oxygéné et pauvre en nutriments va donc circuler dans la masse acardiaque de façon rétrograde à travers l'artère ombilicale, principalement vers la partie inférieure du corps. Le jumeau acardiaque dépend hémodynamiquement de son cojumeau, et sa croissance menace la survie de ce dernier, soit par le risque augmenté d'insuffisance cardiaque congestive et de MFIU, soit par le risque d'hydramnios, de rupture prématurée des membranes, de travail prématuré ou d'accouchement prématuré. Le taux de mortalité périnatale pour le cojumeau sain a été rapporté entre 35 et 55 % [39–41]. La chirurgie a permis d'améliorer le taux de survie jusqu'à 74–94 % [42, 43].

Physiopathologie

Deux conditions sont nécessaires pour le développement d'un fœtus acardiaque [44] :

- premièrement, il faut qu'il y ait une insuffisance circulatoire chez un des deux jumeaux, le futur acardiaque, survenant le plus souvent entre 8 et 12 SA. Ce jumeau peut être anatomiquement normal ou anormal [39]. Parfois, il persiste une structure cardiaque rudimentaire non fonctionnelle, voire un tissu contractile ;
- deuxièmement, il faut qu'il y ait des anastomoses placentaires veinoveineuses et artério-artérielle.

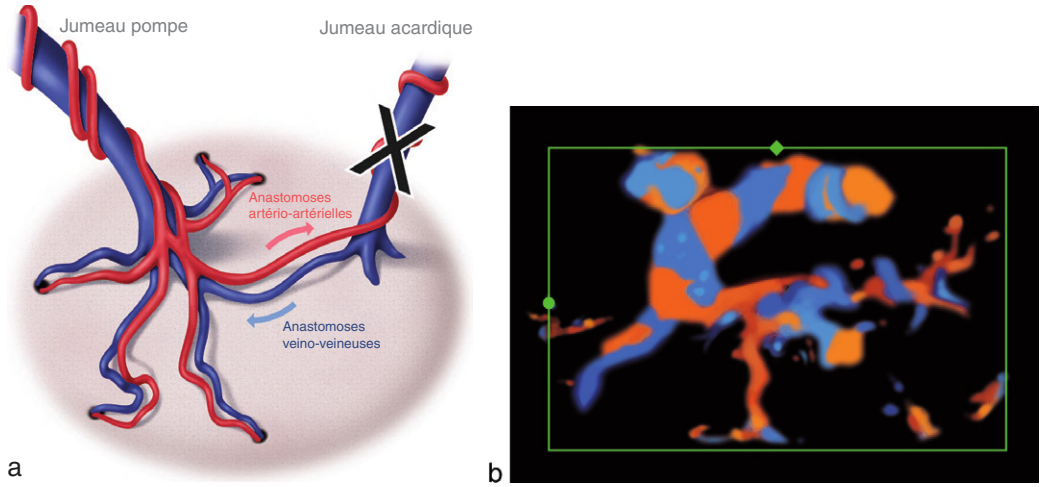


Fig. 25.1. – *À gauche : schéma des anastomoses vasculaires artério-artérielles (a-a) et venoveineuses (v-v) présentes dans la séquence TRAP. Le but du traitement est d'interrompre (symbolisé par le X) le flux ombilical du jumeau acardiaque (Tsao 2002). À droite : insertion en Y des deux cordons.*

Par la suite, le corps de la masse acardiaque est perfusé par le jumeau avec un cœur normal, le jumeau pompe, lui permettant de grandir malgré l'absence d'activité cardiaque (fig. 25.2). La perfusion des artères ombilicales de la masse acardiaque (souvent artère ombilicale unique) et de l'aorte se fait en un flux rétrograde, d'où la dénomination de séquence *twin-reversed arterial perfusion* (TRAP).

Typiquement, les fœtus acardiaques sont sévèrement malformés, souvent n'ayant pas développé les organes de l'hémicorps supérieur, ainsi que les membres supérieurs et le pôle céphalique (fig. 25.3) [44]. Le développement caractéristique du jumeau pompe commence par une croissance initiale normale, suivie par une installation rapide de complications, d'une décompensation cardiaque et d'une anasarque, aboutissant à une MFIU durant le 2e trimestre [44].

Sans traitement, environ 50 % des jumeaux pompes meurent d'insuffisance cardiaque congestive, d'hydramnios et des séquelles de la prématurité [18, 39, 40, 45].

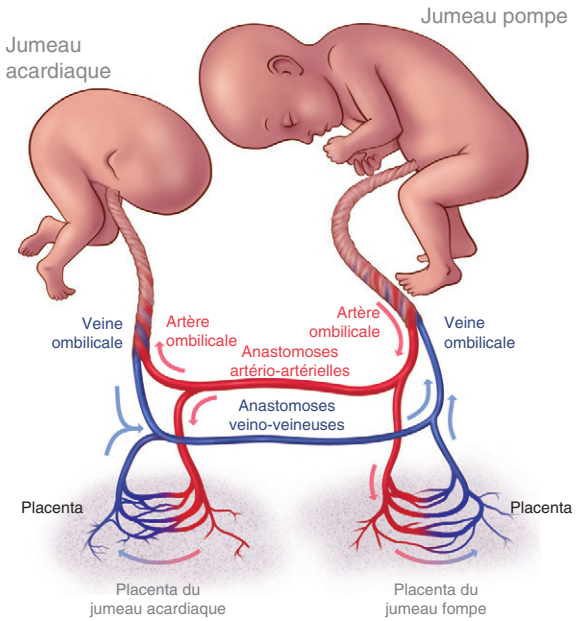


Fig. 25.2. – *Schématisation de la circulation fœtoplacentaire d'une grossesse avec un jumeau acardiaque. UV : veine ombilicale; UA : artère ombilicale; VV : veno-veineuse; AA : artério-artérielle (Groot 2007).*

Diagnostic

La précocité du diagnostic d'un jumeau acardiaque est cruciale pour une prise en charge optimale. C'est un diagnostic échographique où les Doppler couleur et pulsé jouent un rôle important. Le diagnostic doit être suspecté devant l'absence d'activité cardiaque sur un fœtus malformé lors d'une grossesse monochoriale bi-amniotique. Puisqu'une structure cardiaque rudimentaire peut être présente chez le jumeau acardiaque, la visualisation d'une activité cardiaque n'exclut pas le diagnostic de la séquence TRAP [46]. Ce n'est que la visualisation de la vascularisation rétrograde du fœtus acardiaque au Doppler couleur qui permettra de confirmer le diagnostic (fig. 25.4).

L'échographie permet d'évaluer par ailleurs le volume de la masse acardiaque, considéré comme un facteur pronostique de survie du cojumeau [39]. L'évolution du rapport de la circonférence abdominale du jumeau sain sur celle du tronc de la masse acardiaque au cours des échographies, la croissance de la masse acardiaque, les indices Doppler, ainsi que la fonction cardiaque du

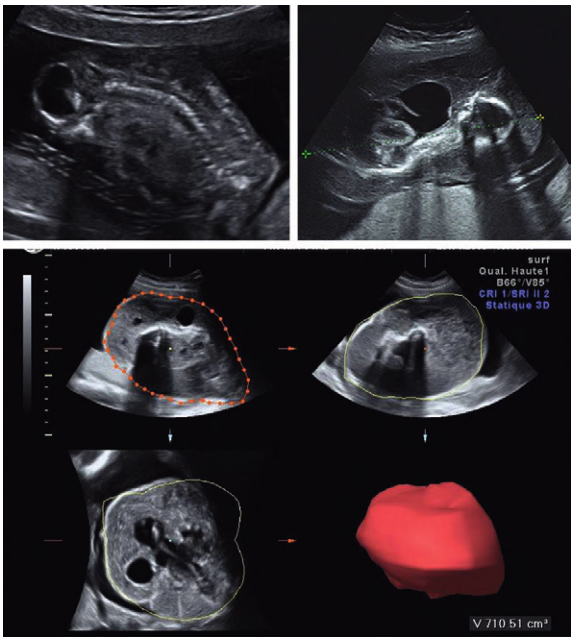


Fig. 25.3. – *Clichés de deux jumeaux acardiaques (dimensions en haut à gauche : 67,8 × 34,3 mm et à droite : 16.21 cm de plus grand axe).*

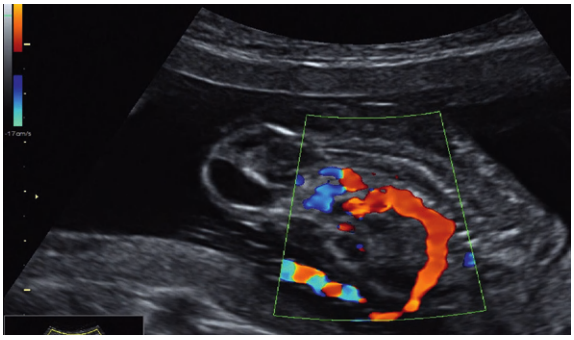


Fig. 25.4. – *Vascularisation rétrograde de l'artère ombilicale et de l'aorte d'une masse acardiaque.*

jumeau sain ont été proposés par Wong et Sepulveda [47] comme facteurs pronostiques. Ces auteurs proposent, en se fondant sur ces mêmes critères, une classification des masses acardiaques pour poser l'indication de l'intervention.

Le principal facteur pronostique reste cependant l'apparition de signes de décompensation cardiaque du jumeau sain. L'apparition d'un hydramnios, une cardiomégalie, un épanchement péricardique, une insuffisance tricuspide (fig. 25.5), une onde A négative sur le ductus venosus, une veine ombilicale pulsatile, ainsi que des signes d'anémie sont tous considérés aussi comme facteurs de mauvais pronostic [46, 47].

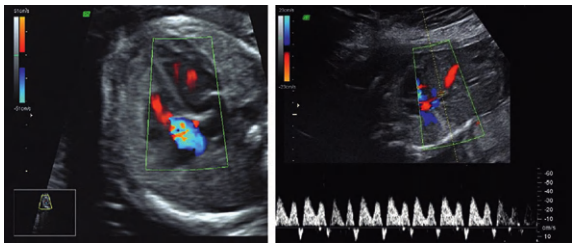


Fig. 25.5. – *Insuffisance de la valve tricuspide et onde a négative sur le ductus venosus chez le cojumeau sain.*

Autres pathologies

Retard de croissance intra-utérin d'un jumeau monochorial

Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) isolé chez un des deux jumeaux peut compliquer les grossesses monochoriales. Près de la moitié des RCIU sévères d'un jumeau monochorial ont des anomalies du Doppler ombilical avec une diastole nulle ou inversée, au moins par intermittence. Le RCIU inférieur au 5e percentile pour le périmètre abdominal au 2e trimestre de la grossesse avec anomalies du Doppler ombilical est de mauvais pronostic pour les deux jumeaux. Ces grossesses se compliqueraient d'une mort spontanée et brutale du plus petit jumeau dans 15 à 25 % des cas. Le risque de lésions cérébrales pour le jumeau eutrophe pourrait atteindre 37 %, et ce risque semble persister lorsque les deux jumeaux naissent vivants. Dans ce dernier cas, la morbidité du jumeau eutrophe pourrait être liée à la répétition d'épisodes de grande variabilité hémodynamique pendant plusieurs semaines [48]. Lorsqu'une prise en charge active est entreprise, une survie fœtale de 40 à 50 % est généralement obtenue avec un décès spontané ou provoqué du fœtus en RCIU d'au moins 80 %.

Hémorragie fœto-fœtale ou TAPS

La séquence TAPS (*twin anemia polycythemia sequence*) peut se développer de façon primitive au cours de 1 % des grossesses monochoriales non compliquées, mais au cours de 10 % des grossesses avec deux survivants dans les semaines qui suivent un traitement par fœtoscopie laser [49].

Grâce à la mesure des pics systoliques de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne, le diagnostic est posé si les vitesses maximales sont supérieures à 1,5 MoM (*Multiple of Median*) chez un jumeau, qui est donc anémique, et elles sont inférieures à 0,8 MoM chez le cojumeau, qui est donc polycythémique. La concomitance de ces évolutions en miroir chez deux jumeaux monochoriaux assure une valeur prédictive de 90 % à ce diagnostic. Il n'y a généralement pas de séquence hydramnios-oligoamnios. La survie fœtale est alors de l'ordre de 75 % [49].

Malformations congénitales chez un des jumeaux monochoriaux

La fréquence des anomalies congénitales est de l'ordre de 6 % dans les grossesses gémellaires [25]. Une étude récente a retrouvé un taux de 8 % dans les monochoriales [50]. Cela est concordant avec la notion que les anomalies seraient légèrement plus fréquentes dans les grossesses monozygotes, en particulier pour les anomalies de la ligne médianes [51], du fait d'anomalies lors de la division de l'embryon et/ou de phénomènes vasculaires précoces. Les anomalies cardiaques et cérébrales sont également plus fréquentes, du fait d'accidents hémodynamiques liés à la présence des anastomoses sur la plaque choriale [22, 52, 53].

Anomalies chromosomiques

Le dépistage des aneuploïdies dans les grossesses gémellaires présente plusieurs particularités, et le conseil concernant ce risque s'avère complexe.

En premier lieu, définir un risque élevé chez ces femmes est compliqué non seulement parce qu'il y a plus d'un fœtus, mais aussi du fait de la zygocité qui a aussi un impact sur ce risque. Il n'existe pas à ce jour de méthode non invasive pour définir la zygocité dans les grossesses bichoriales, ce qui rend le conseil encore plus difficile.

En second lieu, l'intégration des marqueurs sériques maternels dans le calcul du risque global est très complexe puisqu'il est impossible de déterminer la contribution de chacun des fœtus dans l'analyse de ses valeurs [54]. Le test de dépistage du 2e trimestre est donc inefficace chez une patiente ayant une grossesse multiple. Dans les grossesses gémellaires, le *quad test* détecte 47 % des cas de trisomie 21 avec 5 % de taux de faux positifs [55]. L'interprétation des résultats de ces marqueurs sériques est très difficile dans le cas de discordances d'anomalies, puisque les taux sériques anormaux du fœtus affecté peuvent être masqués par les taux normaux du fœtus normal. L'expérience avec les marqueurs sériques maternels dans les grossesses multiples reste limitée, et plusieurs centres ne proposent pas ce dépistage à ce groupe de patientes [54].

En pratique, les tables de l'estimation du risque d'aneuploïdie par la clarté nucale, établies pour les singletons sont utilisées. L'estimation de ce risque au 1er trimestre est réalisée par un calcul intégrant l'âge maternel, la mesure de la longueur craniocaudale LCC et celle de la clarté nucale de chacun des deux fœtus. Il n'est pas recommandé de prescrire en routine ni les marqueurs sériques du 1er trimestre ni ceux du 2e trimestre [56] (sensibilité moyenne associée à un taux de faux positifs élevé et test de dépistage ne donnant pas de risque pour chaque fœtus).

Le risque de perte fœtale lié au prélèvement pour une grossesse gémellaire pourrait être un peu plus élevé que celui observé pour une grossesse unique [57]. Il semble préférable de privilégier la pratique de la biopsie du trophoblaste par voie abdominale plutôt que celle de l'amniocentèse. Sa réalisation, entre 11 et 14 SA, permet de disposer d'un résultat plus précoce en comparaison à l'amniocentèse avec possibilité de réaliser ultérieurement, si nécessaire, une réduction embryonnaire moins risquée. Le prélèvement d'une grossesse gémellaire doit être assuré par un opérateur rodé au prélèvement sur grossesse multiple. Lorsqu'une amniocentèse est réalisée, le prélèvement systématique des deux sacs amniotiques n'est pas toujours nécessaire. Toutefois, la demande du couple peut conduire à le réaliser y compris dans des situations où un prélèvement unique semblerait suffisant.

Il faut signaler, enfin, que des données récentes suggèrent un risque d'aneuploïdie ou d'anomalie plus élevé chez les patientes qui ont obtenu une grossesse par FIV, surtout avec les ICSI, mais ce débat n'est pas encore arrivé à son terme [58, 59].

Réduction embryonnaire

Avec l'augmentation des grossesses multiples, les demandes de réduction embryonnaire deviennent de plus en plus fréquentes. Actuellement, le taux de grossesses multiples continue à augmenter, et l'incidence de la prématurité ainsi que celle des séquelles secondaires sont corrélées au nombre de fœtus [60, 61].

La réduction embryonnaire a été développée dans les années 1980 quand un nombre restreint de médecins ont tenté de réduire le taux élevé de séquelles des grossesses multiples en faisant une interruption sélective ou une réduction du nombre de fœtus à un nombre inférieur à trois. Les techniques chirurgicales ont été décrites dans les premières études européennes par Dumez et al. [62] ainsi que dans le premier rapport américain d'Evans et al. [63].

Dans les années 1980, et malgré des images échographiques de qualité médiocre, une aiguille était insérée par voie transabdominale pour une injection de KCl ou pour une interruption mécanique de la grossesse. Quelques centres ont eu recours à l'interruption mécanique par vois transvaginale avec un taux de fausses couches plus élevé par rapport à la voie transabdominale [64]. Les aspirations transvaginales ont été rapidement abandonnées à cause des mauvais résultats.

Actuellement, tous les opérateurs expérimentés utilisent la technique d'insertion d'une aiguille par voie transabdominale sous échoguidage [65]. La plupart de ces interventions sont réalisées entre 11 et 14 SA. Plusieurs raisons expliquent le choix de ce terme [66] :

- l'interruption par voie abdominale avant 10 SA est techniquement plus difficile à cause de la petite taille du fœtus ;
- tant que l'utérus est encore en intrapelvien, les fœtus sont pratiquement inaccessibles ;
- le taux de fausses couches spontanées est encore élevé avant ce terme ;
- les interruptions sélectives faites entre 11 et 14 SA ont un taux de fausses couches d'environ 5,4 %, celui des interruptions sélectives faites après 16 SA est d'environ 11,2 %.

Avant toute intervention de ce genre, il est primordial de faire une échographie, qui permet d'établir une cartographie bien précise des différentes grossesses ainsi que leur placentation. La coexistence d'une grossesse monochoriale avec un singleton peut pousser l'équipe à réduire les deux embryons de la grossesse monochoriale, du fait du risque d'installation des complications spécifiques des grossesses monochoriales.

Une fois la cartographie établie (nombre, emplacement, vitalité, chorionicité, clarté nucale, accessibilité, etc., des fœtus), l'entretien sera fait avec le couple pour l'informer :

- d'une part des risques inhérents aux grossesses multiples telle que la prématurité, les fausses couches et la morbidité maternelle qui est proportionnelle au nombre d'embryon ;
- d'autre part des risques liés à la réduction. Il faut signaler que les chiffres actuels de taux de pertes fœtales, après réduction embryonnaire par un opérateur expérimenté sont aux alentours de 4,5 % pour les triplets, 8 % pour les quadruplets, 11 % pour les quintuplets et 15 % pour les sextuplets (et plus) [67].

L'intervention se fait en ambulatoire, sous anesthésie locale et en asepsie rigoureuse. Le choix du ou des fœtus à réduire est fonction de la présence d'une anomalie, d'une hyperclarté nucale, d'un RCIU, etc., ou de l'accessibilité du fœtus.

Une échographie de contrôle après une semaine sera raisonnable pour vérifier la bonne vitalité du ou des autres fœtus et rassurer la patiente. L'antibiothérapie après ce geste est discutable.

A noter que si on doit faire une biopsie de trophoblaste avant la réduction embryonnaire le risque de fausse couche spontané n'est pas augmenté, tandis qu'une amniocentèse après une réduction embryonnaire augmente le risque de fausse couche à 5 % [68].

En conclusion, il faut garder à l'esprit que la réduction embryonnaire est un geste difficile qui constitue une épreuve psychologique pour les patientes, pour lesquelles un soutien psychologique est nécessaire [69, 70].

Approches thérapeutiques

Fœtoscopie laser

La photocoagulation par laser est la technique utilisée en première intention dans le traitement d'un STT. Elle n'est utilisée secondairement qu'après la pince bipolaire dans la réalisation d'un fœticide sélectif par coagulation du cordon.

Le but de la coagulation fœtoscopique est de corriger de façon définitive les mécanismes physiopathologiques à l'origine du STT en interrompant les connexions vasculaires placentaires. De façon pragmatique, la coagulation fœtoscopique permet de passer d'une angio-architecture placentaire anastomotique spécifique des grossesses monochoriales à une vascularisation individuelle «étanche» de type bichoriale. Cette technique consiste en l'introduction, sous anesthésie locale, d'un fœtoscope et d'une fibre laser à travers un seul trocart de 2,5 à 3,5 mm de diamètre dans la cavité amniotique contenant l'hydramnios afin de coaguler les anastomoses vasculaires placentaires [34, 71, 72]. Les instruments utilisés sont des fœtoscopes semi-rigides de 1,3 ou 2 mm de diamètre en fonction du terme de la grossesse. La coagulation est réalisée par énergie laser avec une fibre de 400 µm [73, 74]. L'opérateur cherche à introduire le fœtoscope dans une zone libre de tout placenta (abord utérin latéral) et, dans certains cas, il choisira un abord transplacentaire le plus à distance de la membrane interamniotique, de façon à obtenir un champ de vision le plus large possible. L'intervention se termine par l'évacuation du liquide amniotique en excès. Le repère anatomique conditionnant l'identification des vaisseaux anastomotiques est la membrane interamniotique [24]. Une des principales limites de cette technique réside dans la visualisation de toutes les anastomoses de la plaque choriale. L'abord de la cavité amniotique est bien standardisé afin d'optimiser la visualisation de la membrane par fœtoscopie, en suivant une ligne virtuelle joignant les deux cordons ombilicaux [34, 71]. En dépit d'un geste chirurgical satisfaisant, jusqu'à 20 % des placentas examinés après la délivrance retrouvent la persistance d'anastomoses, le plus souvent peu nombreuses, très fines et sans incidence sur le pronostic [75]. Cependant, dans environ 15 % des cas, ces anastomoses persistantes seront actives et on assistera soit à une récidive du syndrome, soit à une séquence anémie-polyglobulie (TAPS) *in utero* par hémorragie fœto-fœtale [15, 75]. La reconnaissance de ces complications est bien standardisée et leur prise en charge permet la survie de 50 et 80 % des jumeaux concernés respectivement [49].

La coagulation sélective permet d'obtenir la survie des deux jumeaux dans 55 à 60 % des cas et celle d'au moins un jumeau dans 76 à 85 % des cas [34, 76–79]. L'étude européenne multicentrique randomisée Eurofœtus a comparé la coagulation laser aux amniodrainages itératifs dans les grossesses compliquées par un STT avant 26 SA [34]. Les grossesses traitées par laser ont plus de chances d'obtenir au moins un fœtus vivant à la période périnatale (76 *versus* 56 % pour les amniodrainages) et à 6 mois de la naissance (76 *versus* 51 %). Le traitement par laser prolonge la durée de la grossesse d'un mois en moyenne (33 *versus* 29 SA). L'étude Eurofœtus [34] a également démontré que le laser a une efficacité supérieure à celle de l'amniodrainage à tous les stades de développement et toutes les formes de présentation du STT. La coagulation laser protège les survivants de complications neurologiques, en particulier en cas de décès secondaire d'un des jumeaux. Les enfants issus du groupe traité par laser ont eu une incidence plus faible de leucomalacies périventriculaires (6 *versus* 14 %). Il a été montré qu'à prématurité égale, les survivants d'un STT traité par laser ont le même pronostic que des jumeaux bichoriaux [78]. Enfin, le suivi à long terme des survivants est actuellement réalisé au sein d'un réseau centré par un Centre maladie rare (CMR) à l'hôpital Necker-Enfants Malades et cinq centres

collaborateurs en partenariat avec les centres d'investigations cliniques. Les survivants des cas traités dans le cadre de l'étude Eurofœtus ont maintenant 6 ans pour les plus âgés, et il apparaît que le pronostic est bien établi dés la période périnatale [80].

La majorité des centres s'accordent sur une limite de 26 SA pour la réalisation d'un laser fœtoscopique, ce qui représente un compromis entre une augmentation de la prématurité et les complications liées a l'intervention. Cependant, l'amélioration de la technique chirurgicale et du pronostic postopératoire soulève légitimement la question de la pertinence d'un tel seuil.

Interruption sélective de grossesse

Dans les grossesses monochoriales biamniotiques, la méthode conventionnelle de fœticide par injection intravasculaire fœtale de chlorure de potassium ou de Xylocaïne® ne peut être utilisée à cause du passage du produit à travers les anastomoses vasculaires placentaires. En outre, ces mêmes anastomoses peuvent provoquer une hémorragie fœto-fœtale du jumeau survivant dans la circulation du fœtus décédé [81–83].

En conséquence, pour les fœticides sélectifs dans les grossesses monochoriales MC, il faut avoir recours à une méthode d'occlusion du cordon ombilical pour interrompre la circulation du fœtus concerné tout en protégeant le cojumeau de l'exsanguination [84].

De nombreuses techniques ont été proposées et incluent la ligature du cordon [85], l'embolisation par radiofréquence [38], la compression externe et la coagulation à la pince mono- ou bipolaire, la coagulation au laser de la base du cordon, la transsection au scalpel harmonique à ultrasons [86] ou la thermocoagulation [87]. La coagulation du cordon par pince bipolaire est jusqu'à ce jour la technique la plus sûre, la plus reproductible et la mieux documentée [88, 89].

Les indications de la coagulation de cordon comprennent : les jumeaux acardiaques (TRAP), les malformations sévères, le retard de croissance sévère pré-mortem dans le STT dans les cas où le pronostic d'un des jumeaux est réservé ou l'abord chirurgical pour laser conventionnel a été tenu en échec et ne peut pas techniquement être refait. Cette stratégie chirurgicale permet un taux de survie du jumeau survivant de 86 à 94 % [89, 90].

Pour la coagulation laser, elle se fait avec le même matériel chirurgical sus-décrit dans la fœtoscopie opératoire et consiste en la coagulation des anastomoses de la plaque choriale. La seule différence réside dans le fait que ce sont les vaisseaux autour de la base du cordon de la masse acardiaque qui sont visualisés et coagulés.

Pour la coagulation à la pince, une pince bipolaire d'un diamètre de 2,5 mm est utilisée. Les coagulations aux insertions placentaire ou abdominale sont favorisées car ces dernières sont relativement plus immobiles et plus accessibles que le reste du cordon. Lorsque le cordon est maintenu par la pince bipolaire, elle est alors rétractée afin d'éviter les lésions thermiques au niveau du placenta, de la paroi utérine, du fœtus et pour vérifier la bonne saisie du cordon. La coagulation est débutée avec une puissance de 15 watts pendant 15 secondes. L'efficacité du geste est évaluée par l'apparition de bulles de vapeur hyperéchogènes et par l'augmentation de l'échogénécité du cordon [91]. En l'absence de bulles, la puissance est augmentée par paliers de 5 watts jusqu'à un maximum de 50 watts. La coagulation dure en moyenne 10 minutes. Afin de diminuer le risque d'échec de cette méthode, deux segments de cordon sont successivement coagulés lors de l'intervention.

RÉFÉRENCES

[1] Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies : risks and prevention. Hum Reprod Update 2005; 11 : 575–93.

[2] Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, et al. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. Br J Obstet Gynaecol 2006; 113 : 528–35.

[3] Russell RB, Petrini JR, Damus K, et al. The changing epidemiology of multiple births in the United States. Obstet Gynecol 2003; 101 : 129–35.

[4] Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104 : 1203–7.

[5] Shetty A, Smith AP. The sonographic diagnosis of chorionicity. Prenat Diagn 2005; 25 : 735–9.

[6] Ville Y. Monochorionic twin pregnancies : dangerous liaisons. J Gynecol Obstet Biol R Reprod (Paris) 2000; 29 : 223–6.

[7] Quarello E, Ville Y. [Specific aspects of monochorionic pregnancies]. Rev Prat 2006; 56 : 2239–47.

[8] Ville Y. Monochorionic twin pregnancies : « les liaisons dangereuses ». Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10 : 82–5.

[9] Ville Y. Chorionicity and mode of fertilization : a long-standing misconception. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28 : 635–6.

[10] Benirschke K. Origin and clinical significance of twinning. Clin Obstet Gynecol 1972; 15 : 220–35.

[11] Machin G, Bamforth F, Innes M, McNichol K. Some perinatal characteristics of monozygotic twins who are dichorionic. Am J Med Genet 1995; 55 : 71–6.

[12] Machin G. Placentation in multiple births. Twin Res 2001; 4 : 150–5.

[13] Benirschke K. The contribution of placental anastomoses to prenatal twin damage. Hum Pathol 1992; 23 : 1319–20.

[14] De Lia J, Fisk N, Hecher K, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome – debates on the etiology, natural history and management. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16 : 210–3.

RÉFÉRENCES

[15] Lewi L, Jani J, Cannie M, et al. Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome : is there more than meets the eye ? Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 : 790–5.

[16] Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies : relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 417–26.

[17] Saunders NJ, Snijders RJ, Nicolaides KH. Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 820–4.

[18] Hecher K, Hackeloer BJ, Ville Y. Umbilical cord coagulation by operative microendoscopy at 16 weeks' gestation in an acardiac twin. Ultrasound Obstet Gynecol 1997 ; 10 : 130–2.

[19] Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacos E, et al. Monochorionic diamniotic twins : complications and management options. Curr Opin Obstet Gynecol 2003 ; 15 : 177–94.

[20] Bryan E, Little J, Burn J. Congenital anomalies in twins. Baillieres Clin Obstet Gynecol 1987 ; 1 : 697–721.

[21] El Kateb A, Ville Y. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008 ; 22 : 63–75.

[22] Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med 2007 ; 20 : 589–97.

[23] Ville Y. [Twin transfusion syndrome]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1998 ; 27 : 255–7.

[24] Stirnemann JJ, Nasr B, Quarello E, et al. A definition of selectivity in laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome and its relationship to perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198 (62) : e1–6.

[25] Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy : a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 199 : 514–8.

[26] Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, et al. Increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 1997 ; 10 : 86–9.

[27] Ville Y, Proudler A, Abbas A, Nicolaides K. Atrial natriuretic factor concentration in normal, growth-retarded, anemic, and hydropic fetuses. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 777–83.

[28] Ville Y, Sideris I, Nicolaides KH. Amniotic fluid pressure in twin-to-twin transfusion syndrome : an objective prognostic factor. Fetal Diagn Ther 1996 ; 11 : 176–80.

[29] Mahieu-Caputo D, Muller F, Joly D, et al. Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome : the renin-angiotensin system hypothesis. Fetal Diagn Ther 2001 ; 16 : 241–4.

[30] Nizard J, Bonnet D, Fermont L, Ville Y. Acquired right heart outflow tract anomaly without systemic hypertension in recipient twins in twin-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 ; 18 : 669–72.

[31] Sebire NJ, D'Ercole C, Carvelho M, et al. Inter-twin membrane folding in monochorionic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 1998 ; 11 : 324–7.

[32] El Kateb A, Nasr B, Nassar M, et al. First-trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. Prenat Diagn 2007 ; 27 : 922–5.

[33] Sebire NJ, Souka A, Skentou H, et al. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Hum Reprod 2000 ; 15 : 2008–10.

[34] Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004 ; 351 : 136–44.

[35] Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. J Perinatol 1999 ; 19 : 550–5.

[36] Taylor MJ, Govender L, Jolly M, et al. Validation of the quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 1257–65.

[37] Quarello E, Ville Y. In : Imagerie des grossesses gémellaires. Montpellier : Sauramps médical ; 2005. p. 75

[38] Tsao K, Feldstein VA, Albanese CT, et al. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : 635–40.

[39] Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of fortynine pregnancies complicated by acardiac twinning. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 907–12.

[40] Healey MG. Acardia : predictive risk factors for the co-twin's survival. Teratology 1994 ; 50 : 205–13.

[41] Arias F, Sunderji S, Gimpelson R, Colton E. Treatment of acardiac twinning. Obstet Gynecol 1998 ; 91 : 818–21.

[42] Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 : 782–9.

[43] Livingston JC, Foong-Yen L, Polzin W, et al. Intrafetal radiofrequency ablation for twin reversed arterial perfusion (TRAP) : a single-center experience. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 399e1–3.

[44] De Groot R, Van Den Wijngaard JP, Umur A, et al. Modeling acardiac twin pregnancies. Ann N Y Acad Sci 2007 ; 1101 : 235–49.

[45] Brassard M, Fouron JC, Leduc L, et al. Prognostic markers in twin pregnancies with an acardiac fetus. Obstet Gynecol 1999 ; 99 : 409–14.

[46] Diehl W, Hecher K. Selective cord coagulation in acardiac twins. Semin Fetal Neonatal Med 2007 ; 12 : 458–63.

RÉFÉRENCES

[47] Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly : current issues in prenatal assessment and treatment. Prenat Diagn 2005 ; 25 : 796–806.

[48] Gratacos E, Carreras E, Becker J, et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 24 : 159–563.

[49] Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 : 796–803.

[50] Sperling LC, Kiil LU, Larsen V, et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. Ultrasound Obstet Gynecol 2007 ; 29 : 517–26.

[51] Machin GA. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. Am J Med Genet 1996 ; 61 : 216–28.

[52] Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, et al. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function : prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. Heart 2002 ; 88 : 271–7.

[53] Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins : a register-based study. Hum Reprod 2008 ; 23 : 1306–11.

[54] Cleary-Goldman J, Berkowitz R. First trimester screening for down syndrome in multiple pregnancy. Semin Perinatol 2005 ; 29 : 395–400.

[55] Bush MC, Malone FD. Down syndrome screening in twins. Clin Perinatol 2005 ; 32 : 373–86.

[56] Odibo AO, Lawrence-Cleary K, Macones GA. Screening for aneuploidy in twins and higher-order multiples : is first-trimester nuchal translucency the solution ? Obstet Gynecol Surv 2003 ; 58 : 609–14.

[57] Ferrara L, Gandhi M, Litton C, et al. Chorionic villus sampling and the risk of adverse outcome in patients undergoing multifetal pregnancy reduction. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 199(408) : e1–4.

[58] Zadori J, Kozinszky Z, Orvos H, et al. The incidence of major birth defects following in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet 2003 ; 20 : 131–2.

[59] Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons : health-related and social implications for the children and their families. Hum Reprod 2003 ; 18 : 1234–43.

[60] Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births : final data for 2005. Hyattville, MD : National Center for Health Statistics ; 2007. National Vital Statistics Report No. vol 56#6. Annual compilation of birth data from the USA showing prevalence of multiple pregnancies.

[61] Blickstein I, Keith LG. The decreased rates of triplet births : temporal trends and biologic speculations. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 327–31.

[62] Dumez Y, Oury JF. Method for first trimester selective abortion in multiple pregnancy. Contrib Gynecol Obstet 1986 ; 15 : 50–3.

[63] Evans MI, Fletcher JC, Zador IE, et al. Selective first trimester termination in octuplet and quadruplet pregnancies : clinical and ethical issues. Obstet Gynecol 1988 ; 71 : 289–96.

[64] Timor-Tritsch IE, Peisner DB, Monteagudo A, et al. Multifetal pregnancy reduction by transvaginal puncture : evaluation of the technique used in 134 cases. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 799–804.

[65] Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, et al. Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 97–103.

[66] Kumar S, O'Brien A. Recent developments in fetal medicine. BMJ 2004 ; 328 : 1002–6.

[67] Evans M, Britt D. Fetal reduction 2008. Curr Opin Obstet Gynecol 2008 ; 20 : 386–93.

[68] McLean A, Evans MI, Carpenter RJ, Johnson MP, Goldberg JD. Genetic amniocentesis following multifetal pregnancy reduction does not increase the risk of pregnancy loss. Prenat Diagn 1998 ; 18 : 186–8.

[69] Garel M, Stark C, Blondel B, et al. Psychological reactions after multifetal pregnancy reduction : a two-year follow-up study. Hum Reprod 1997 ; 12 : 617–22.

[70] Sentilhes L, Audibert F, Dommergues M, et al. Multifetal pregnancy reduction : indications, technical aspects, and psychological impact. Presse Med 2008 ; 37 : 295–306.

[71] Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 1995 ; 332 : 224–7.

[72] Ville Y, Hecher K, Gagnon A, et al. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 446–53.

[73] Ville Y, Hecher K, Ogg D, et al. Successful outcome after Nd : YAG laser separation of chorioangiopagus-twins under sonoendoscopic control. Ultrasound Obstet Gynecol 1992 ; 2 : 429–31.

[74] Yamamoto M, Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome : management options and outcomes. Clin Obstet Gynecol 2005 ; 48 : 973–80.

[75] Robyr R, Quarello E, Ville Y. Management of feto-fetal transfusion syndrome. Prenat Diagn 2005 ; 25 : 786–95.

[76] Yamamoto M, Ville Y. Recent findings on laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Curr Opin Obstet Gynecol 2006 ; 18 : 87–92.

[77] Cavicchioni O, Yamamoto M, Robyr M, et al. Intrauterine fetal demise following laser treat-

RÉFÉRENCES

ment in twin-to-twin transfusion syndrome. Br J Obstet Gynaecol 2006 ; 113 : 590–4.

[78] Senat MV, Loizeau S, Couderc S, et al. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 1320–4.

[79] Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome : a role for fetal blood sampling. Ultrasound Obstet Gynecol 2002 ; 20 : 360–3.

[80] Salomon LJ, Ortquist L, Aegenter P, Bussiènes L, Staracci S, Stinnemann J, Essaoui M, Bennard JP, Ville Y. Longterm developmental follow-up of infants who participed in a randomized clinical trial of amniocentesis us laser photocoagulation for the treatment of twintotwin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2010 ; 203 : 444, e1–7.

[81] Sepulveda W, Corral E, Aiello H, et al. Intrafetal alcohol chemosclerosis of acardiac twins : a multicenter experience. Fetal Diagn Ther 2004 ; 19 : 448–52.

[82] Machin G, Still K, Lalani T. Correlations of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 monochorionic twin pregnancies. Am J Med Genet 1996 ; 61 : 229–36.

[83] Sepulveda W, Bower S, Hassan J, Fisk NM. Ablation of acardiac twin by alcohol injection into the intra-abdominal umbilical artery. Obstet Gynecol 1995 ; 86 : 680–1.

[84] Rossi A, D'Addario V. Umbilical cord oclusion for selective feticide in complicated monochorionic twins : a systematic review of literature. Am J Obstet Gynecol 2009 ; 200 : 123–9.

[85] Gallot D, Laurichesse H, Lemery D. Selective feticide in monochorionic twin pregnancies by ultrasound-guided umbilical cord occlusion. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 22 : 484–8.

[86] Lopoo JB, Paek BW, Maichin GA, et al. Cord ultrasonic transection procedure for selective termination of a monochorionic twin. Fetal Diagn Ther 2000 ; 15 : 177–9.

[87] Rodeck C, Deans A, Jauniaux E. Thermocoagulation for the early treatment of pregnancy with an acardiac twin. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1293–5.

[88] Ville Y. Selective feticide in monochorionic pregnancies : toys for the boys or standard of care ? Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 22 : 448–50.

[89] Robyr R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. Br J Obstet Gynaecol 2005 ; 112 : 1344–8.

[90] Sullivan AE, Varner MW, Ball RH, et al. The management of acardiac twins : a conservative approach. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 1310–3.

[91] Deprest JA, Audibert F, Van Schoubroeck D, et al. Bipolar cord coagulation of the umbilical cord in complicated monochorionic twin pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 340–5.

CHAPITRE

26 Physiologie et régulation du liquide amniotique

L. Sentilhes

Nos connaissances sur le rôle du fœtus et de ses annexes dans la production et la réabsorption du liquide amniotique restent très limitées [1]. Cependant, la compréhension de la physiologie du liquide amniotique en termes de composition, volumes et échanges avec le compartiment maternel est un préalable à la compréhension de nombreux tableaux cliniques prénataux. Ainsi, le volume de liquide amniotique est un indicateur essentiel du bien-être fœtal. Les anomalies de volume, qu'il s'agisse du manque de liquide amniotique (oligoamnios) ou de l'excès de liquide amniotique (hydramnios), sont des signes d'appel d'une pathologie fœtale ou maternelle, et sont fortement corrélés à une augmentation de la mortalité et de la morbidité fœtale, même en l'absence de malformations associées [2, 3].

Volume du liquide amniotique

L'appréhension de la question du volume de liquide amniotique doit tenir compte du caractère très dynamique de celui-ci. En effet, outre les variations interindividuelles très importantes, le volume du liquide amniotique varie au cours de la grossesse. Jusque vers 20 semaines d'aménorrhée (SA), il augmente très progressivement et est corrélé au poids fœtal [4–6]. Il atteint un maximum vers 34 SA pour ensuite diminuer progressivement (tableau 26.1).

TABLEAU 26-1

Volume du liquide amniotique au cours de la grossesse [7].

Terme (SA)	*Volume moyen (mL)*
7	20
10	30
12	60
14	100
16	140
20	350
25	670
34	980
40	800
42	540

Les variations interindividuelles sont très importantes. Les limites inférieures et supérieures, au-delà desquelles la quantité de liquide amniotique est considérée comme pathologique, sont respectivement 200 mL (oligoamnios) et 2 000 mL (hydramnios) à terme [7, 8] (fig. 26.1).

Production et résorption

Avant 20 SA

La cavité amniotique apparaît au 7e jour après la fécondation. Au cours des premières semaines, le liquide amniotique est essentiellement un ultrafiltrat du plasma maternel [9]. Entre 10 et 20 SA, sa composition est isotonique au sérum maternel et fœtal. Cela est lié aux échanges se produisant à travers la peau fœtale, non kératinisée, qui est alors perméable à l'eau, aux électrolytes et aux éléments biochimiques [5]. La kératinisation de la peau débutera vers 20 SA pour s'achever à 25 SA. Dès la fin du 1er trimestre, le rein fœtal est capable de réabsorber le sodium et de sécréter de petites quantités d'urine [10, 11].

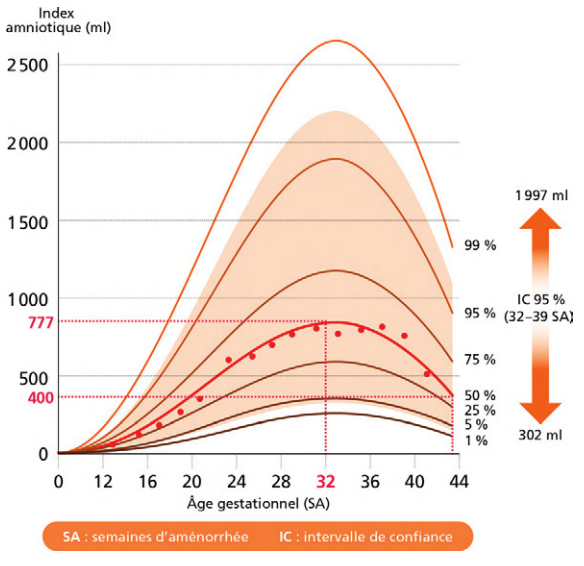


Fig. 26.1. – *Volume amniotique en fonction de l'âge gestationnel (SA : semaines d'aménorrhée; IC : intervalle de confiance) (modifié d'après Brace et Wolf [8]).*

Après 20 SA (fig. 26.2)

Plusieurs éléments collaborent à la formation et l'élimination du liquide amniotique. Les deux principales sources sont la diurèse fœtale et les sécrétions pulmonaires, tandis que les deux principales voies de réabsorption sont la déglutition fœtale et l'absorption dans le sang fœtal à travers la surface fœtale et le placenta (absorption intramembranaire) [12, 13].

Appareil urinaire

C'est la principale source de liquide amniotique dans la seconde moitié de la gestation. La production urinaire augmente de 110 mL/kg/j à 25 SA à 190 mL/kg/j à 39 SA. Ainsi, la diurèse atteindrait 600 mL/24 heures en fin de gestation [14]. Les techniques ultrasonores en temps réel ont permis de mesurer de façon non invasive le volume vésical et de quantifier la diurèse [15, 16]. Par ces méthodes, la production quotidienne d'urines à terme était estimée entre 1 000–1 200 mL [17]. Cette discordance est liée aux différentes techniques utilisées et l'estimation de la diurèse fœtale à terme semble se rapprocher de 700–900 mL/j [18, 19]. L'osmolalité urinaire est d'environ 100 mOsm/L [20]. La régulation de la diurèse est dépendante de plusieurs hormones dont l'aldostérone, l'arginine vasopressine du système rénine-angiotensine et des prostaglandines. L'administration d'antiprostaglandines diminue la diurèse fœtale [20, 21].

Appareil respiratoire

Le poumon fœtal sécrète à partir de la 18e SA un liquide pulmonaire. La quantité de liquide sécrété augmente progressivement pour atteindre environ 200 à 300 mL/24 heures en fin de gestation [22]. Cette sécrétion est influencée par des facteurs endocrines, dont l'adrénaline, l'arginine vasopressine et l'hypoxie en sont de potentiels inhibiteurs [13]. Le liquide pulmonaire s'accumule dans les alvéoles et est excrété au moment des mouvements respiratoires fœtaux. Deux options sont alors possibles : excrétion vers la cavité amniotique (50 %) ou déglutition (50 %) [9].

Classiquement, la résorption du liquide amniotique se fait par la déglutition vers le tube digestif, le poumon fœtal ne semblant pas participer à ce phénomène. Cependant, l'existence d'une résorption de liquide amniotique au niveau du parenchyme pulmonaire est aujourd'hui controversée : de nombreux travaux ont montré un passage de liquide amniotique dans les voies aériennes [23–25]. Les conditions de résorption du liquide amniotique seraient ainsi réunies puisque le liquide amniotique, hypotonique, est alors en contact sur une grande surface au niveau des alvéoles pulmonaires, avec l'important lit capillaire fœtal contenant un plasma hypertonique par rapport au liquide amniotique [5,19]. Pour certains auteurs, cette résorption du liquide amniotique serait majeure, supérieure à la résorption digestive [26].

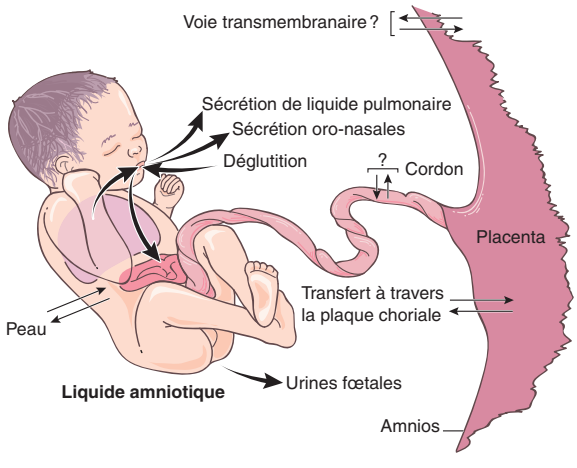


Fig. 26.2. – *Constitution du liquide amniotique. Mouvements de fluides à mi-gestation (modifié d'après Brace [12]).*

Appareil digestif

La déglutition est classiquement le mécanisme prépondérant de résorption du liquide amniotique. Cette résorption est commandée par l'oropharynx dès 11 SA. Un obstacle (fonctionnel ou anatomique) de la voie digestive se traduit par l'apparition d'un hydramnios. Le débit de déglutition est variable, allant de 7 mL/j à 16 SA à 200–500 mL/j à terme [9].

Voie intramembranaire

Elle était définie initialement par tous les échanges entre le liquide amniotique et le sang fœtal à travers la surface fœtale du placenta. Sa définition a ensuite été étendue à tous les échanges passifs entre le liquide amniotique et le sang fœtal qui ont lieu au travers d'une surface. Elle inclut donc maintenant les échanges s'effectuant au travers de la peau fœtale ou du cordon ombilical [12].

Placenta

C'est le principal flux de la voie intramembranaire. Les flux sont bidirectionnels, mais le flux net d'eau à travers la plaque choriale est en faveur de la sortie de la cavité amniotique vers le placenta (200 à 500 mL/j) [27]. Cette voie jouerait un rôle de régulation important dans certaines situations telles que l'atrésie ou l'obstruction œsophagienne [12].

Peau

Elle est une zone d'échanges primordiale dans les deux sens entre le fœtus et le liquide amniotique dans la première moitié de la grossesse. La kératinisation à partir de 20 SA met classiquement fin à cette perméabilité, sauf pour les substances liposolubles de faible poids moléculaire [12].

Cordon ombilical

L'épithélium qui le recouvre est imperméable aux échanges en début de grossesse. Après 20 SA, ils sont possibles mais, compte tenu de la faible surface d'échanges entre vaisseaux ombilicaux et liquide amniotique, le cordon semble être une zone d'échanges quantitativement peu importante [28].

Voie transmembranaire : les membranes amniochoriales

Cette voie semble être marginalement impliquée dans la régulation du liquide amniotique à l'état normal. Les membranes amniochoriales jouent le rôle d'une membrane semi-perméable au travers de laquelle se font des transferts d'eau dont les flux sont bidirectionnels [8, 29]. Au cours du 3e trimestre, compte tenu d'un déficit osmotique constant du liquide amniotique par rapport au plasma maternel de 30 mOsm/kg, le flux net des échanges est une sortie du liquide de la cavité amniotique vers la mère de 0,3 à 0,7 mL/h (voie transmembranaire). La prolactine jouerait un rôle prépondérant dans la régulation de ces échanges [30].

Sécrétions oronasales

Elles participent à l'augmentation du volume amniotique mais leur flux est négligeable. Il serait d'environ de 25 mL/j pour un fœtus pesant 3 kg [12].

Régulation du liquide amniotique

Les échanges d'eau entre le liquide amniotique et la mère seraient considérables. Ils sont estimés à environ 460 mL/h. Les mécanismes de régulation et circulation du liquide amniotique sont loin d'être élucidés. Cependant, nous savons que le fœtus est capable d'augmenter sa diurèse en réponse à une hypervolémie fœtale [8], et de la diminuer *via* la vasopressine en réponse à une hypovolémie fœtale [31], une hyperosmolalité du plasma maternel [32] ou une déshydratation maternelle [33, 34]. La relative constance du volume amniotique, pendant la grossesse, malgré un volume d'échange considérable et de multiples voies de transferts maternofœtaux, témoigne de la remarquable coordination de ses moyens de régulation [35]. Le contrôle de la circulation du liquide amniotique dépendrait essentiellement de l'état d'hydratation fœtale [1].

Composition du liquide amniotique

La composition du liquide amniotique est proche de celle du sérum maternel et fœtal en début de grossesse [5]. Lorsque la production urinaire devient plus importante, à partir de 20 SA, l'osmolalité décroît passant, de 278 mOsm/kg à 258 mOsm/kg à terme.

Il est composé de 98 % d'eau. Sa densité est de 1,006 et son pH se situe entre 7,10 et 7,20. Le taux de sodium est de 116 mmol/L, alors qu'il est de 142 dans le plasma fœtal et de 40 dans les urines. Les concentrations de sodium et de chlore diminuent au cours de la grossesse, alors que celles de l'urée et de la créatinine augmentent respectivement de 70 et 250 % [19]. La composition électrolytique et l'osmolalité du liquide amniotique participent à la régulation du volume de ce dernier ; l'injection d'un litre de liquide amniotique artificiel dans la cavité amniotique de la brebis entraîne une normalisation du volume dans les 24 heures, tandis que l'injection d'une quantité identique de mannitol isotonique s'accompagne d'une augmentation du volume de liquide amniotique persistant plus de 24 heures [36].

Hormis les électrolytes, le liquide amniotique comporte de nombreux composants dont le rôle et la valeur clinique ne sont pas toujours élucidés. La connaissance de leur existence et de leur cinétique peut cependant être précieuse en clinique prénatale. Tous les acides aminés sont présents dans le liquide amniotique. L'étude de leur profil peut s'avérer intéressante dans l'analyse des pathologies malformatives. Plusieurs familles d'enzymes ont été mises en évidence dans le liquide amniotique. La diamine oxydase, enzyme hépatique de dégradation des acides aminés, est présente dans le liquide amniotique à un taux nettement supérieur à celui observé dans le sang maternel. Sa détection dans le vagin maternel permet d'affirmer une rupture des membranes. L'électrophorèse des cholinestérases permet, en cas de détection de l'acétylcholinestérase, de s'orienter vers un diagnostic d'anomalie de fermeture du tube neural [9]. Le liquide amniotique normal contient des enzymes digestives dont l'évolution dépend de la physiologie digestive fœtale. Ainsi, avant 13 SA le tube digestif est clos, et bien que les entérocytes sécrètent déjà des enzymes digestives, le liquide amniotique n'en contient pas encore. À 13 SA, date de l'ouverture de la membrane anale, les sécrétions accumulées dans le tube digestif inondent le liquide amniotique. Au-delà de 18 SA, les modifications de la composition du méconium et la maturité du sphincter anal interdisent tout nouvel écoulement, et les activités des enzymes digestives s'effondrent. Ainsi, entre 16 et 20 SA, seule l'analyse des profils avec diminution d'activité sera possible, alors qu'au-delà de 20 SA, seules les augmentations anormales de ces enzymes pourront être analysées [13]. Les enzymes digestives du liquide amniotique étudiées sont la gammaglutamyl-transpeptidase (GGTP), la leucine-aminopeptidase (LAP) et les isoenzymes de la phosphatase alcaline (PAL). À titre d'exemple, une augmentation des GGTP après 20 SA observée devant un tableau de sténose digestive fœtale orientera vers des régurgitations en rapport avec une obstruction sous-vatérienne [7].

Les phospholipides dans le liquide amniotique ont fait l'objet de nombreuses études car ils jouent un rôle majeur dans la composition du surfactant. Un rapport du taux de

lécithines sur sphingomyélines supérieur à 2 est synonyme de bonne maturation pulmonaire [9].

L'alpha-1-fœtoprotéine est exclusivement synthétisée par le foie fœtal. Elle se retrouve dans le sang maternel à un taux mille fois inférieur à celui du sérum fœtal. Son taux augmente rapidement dans le liquide amniotique lorsqu'un contact existe entre celui-ci et le système circulatoire fœtal, lors par exemple d'une amniocentèse [13].

De nombreuses hormones sont présentes dans le liquide amniotique : la prolactine, qui aurait un rôle dans la régulation du volume du liquide amniotique, augmente à partir de 14 SA pour atteindre un plateau de 18 à 28 SA, et diminue ensuite jusqu'à 36 SA.

Les facteurs de croissance, comme l'*epidermal growth factor* et l'*insulin growth factor*, sont très nombreux.

La quantité de cellules présentes dans le liquide amniotique augmente avec le terme. Jusqu'à 20 SA, il existe deux principales populations de cellules vivantes : les cellules fibroblastiques et épithéliales (cellules de desquamation amniotique ou cutanée). Le maximum de cellules vivantes est recueilli après la 16e SA. À partir de 20 SA, les cellules vivantes disparaissent rapidement, les cellules nucléées étant remplacées par des cellules de desquamation [13].

Rôle du liquide amniotique

Le liquide amniotique entoure le fœtus pendant toute la vie intra-utérine. Il protège de façon essentielle du fœtus contre les traumatismes externes par un rôle tampon et permet, en offrant un espace à faible résistance et en maintenant l'expansion de la cavité utérine, la mobilité fœtale, indispensable au développement fœtal, en particulier des appareils locomoteur, cardiopulmonaire et digestif. De plus, il possède des propriétés antibactériennes et assure une lubrification, prévenant l'apparition des brides amniotiques [1].

Rôle antibactérien

Le liquide amniotique acquiert des propriétés bactériostatiques dès 14 SA, mais qui ne deviennent réellement effectives qu'à partir de 28 SA. L'activité bactéricide n'apparaît qu'à 31 SA et devient maximale à terme. Cette action antibactérienne est dépendante de la présence, dans le liquide amniotique, d'immunoglobulines, de β-lysine, de complexes protéine-zinc, de cytokines, de lysozymes et de peroxydases [9].

Rôle mécanique

Le liquide amniotique étant incompressible, il est responsable de l'augmentation de volume de la cavité amniotique. Il permet donc les mouvements actifs du fœtus indispensables à la maturation de la motricité et à la trophicité musculaire générale. Il protège aussi le fœtus contre les traumatismes externes et permet une lubrification de nature à prévenir l'apparition de brides amniotiques [22]. De plus, le liquide amniotique joue un rôle primordial dans le développement du poumon fœtal en permettant des mouvements respiratoires réguliers, une ampliation thoracique satisfaisante, et la présence d'une contre-pression liquidienne dans l'arbre trachéobronchique [9].

Rôle environnemental

Le liquide amniotique garantit la stabilité de l'environnement fœtal sur le plan physique (température locale, volume). Il représente également l'environnement sensoriel du fœtus en termes de goût, d'odorat et d'audition [13].

Évaluation du volume du liquide amniotique

En théorie, il existe trois techniques permettant de mesurer le volume amniotique. En pratique clinique, la mesure est indirecte, fondée sur l'échographie et l'index de liquide amniotique.

Mesure directe à l'accouchement

C'est le recueil du liquide s'écoulant à travers les voies génitales lors de la rupture des membranes. Cette méthode est peu précise, le recueil étant en pratique difficile, incomplet, et correspondant souvent à un mélange de liquide amniotique et de saignement maternel. Enfin, cette mesure ne permet qu'une évaluation tardive, dont le seul intérêt est d'orienter le bilan néonatal [9, 37]. Elle peut être enfin utile à la confirmation postnatale d'une anomalie de volume de liquide dépistée en prénatal.

Méthodes de dilution

Les méthodes de dilution sont les plus précises. Elles sont basées sur l'utilisation d'un marqueur, tel que le bleu de Coomassie ou surtout l'acide para-amino-hippurique. Compte tenu que ces méthodes de dilution nécessitent au moins deux amniocentèses et qu'elles reposent sur l'hypothèse contestable que la dilution du marqueur survient après un intervalle de 15 à 30 minutes [38], elles ne sont pas utilisées en routine chez la femme enceinte et sont réservées à la recherche expérimentale. Cette méthode par dilution a cependant permis d'établir la courbe de référence du volume de liquide amniotique pendant la grossesse [8].

Mesures échographiques

Diverses méthodes ont été proposées pour évaluer échographiquement le volume amniotique, de façon qualitative, quantitative ou semi-quantitative.

Méthode qualitative

Elle consiste à comparer subjectivement l'espace occupé par le liquide amniotique avec l'espace occupé par le fœtus et le placenta. Cette méthode est simple, rapide, mais peu reproductible : il existe une grande variabilité inter- et intra-observateur, celles-ci étant d'autant plus faibles que l'expérience de l'opérateur est grande [39]. De plus, cette méthode ne permet pas de suivre de façon objective l'évolution de la quantité de liquide amniotique ni l'échange d'information quantifiée. Il est donc essentiel de disposer d'une méthode plus objective d'évaluation de la quantité de liquide amniotique.

Méthode quantitative

Elle consiste à calculer le volume total de la cavité amniotique à partir de trois mesures échographiques faites sur une coupe longitudinale et sur une coupe transversale. Gohari et al. [40] ont défini à partir de cette mesure du volume utérin des courbes de référence permettant, en fonction du terme, d'établir le diagnostic d'hydramnios ou d'oligoamnios. Cette méthode n'est que peu utilisée en pratique clinique.

Méthodes semi-quantitatives

Mesure de la plus grande citerne

Elle a été proposée pour la première fois par Chamberlain et al. [2] et correspond à la mesure (en cm) de la profondeur (diamètre vertical) de la plus grande citerne de liquide amniotique, sans interposition du cordon ombilical. Une valeur inférieure à 1 cm définit l'oligoamnios, tandis qu'une valeur supérieure à 8 cm définit l'hydramnios. Cette mesure semi-quantitative est significativement corrélée aux grossesses d'issue défavorable [2].

Bottoms et al. [41] ont démontré qu'une grande citerne inférieure à 1 cm était excessivement rare. Il en faisait donc un marqueur très sensible de grossesse à issue défavorable. Enfin, Goldstein et Filly [42] ont comparé le rendement de la mesure de la plus grande citerne avec une mesure qualitative du volume amniotique. Aucune différence significative entre les deux méthodes n'a été retrouvée.

Index amniotique

Proposé par Phelan en 1987, il est préféré par la majorité des auteurs [43]. L'utérus étant divisé en quatre quadrants à partir de deux droites perpendiculaires au niveau de l'ombilic, on additionne les quatre hauteurs verticales des citernes de liquide amniotique les plus profondes (fig. 26.3). Cet index est normalement compris entre 8 et 18 cm. Dans un passé récent, on distinguait les excès de liquide amniotique (18–25 cm) des hydramnios vrais (> 25 cm) d'une part, et les liquides amniotiques peu abondants (5–8 cm) des oligoamnios (<5 cm)

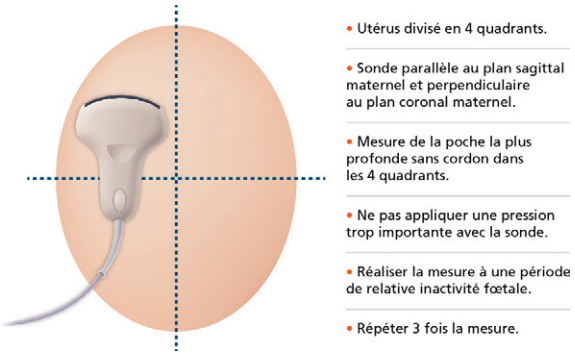


Fig. 26.3. – *Mesure de l'index amniotique (modifié d'après Mahieu-Caputo et al. [13]).*

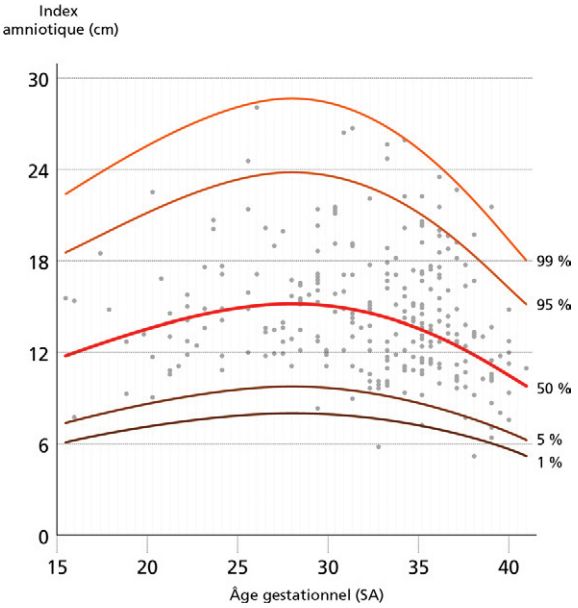


Fig. 26.4. – *Index amniotique en fonction de l'âge gestationnel (modifié d'après Moore et Cayle [44]).*

d'autre part. Aujourd'hui, un consensus se dégage pour utiliser des courbes d'index amniotique en percentile, en raison des variations physiologiques du liquide amniotique en fonction de l'âge gestationnel [44] (fig. 26.4). La variabilité intra- et interobservateur est respectivement de 0,5–1 cm (soit 10,8 %) et de 1–2 cm (soit 15,4 %) [44–47]. Ainsi, pour minimiser les erreurs d'évaluation, il est indispensable de retenir la moyenne de trois mesures lorsque l'on suspecte un oligo- ou un hydramnios. Enfin, Dildy et al. [48] ont montré que l'index amniotique était corrélé au volume amniotique déterminé par les méthodes de dilution dans 70 % des grossesses normales, 60 % des hydramnios et 70 % des oligoamnios.

L'ensemble des études comparant la sensibilité de l'index amniotique et de la mesure de la plus grande citerne ont la même conclusion. L'index amniotique est

en général plus sensible que la mesure de la plus grande citerne, surtout pour le diagnostic des oligoamnios [49–53]. Cependant, il reste une mesure semi-quantitative et il n'existe actuellement aucune mesure échographique permettant une évaluation du volume amniotique avec une marge d'erreur inférieure à 25 % [39].

De plus, ce n'est pas parce qu'une technique est plus sensible qu'une autre dans le diagnostic d'une pathologie (oligoamnios) qu'elle est forcément plus opportune. En effet, il a été montré que l'évaluation de la quantité de liquide amniotique pour l'évaluation du bien-être fœtal était plus pertinente à l'aide de la grande citerne en comparaison à l'index amniotique [54]. Dans cette méta-analyse de cinq essais randomisés incluant 3 226 patientes (dont 1 266 (39,2 %) avaient une grossesse > 40 SA) ayant pour but de dépister un oligoamnios afin de prévenir un issue défavorable, l'utilisation de l'index amniotique, en comparaison avec celle de la grande citerne, était significativement associée à une augmentation du nombre de diagnostics d'oligoamnios (RR : 2,39 ; IC 95 % : 1,73–3,28), mais aussi à une augmentation du nombre d'induction du travail (RR : 1,92 ; IC 95 % : 1,50–2,46) et du nombre de césariennes pour anomalie du rythme cardiaque foetal (RR : 1,46 ; IC : 95 % : 1,08–1,96) sans amélioration du pronostic néonatal [54]. Les résultats de cette étude démontrent que pour l'évaluation du bien être fœtal (c'est-à-dire le diagnostic d'oligoamnios), en particulier à partir de 41 SA, il est préférable d'utiliser la mesure de la grande citerne.

Quel que soit le critère utilisé, il est important de respecter certains impératifs techniques : ne mesurer que l'espace dépourvu de cordon ; ne pas appliquer une pression trop importante avec la sonde, ce qui peut modifier les mesures de 20 % ; pratiquer la mesure à une période de relative inactivité fœtale [55].

Conclusion

Les vingt dernières années ont permis d'accroître considérablement nos connaissances sur les interactions existant entre le fœtus et son environnement, le liquide amniotique. Il existe six voies permettant l'entrée ou la sortie d'eau et de solutés de la cavité amniotique, parmi lesquelles quatre sont prédominantes. Les deux principales sources de liquide amniotique sont la diurèse fœtale et les sécrétions pulmonaires, tandis que les deux principales voies de réabsorption sont la déglutition fœtale et l'absorption dans le sang fœtal à travers la surface fœtale du placenta (voie intramembranaire). Il existe manifestement de rapides et importants transferts d'eau et de solutés entre la cavité amniotique et le sang fœtal *via* cette voie intramembranaire. Une des prochaines étapes de notre compréhension de la régulation du liquide amniotique est la détermination des paramètres influençant la perméabilité de la voie intramembranaire.

RÉFÉRENCES

[1] Fisk NM, Moessinger AC. Oligohydramnios and polyhydramnios. In : Reed GB, Claireaux AE, Cockburn F, editor. Diseases of the fetus and newborn. Pathology, imaging, genetic and management, vol. 79. London : Chapman and Hall Medical ; 1995. p. 1243–56.

[2] Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 150 : 250–4.

[3] Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 150 : 245–9.

[4] Lind T, Billewicz WZ, Cheyne GA. Composition of amniotic fluid and maternal blood through pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1971 ; 78 : 505–12.

[5] Lind T, Kendall A, Hytten FE. The role of the fetus in the formation of amniotic fluid. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1972 ; 79 : 289–98.

[6] Parkin FM, Lind T, Cheyne GA. Biochemical and cytological changes in liquor amnii with advancing gestation. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1969 ; 76 : 673–83.

[7] Queenan JT, Thompson W, Whitfield CR, Shah SI. Amniotic fluid volumes in normal pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1972 ; 114 : 34–8.

[8] Brace RA, Wolf EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 382–8.

[9] Sentilhes L, Mahieu-Caputo D, Faurt MN. Régulation du liquide amniotique. In : Marpeau L, editor. Traité d'obstétrique, vol. 2. Paris : Elsevier-Masson ; 2010. p. 14–8.

[10] Engle WD. Development of fetal and neonatal renal function. Semin Perinatol 1986 ; 10 : 113–24.

[11] Abramovich DR, Page KR. Pathways of water transfer between liquor amnii and feto-placental unit at term. Eur J Obstet Gynaecol 1973 ; 3 : 155–8.

[12] Brace RA. Physiology of amniotic fluid volume regulation. Clin Obstet Gynecol 1997 ; 40 : 280–9.

[13] Mahieu-Caputo D, Sentilhes L, Popovic I, et al. Physiologie du liquide amniotique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 5-008-A-20.

[14] Lotgering FK, Wallenburg HC. Mechanisms of production and clearance of amniotic fluid. Semin Perinatol 1986 ; 10 : 94–102.

[15] Kurjak A, Kirkinen P, Latin V, Ivankovic D. Ultrasonic assessment of fetal kidney function in normal and

RÉFÉRENCES

complicated pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1981 ; 141 : 266–70.

[16] Wladimiroff JW, Campbell S. Fetal urine-production rates in normal and complicated pregnancy. Lancet 1974 ; 1 : 151–4.

[17] Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S, et al. Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 1264–6.

[18] Brace RA, Resnik R. Dynamics and disorders of amniotic fluid. In : Creasy RK, Resnik R, editor. Maternal-fetal medicine, vol. 16. Pennsylvania : Saunders Company ; 1999. p. 1–18.

[19] Haddad B, Cabrol D. Dynamique normale du liquide amniotique. In : Cabrol D, Goffinet F, Pons JC, editor. Traité d'obstétrique, vol. 3. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2003. p. 21–4.

[20] Cabrol D, Landesman R, Muller J, et al. Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin). Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 422–6.

[21] Cabrol D, Uzan M, Sureau C. Traitement de l'hydramnios par l'indométacine. Rev Fr Gynecol Obstet 1983 ; 78 : 643–5.

[22] Langer B. Pathologie du liquide amniotique. In : Haddad J, Langer B, editor. Médecine fœtale et néonatale, vol. 5. Paris : Springer ; 2001. p. 101–11.

[23] Galan HL, Cipriani C, Coalson JJ, et al. Surfactant replacement therapy in utero for prevention of hyaline membrane disease in the preterm baboon. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 817–24.

[24] Galan HL, Tennant LB, Marsh DR, et al. Paralysis of the preterm rabbit fetus inhibits the pulmonary uptake of intraamniotic iron dextran. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 42–9.

[25] Haddad B, Fulla Y, Genest F, et al. Respiration of amniotic fluid in near-term fœtal rabbit. Eur Obstet Gynecol Reprod Biol 1995 ; 62 : 247–50.

[26] Duenhoelter JH, Pritchard JA. Fetal respiration : quantitative measurements of amnionic fluid inspired near term by human and Rhesus fetuses. Am J Obstet Gynecol 1976 ; 125 : 306–9.

[27] Brace RA. Progress toward understanding the regulation of amniotic fluid volume : water and solute fluxes in and through the fetal membranes. Placenta 1995 ; 16 : 1–18.

[28] Seeds AE. Current concepts of amniotic fluid dynamics. Am J Obstet Gynecol 1980 ; 138 : 575–86.

[29] Wintour EM, Shandley L. Effects of fetal fluid balance on amniotic fluid volume. Semin Perinatol 1993 ; 17 : 158–72.

[30] Anderson DF, Faber JJ, Parks CM. Extraplacental transfer of water in the sheep. J Physiol 1988 ; 406 : 75–84.

[31] Schroder H, Gilbert RD, Power GG. Urinary and hemodynamic responses to blood volume changes in fetal sheep. J Dev Physiol 1984 ; 6 : 131–41.

[32] Lumbers ER, Stevens AD. Changes in fetal renal function in response to infusions of a hyperosmotic solution of mannitol to the ewe. J Physiol 1983 ; 343 : 439–46.

[33] Bell RJ, Congiu M, Hardy KJ, Wintour EM. Gestation-dependent aspects of the response of the ovine fetus to the osmotic stress induced by maternal water deprivation. Q J Exp Physiol 1984 ; 69 : 187–95.

[34] Stevens AD, Lumbers ER. The effect of maternal fluid intake on the volume and composition of fetal urine. J Dev Physiol 1985 ; 7 : 161–6.

[35] Strang LB. Fetal lung liquid : secretion and reabsorption. Physiol Rev 1991 ; 71 : 991–1016.

[36] Tomoda S, Brace RA, Longo LD. Amniotic fluid volume regulation : basal volumes and responses to fluid infusion or withdrawal in sheep. Am J Physiol 1987 ; 252 : 380–7.

[37] Abramovich DR. The volume of amniotic fluid in early pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968 ; 75 : 728–31.

[38] Brans YW, Andrew DS, Dutton EB, et al. Dilution kinetics of chemicals used for estimation of water content of body compartments in perinatal medicine. Pediatr Res 1989 ; 25 : 377–82.

[39] Moore TR. Clinical assessment of amniotic fluid. Clin Obstet Gynecol 1997 ; 40 : 303–13.

[40] Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. Prediction of intrauterine growth retardation by determination of total intrauterine volume. Am J Obstet Gynecol 1977 ; 127 : 255–60.

[41] Bottoms SF, Welch RA, Zador IE, Sokol RJ. Limitations of using maximum vertical pocket and other sonographic evaluations of amniotic fluid volume to predict fetal growth : technical or physiologic ? Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 154–8.

[42] Goldstein RB, Filly RA. Sonographic estimation of amniotic fluid volume. Subjective assessment versus pocket measurements. J Ultrasound Med 1988 ; 7 : 363–9.

[43] Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. J Reprod Med 1987 ; 32 : 540–2.

[44] Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 1168–73.

[45] Rutherford SE, Smith CV, Phelan JP, et al. Four-quadrant assessment of amniotic fluid volume. Interobserver and intraobserver variation. J Reprod Med 1987 ; 32 : 587–9.

[46] Robson SC, Crawford RA, Spencer JA, Lee A. Intrapartum amniotic fluid index and its relationship to fetal distress. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 78–82.

[47] Peedicayil A, Mathai M, Regi A, et al. Inter- and intra-observer variation in the amniotic fluid index. Obstet Gynecol 1994 ; 84 : 848–51.

RÉFÉRENCES

[48] Dildy GA, Lira N, Moise KJ, et al. Amniotic fluid volume assessment : comparison of ultrasonographic estimates versus direct measurements with a dye-dilution technique in human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 986–94.

[49] Moore TR. Superiority of the four-quadrant sum over the single-deepest-pocket technique in ultrasonographic identification of abnormal amniotic fluid volumes. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 762–7.

[50] Croom CS, Banias BB, Ramos-Santos E, et al. Do semiquantitative amniotic fluid indexes reflect actual volume ? Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 995–9.

[51] Hoskins IA, McGovern PG, Ordorica SA, et al. Amniotic fluid index : correlation with amniotic fluid volume. Am J Perinatol 1992 ; 9 : 315–8.

[52] Jeng CJ, Lee JF, Wang KG, et al. Decreased amniotic fluid index in term pregnancy. Clinical significance. J Reprod Med 1992 ; 37 : 789–92.

[53] Williams K, Wittmann BK, Dansereau J. Correlation of subjective assessment of amniotic fluid with amniotic fluid index. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992 ; 46 : 1–5.

[54] Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev 2008 ; 3 : CD006593.

[55] Sentilhes L, Mahieu-Caputo D. Comment explorer un hydramnios ? Réalités en Gynécologie-Obstétrique 2004 ; 93 : 33–42.

CHAPITRE

27

Hydramnios

L. Sentilhes

La fréquence des hydramnios varie de 1/1 500 à 6 000 grossesses pour les hydramnios aigus et de 0,2 à 2,3 % des grossesses pour les hydramnios chroniques [1].

Il est historiquement défini par un excès de liquide amniotique supérieur à 2 litres à l'accouchement [2, 3]. Cette définition est un peu caduque depuis le développement de l'échographie qui permet l'évaluation de la quantité du liquide amniotique pendant la grossesse.

Il est important de savoir dépister l'hydramnios car (*i*) c'est un signe d'appel de malformation fœtale ; (*ii*) son apparition peut constituer une donnée importante du suivi évolutif d'une pathologie (diabète, allo-immunisation érythrocytaire, malformation fœtale connue) ; (*iii*) il existe parfois une indication à drainer cet hydramnios. Devant toute suspicion clinique d'hydramnios, la conduite à tenir du praticien devra être rythmée par trois interrogations [4] :

- confirmer le diagnostic d'hydramnios ;
- rechercher une étiologie maternelle, fœtale ou annexielle, et essayer d'établir un pronostic selon l'étiologie retrouvée ;
- prendre en charge cet hydramnios afin d'éviter ces complications, au premier rang desquelles l'accouchement prématuré.

Physiopathologie

L'hydramnios est la conséquence d'un déséquilibre entre la production et l'élimination de liquide amniotique.

Défaut d'élimination

Tout défaut d'absorption du liquide amniotique par le fœtus peut être à l'origine d'un hydramnios : défaut de déglutition d'origine musculaire, neurologique ou compressive, obstacle digestif dont le retentissement sera d'autant plus important que l'obstacle est haut situé.

Production excessive

La principale cause est la polyurie fœtale secondaire soit à des facteurs maternels (diabète), soit à des facteurs fœtaux (cardiopathie, infection, syndrome transfuseur-transfusé, syndrome de Bartter). Les anomalies ouvertes du système nerveux central (myéloméningocèle, anencéphalie) peuvent être à l'origine d'un hydramnios secondaire à une fuite liquidienne. Dans les anémies importantes se développe un syndrome de rétention hydrique généralisée avec hypoprotidémie et hypervolémie, dont le mécanisme est mal connu mais qui résulte en une anasarque fœtoplacentaire dont le premier signe est l'hydramnios associé à un épaississement placentaire [5].

Diagnostic

Clinique

Le diagnostic clinique de l'hydramnios repose sur la mesure de la hauteur utérine, anormalement élevée pour l'âge gestationnel. S'y associe éventuellement le classique signe du glaçon, témoin de la mobilité du pôle fœtal au toucher vaginal. Les autres signes cliniques sont quasi inexistants en cas d'hydramnios chronique. En cas d'hydramnios aigu, la surdistension utérine induit des signes de menace d'accouchement prématuré (contractions, modifications cervicales) et des signes témoignant d'un retentissement maternel : dyspnée d'effort, voire de décubitus ; douleurs abdominales à irradiation lombaire, insomniantes ; utérus tendu, douloureux à la palpation ; présence d'une circulation veineuse collatérale ; hypotension artérielle ; malaise ; œdèmes des membres inférieurs [1].

Échographie

L'échographie permet de confirmer le diagnostic d'hydramnios, mais aussi d'en rechercher l'étiologie. Les hydramnios modérés facilitent l'analyse de la morphologie fœtale.

Évaluation subjective du liquide amniotique

Dès la pose de la sonde d'échographie, l'opérateur entraîné éprouve l'impression d'une discordance entre la taille du fœtus et les citernes de liquide amniotique, avec un fœtus semblant classiquement « nager librement dans un océan », autrement appelé « fœtus suspendu ». Cependant, cette approche ne peut suffire à poser le diagnostic, bien qu'il ait été démontré une corrélation entre l'évaluation subjective par un opérateur entraîné et l'évaluation chiffrée à l'aide en particulier de l'index amniotique [6]. Une suspicion d'hydramnios doit motiver l'échographiste à mesurer les grandes citernes et surtout l'index amniotique dans l'idée de quantifier l'anomalie de liquide de façon précise et reproductible.

Méthodes semi-quantitatives d'estimation de liquide

Ces mesures permettent de confirmer le diagnostic d'hydramnios, d'en quantifier l'importance et de réaliser une surveillance objective de la quantité de liquide amniotique.

Mesure de la plus grande citerne (tableau 27.1)

Une valeur supérieure à 8 définit l'hydramnios [7]. On distingue ainsi trois types d'hydramnios selon la mesure de la plus grande citerne :

- modéré : 8–12 cm ;
- moyen : 12–16 cm ;
- sévère : supérieur à 16 cm.

La mesure de la grande citerne supérieure à 8 cm a une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative respectivement de 29, 94, 45, et 89 % pour le diagnostic d'hydramnios [7].

Index amniotique

On distingue les hydramnios vrais (IA > 25 cm ; IA : index amniotique) des excès de liquide amniotique (18 < IA < 25 cm). Afin de discerner les réelles situations pathologiques, il est préférable de se reporter aux courbes d'index amniotique en percentile en fonction de l'âge gestationnel, en raison des variations physiologiques du liquide amniotique (voir Chapitre 26 : « Physiologie et régulation du liquide amniotique »). Un index amniotique supérieur à 25 cm a une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative respectivement de 30, 98, 62, et 94 % pour le diagnostic d'hydramnios [8], soit une performance médiocre très légèrement supérieure ou comparable à celle de la mesure de la plus grande citerne.

Étiologies

On distingue trois grands groupes d'étiologie à rechercher : les malformations fœtales (40 %), les pathologies annexielles (10 %) et les pathologies maternofœtales (20 %). La recherche des causes fœtoplacentaires nécessite une échographie de référence. La recherche des causes maternelles fait appel à un bilan étiologique à géométrie variable en fonction du contexte. L'hydramnios restera cependant sans cause (idiopathique) dans 30 % des cas, même après un bilan complet pratiqué sur l'enfant à la naissance [1]. Cette proportion d'hydramnios inexpliquée est d'autant plus importante que la prévalence de l'hydramnios est importante dans la population étudiée, ce qui souligne l'importance d'utiliser des critères diagnostiques précis. Ainsi, sur plus de 10 000 examens avec une prévalence de l'hydramnios de 1 %, Hill et al. [9] ont retrouvé 16,5 % d'anomalies pour un hydramnios modéré, 89 % pour un hydramnios moyen, et 100 % pour un hydramnios sévère. Dashe et al. [10] ont observé des taux légèrement inférieurs avec 8 % d'anomalies pour un hydramnios modéré (IA compris entre 25 cm et 29,9 cm), 12 % d'anomalies pour un hydramnios moyen (IA compris entre 30 cm et 34,5 cm) et 31 % d'anomalies pour un hydramnios sévère (IA > 35 cm) pour une prévalence de l'hydramnios moindre de 0,7 % (642 patientes) dans une population de 93 332 patientes [10].

TABLEAU 27-1

Définitions en fonction des valeurs de la plus grande citerne (d'après Chamberlain et al. [6]).

Volume amniotique	*Pourcentage de patientes (%)*	*Mesure de l'index amniotique (cm)*
Hydramnios	3	8
Normal	94	> 2 et < 8
Marginal	2	1–2
Oligoamnios	1	< 1

Malformations fœtales

Les malformations fœtales à l'origine d'un hydramnios sont multiples (tableau 27.2) [9, 11]. Mais les deux appareils les plus souvent concernés sont le système nerveux central (50 %) et l'appareil digestif (25 %). Viennent

TABLEAU 27-2

Malformations fœtales associées à un hydramnios (modifié d'après Hill [9] et Perrotin et Fischer-Perrotin [11]).

1. Anomalies du système nerveux central (50 %)
Anencéphalie
Hydrocéphalie
Microcéphalie
Iniencéphalie
Hydranencéphalie
Holoprosencéphalie
Encéphalocèle
Spina bifida
Syndrome de Dandy-Walker
2. Anomalies digestives (25 %)
Atrésie œsophagienne/fistule œsotrachéale
Atrésie duodénale
Atrésie jéjuno-iléale
Laparoschisis
Omphalocèle

Hernie diaphragmatique
Diverticule de Meckel
Mégacôlon congénital
Péritonite méconiale
Kyste pancréatique
3. Anomalies cardiovasculaires
Arythmies/tachycardie supraventriculaire
Coarctation de l'aorte
Myxomes/hémangiomes
Tumeurs intracardiaques
Insuffisance cardiaque
4. Anomalies de l'appareil respiratoire
Maladie adénomatoïde kystique pulmonaire
Hydrothorax
Séquestration extralobaire
Hypoplasie pulmonaire primitive
Lymphangiectasie pulmonaire
Kyste bronchogénique
5. Anomalies génito-urinaires
Polykystose
Hydronéphrose
Néphroblastome
Kyste ovarien volumineux
Syndrome de Bartter
6. Anomalies ostéochondrales
Nanisme thanatophore
Dysplasie campomélique
Ostéogenèse imparfaite
Achondrogenèse
Syndrome de Klippel-Feil
Dysostose acrofaciale de Nage
7. Anomalies de la face et du cou
Hygroma kystique
Goitre thyroïdien
Fente palatine
8. Anomalies musculaires
Myotonie de Steinert
Syndrome de Pena-Shokeir

ensuite les anomalies cardiothoraciques (parmi lesquelles les troubles du rythme) et craniofaciales. Les malformations fœtales sont retrouvées dans 20 à 27 % et 9 à 13 % des hydramnios, respectivement pour les études réalisées avant 1975 [2, 3, 12, 13] et les études plus récentes [14, 15]. L'altération de la déglutition fœtale, responsable d'hydramnios dans les études expérimentales [16], semble être le mécanisme principal [2] et explique la fréquence élevée des hydramnios en cas d'obstruction digestive haute [17], de lésions occupant l'espace thoracique telles que la hernie diaphragmatique [18] ou les hydrothorax, d'anomalies ostéochondrales affectant le thorax, ou de maladies neuromusculaires comme la myotonie de Steinert [1, 19]. Cependant, seulement 65 % des anencéphalies sont associées à un hydramnios [20], bien que presque tous les fœtus anencéphales ne déglutissent pas [21].

Les cardiopathies ou arythmies fœtales sont aussi des étiologies fréquentes d'hydramnios. Elles peuvent entraîner une insuffisance cardiaque, une augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires fœtaux puis une transsudation de liquide vers la cavité amniotique [22].

Ces anomalies, souvent graves, justifient la pratique d'une échographie par un opérateur référent car même dans ces conditions, bon nombre d'entre elles ne seront pas diagnostiquées en prénatal. Ainsi, Dashe et al. [10] ont rapporté un taux de détection des anomalies en présence d'un hydramnios excellent en cas d'anomalies osseuses, cérébrales ou thoraciques (100, 92 et 90 % respectivement), mais beaucoup moins performant en ce qui concerne les anomalies digestives, craniofaciales ou cardiaques (62, 50 et 40 % respectivement) [10]. Toujours dans la même étude, le taux de détection des anomalies fœtales n'était pas significativement amélioré en fonction de la gravité de l'hydramnios [10]. En effet, Dashe et al. [10] ont retrouvé un taux de détection d'une anomalie fœtale dans 75 % des hydramnios modérés, 83,3 % des hydramnios moyens et seulement 65,5 % des hydramnios sévères pour un taux global de détection moyen de 79 % [10]. Ils ont estimé que le risque de découverte postnatale d'une anomalie morphologique était de 1, 2 et 11 % en cas respectivement d'un hydramnios modéré, moyen et sévère. Cette donnée est extrêmement importante quant à l'information prénatale délivrée : il est primordial de prévenir le couple des limites de l'exploration échographique, particulièrement en cas d'hydramnios sévère.

En cas d'anomalie échographique, une aneuploïdie est retrouvée dans 6,5 à 27,6 % des cas [10, 23–25]. Dans ce contexte, l'hydramnios est à considérer comme un signe d'appel supplémentaire. En revanche, la question du risque d'aneuploïdie face à un hydramnios isolé n'est pas simple à résoudre, notamment en raison de la sensibilité variable dans le temps et dans l'espace de l'échographie. En cas d'hydramnios idiopathique modéré, la fréquence des anomalies du caryotype paraît identique à celle de la population générale [23, 24], ne justifiant pas la réalisation d'un caryotype fœtal. Les résultats de Dashe et al. ont confirmé cette donnée *a priori* rassurante en cas d'hydramnios isolé puisqu'ils estiment alors que dans cette population le risque d'aneuploïdie est égal ou inférieur à 1 % [10]. Aucune étude ne peut actuellement conclure quant à

l'opportunité de réaliser un caryotype devant un hydramnios isolé [4]. Dans les hydramnios sévères, il semble que le risque d'aneuploïdie, lorsque l'échographie est considérée comme normale, soit de l'ordre de 10 % [23, 26], justifiant dès lors la proposition d'amniocentèse.

Causes annexielles

Le placenta ou le cordon peuvent être à l'origine d'un hydramnios, le placenta par l'existence d'un chorioangiome ou d'anastomoses artério-artérielles ou artérioveineuses (syndrome transfuseur-transfusé dans les grossesses monochoriales bi-amniotiques), le cordon car il peut être le siège de tumeurs, malformations ou thromboses.

Pathologies maternofœtales

Elles sont dominées par le diabète maternel (diabète gestationnel ou diabète préexistant à la grossesse). La fréquence du diabète maternel comme cause d'hydramnios a récemment décliné, passant de 22–26 % pour les anciennes études [3, 12, 13] à 5–13 % pour les études plus récentes [14, 27]. Cela semble être la conséquence d'un meilleur contrôle du diabète gestationnel puisque l'hydramnios est d'autant moins fréquent que le taux moyen de glycémie maternelle est bas [28]. Cependant, l'hydramnios peut être présent alors que le diabète maternel est parfaitement équilibré [19]. Lors du diabète gestationnel, l'hydramnios est secondaire à la polyurie fœtale, comme pour les fœtus atteints d'un syndrome de Bartter [29] ou d'un diabète néphrogénique secondaire à un traitement maternel par lithium [30, 31]. Il est important de ne pas trop rapidement considérer le diabète comme la cause de l'hydramnios. En effet, le taux d'anomalies fœtales en cas d'hydramnios est identique dans une population diabétique (12 %) en comparaison avec une population non diabétique (11 %) [10].

En cas d'allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle, l'hydramnios est le témoin de la sévérité de la maladie et précède ou accompagne l'anasarque [11]. L'infection par le parvovirus B19, responsable d'une anémie fœtale par aplasie, est génératrice d'un hydramnios associé à une anasarque très sévère. Les autres étiologies infectieuses (toxoplasmose, listériose, cytomégalovirus, herpès) sont plus rarement en cause [11].

Pronostic

Le taux de mortalité périnatale est élevé, compris entre 13 et 29 % [2, 3], reflétant l'incidence élevée des malformations fœtales et de la prématurité [28].

Cependant, le pronostic de l'hydramnios dépend essentiellement de son étiologie et de son mode d'apparition : le simple excès de liquide amniotique est sans valeur pathologique. Il ne modifie pas le pronostic obstétrical et n'est pas associé à une morbidité néonatale ou maternelle [23].

Le pronostic de l'hydramnios aigu est souvent défavorable, en lien avec la gravité de la malformation fœtale rencontrée (syndrome transfuseur-transfusé, anencéphalie, polymalformations) et du fait de la rapide surdistension utérine, potentiellement responsable de complications obstétricales (rupture prématurée des membranes, prématurité [32]) et de complications maternelles (dyspnée, inconfort, thromboses, insuffisance rénale) [1].

Le pronostic de l'hydramnios chronique dépend essentiellement de son étiologie. Que l'hydramnios soit aigu ou chronique, il peut être associé, au moment de l'accouchement, à des complications obstétricales liées à la surdistension utérine à type de décollement placentaire, de procidence du cordon ou d'hémorragie de la délivrance [28, 33]. Le taux de césarienne en présence d'un hydramnios est donc lui aussi majoré [13, 15].

Les hydramnios idiopathiques ont un pronostic plus favorable, bien qu'ils soient associés à une augmentation de la macrosomie, à des anomalies de la présentation et donc à un taux plus élevé de césariennes [34]. De plus, pour certains auteurs, les hydramnios idiopathiques sont associés à une augmentation (deux à cinq fois) de la mortalité périnatale, en comparaison avec la population générale [36].

Cependant, les malformations congénitales, la prématurité et la sévérité de l'hydramnios n'expliquent pas à elles seules l'incidence élevée de la mortalité périnatale [28]. Dans les larges séries observationnelles, 6 à 14 % des morts fœtales *in utero* (MFIU) observées dans les grossesses compliquées d'hydramnios sont survenues alors que l'hydramnios était considéré comme idiopathique [36, 37]. En se fondant sur des faits observés lors d'hydramnios iatrogénique secondaire à des amnio-infusions intrapartum, il a été suggéré que l'augmentation de la pression amniotique dans les hydramnios altère la perfusion utéroplacentaire [38]. Cela a été confirmé par la mesure du pH et de la PO_2 de fœtus exposés à un hydramnios, qui est inversement corrélée à la pression amniotique [39].

Cela pourrait expliquer en partie que, même en l'absence de complications maternelles ou fœtales prénatales, la mortalité périnatale (décrite jusqu'à des taux de 2,4 à 4 %) soit augmentée dans les hydramnios dits idiopathiques [10, 27, 35].

En pratique (fig. 27.1)

Confirmation et quantification de l'hydramnios

Dans cet objectif, on préférera la réalisation d'un index amniotique à la mesure de la plus grande citerne. Un simple excès de liquide amniotique doit être contrôlé 15 jours plus tard à l'échographie afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un hydramnios débutant. Un hydramnios modéré

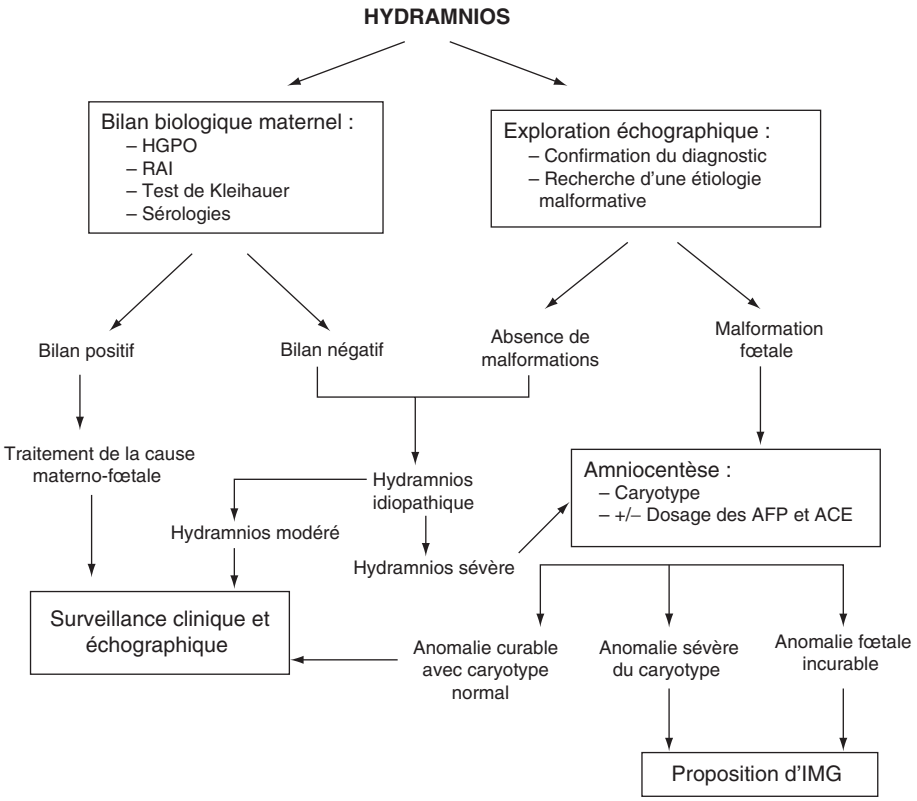


Fig. 27.1. – *Conduite à tenir devant un hydramnios (modifié d'après Perrotin et Fischer-Perrotin [11]).*

pourra être revu une à deux semaines plus tard, afin d'en vérifier l'authenticité. Un hydramnios patent mérite une exploration d'emblée, ce d'autant qu'il est aigu et que le bilan et le geste thérapeutique d'amniodrainage seront effectués dans le même temps.

Exploration échographique systématique

L'exploration échographique est le moment clé du bilan étiologique d'un hydramnios. L'échographie doit permettre de réaliser un bilan morphologique complet et minutieux du (ou des) fœtus. Les malformations fœtales responsables étant multiples (voir tableau 27.2), tous les appareils feront l'objet de la plus grande attention. On aura cependant une vigilance accrue pour le système nerveux central, ainsi que pour l'appareil digestif avec étude des fonctions de la déglutition. Enfin, on recherchera des signes échographiques d'anémie : gros placenta, lame d'épanchement, dysfonction cardiaque, augmentation des vitesses au Doppler cérébral. Si le bilan morphologique est négatif, il est indispensable de renouveler l'exploration échographique par un opérateur référent.

Bilan biologique maternel

Il dépend bien entendu des données de l'examen échographique. Si l'échographie est considérée comme normale, on pratiquera systématiquement une hyperglycémie provoquée orale, une recherche d'agglutinines irrégulières, un test de Kleihauer et des sérologies (parvovirus B19, cytomégalovirus, herpès). D'autres sérologies pourront être demandées selon le contexte (toxoplasmose).

Biologie fœtale

L'amniocentèse n'est pas systématique. On réalisera une amniocentèse pour obtenir un caryotype fœtal dès lors qu'existent des signes échographiques associés à l'hydramnios. Dans les hydramnios sévères et notamment lorsque l'état maternel nécessite la réalisation d'un amniodrainage, un caryotype sera volontiers réalisé. Dans les hydramnios chroniques modérés, il n'y a pas d'indication systématique. La situation sera évaluée au cas par cas. En cas d'amniocentèse, il pourra être une recherche d'une fœtopathie infectieuse, un dosage de l'alpha-fœtoprotéine, ainsi qu'une électrophorèse des acétylcholinestérases à la recherche d'une discrète anomalie de fermeture du tube neural.

Prise en charge prénatale

Elle se conçoit selon deux axes : la prise en charge de l'hydramnios qui peut être menaçant et/ou gênant pour son propre compte, et la prise en charge de la pathologie retrouvée le cas échéant.

Prise en charge de la pathologie

Les pathologies fœtomaternelles accessibles à une thérapeutique seront traitées (voir les chapitres correspondants) :

- équilibration d'un diabète insulino-dépendant ou d'un diabète gestationnel ;
- exsanguinotransfusion *in utero* en cas d'allo-immunisation fœtomaternelle ;
- transfusion *in utero* en cas d'anémie fœtale secondaire à une infection par le parvovirus B19 ;
- instauration d'un traitement anti-arythmique en cas de tachyarythmie fœtale ;
- une anomalie caryotypique sévère ou une polymalformation fœtale incurable justifieront d'accéder à une demande d'interruption médicale de grossesse.

Prise en charge de l'hydramnios

Un traitement sera indiqué en présence d'une mauvaise tolérance maternelle ou d'un risque patent d'accouchement prématuré. Il fera essentiellement appel aux amniodrainages.

Amniodrainage

Il permet une normalisation du volume mais surtout de la pression amniotique responsable des signes d'intolérance maternelle et du retentissement fœtal [28, 40]. La technique choisie doit permettre une évacuation rapide d'un volume au moins égal à un litre, faute de quoi la procédure serait rapidement inefficace et à réitérer trop précocement. En pratique, on choisira un système aspiratif doux à l'aide d'un manomètre, branché sur une aiguille fine de 16 gauges par exemple, ou une évacuation en déclive branchée sur une aiguille plus grosse de 14 gauges. Un repérage échographique soigneux et continu est nécessaire pour éviter le fœtus et le placenta. Ce geste nécessite une asepsie rigoureuse, mais pas de couverture antibiotique [41]. En cas d'hydramnios aigu et en fonction de la pathologie sous-jacente, il est souvent nécessaire de réaliser des amniodrainages répétés, ce qui majore le risque d'infections et de ruptures prématurées des membranes. Dans ce type de situation, il est important de prévenir le couple des limites des investigations prénatales si ces dernières s'avèrent normales.

Antiprostaglandines

Elles se résument essentiellement à l'indométacine (Indocid®). Cette thérapeutique présente de nombreux effets indésirables (voir plus loin) et est donc marginalement administrée en France dans cette indication, contrairement aux États-Unis où elle est aussi utilisée comme tocolytique. L'indométacine agit par une diminution de la diurèse fœtale [42, 43]. Elle traverse librement la barrière placentaire [44] et agit soit par un mécanisme vasculorénal [45], soit par une diminution de l'inhibition de l'hormone antidiurétique (secondaire à la prostaglandine E) [46]. L'hydramnios réapparaît généralement à l'arrêt du traitement [47]. L'indométacine est plus efficace en présence d'un diabète maternel, d'obstructions digestives en aval de l'estomac et d'hydramnios idiopathique qu'en cas de troubles de la déglutition [47]. La posologie proposée est de 100 à 200 mg/j en cures courtes (48 heures). La restauration d'un volume amniotique normal dépend de l'étiologie mais semble lente, de l'ordre de 12,5 jours [28]. Ainsi, certains auteurs utilisent l'indométacine principalement en relais d'un amniodrainage [42].

La prescription doit respecter certaines contre-indications : grossesse dont le terme est supérieur à 34 SA, contre-indications maternelles aux AINS.

Les bénéfices attendus de l'indométacine sont à mettre en balance avec les risques pour le fœtus et le nouveau-né : fermeture prématurée du canal artériel responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire [48], insuffisance rénale, inhibition de l'agrégation plaquettaire, nécrose ischémique de l'intestin grêle, vasoconstriction cérébrale [49], oligoamnios iatrogène [50]. Certains auteurs recommandent un monitoring par Doppler de la perméabilité du canal artériel [50], bien que les risques d'hypertension artérielle pulmonaire semblent faibles lorsque l'on réalise une administration discontinue d'indométacine et avant 34 SA [28].

L'hospitalisation est donc indispensable pendant le traitement afin d'assurer une surveillance étroite :

- clinique : mesure de la hauteur utérine et enregistrement du rythme cardiaque fœtal biquotidien ;
- échographique : évaluation de la quantité de liquide amniotique bihebdomadaire associée à une surveillance des flux du canal artériel. La fermeture partielle du canal artériel (5 à 10 % des cas) impose l'arrêt immédiat du traitement [51].

L'indométacine doit toujours être toujours arrêtée à 34 SA. Pour notre part, nous ne préconisons pas de recourir à l'indométacine en cas d'hydramnios du fait de la sévérité des effets indésirables liés à cette thérapeutique.

Accouchement

Lorsqu'il existe une pathologie fœtale, il est souvent utile de programmer l'accouchement. Compte tenu des complications obstétricales associées à la présence d'un hydramnios, la connaissance de ce dernier impose de prendre systématiquement des précautions particulières.

- La voie d'accouchement ne dépend que de considérations obstétricales. Exceptionnellement, une pathologie relevant d'une prise en charge très spécialisée pourra nécessiter, outre son transfert vers une structure adaptée, un accouchement programmé éventuellement au prix d'une césarienne. Il est à noter que la macrosomie, éventuellement méconnue, est associée à la présence d'un hydramnios.

- La dystocie dynamique volontiers associée à la surdistension utérine pourra être limitée par une ponction de liquide amniotique préalable au travail, ou par une amniotomie précoce et prudente, ainsi que par l'administration d'ocytociques [52].
- Le risque de procidence du cordon lors de la rupture des membranes justifie de contrôler la rupture en réalisant une amniotomie précoce et prudente à l'aiguille [52].
- La fréquence accrue d'hémorragies de la délivrance par atonie utérine justifie la pratique d'une délivrance dirigée et d'une surveillance du post-partum renforcée.

À la naissance, un examen complet du nouveau-né sera effectué à la recherche d'une anomalie passée inaperçue en anténatal.

L'examen anatomopathologique des annexes fœtales complète l'enquête étiologique.

Conclusion

Le bilan et la prise en charge d'un hydramnios restent un challenge pour les échographistes et obstétriciens, et l'échographie en est véritablement l'examen clé. Les pathologies responsables d'un hydramnios sont nombreuses et parfois difficilement dépistées en anténatal. Le taux de détection d'une anomalie fœtale en cas d'hydramnios varie selon l'appareil considéré mais est en moyenne de seulement 80 %. Il est donc indispensable qu'une échographie de référence soit réalisée dans tout bilan d'hydramnios, d'autant plus que l'indication de l'amniocentèse dépend principalement de la découverte anténatale d'une malformation fœtale. Il est indispensable de prévenir les couples des limites des investigations prénatales, surtout si ces dernières s'avèrent normales et particulièrement en cas d'hydramnios sévère [10].

RÉFÉRENCES

[1] Cardwell MS. Polyhydramnios : a review. Obstet Gynecol Surv 1987 ; 42 : 612–7.

[2] Moya F, Apgar V, James LS, Berrien C. Hydramnios and congenital anomalies. Study of series of seventy-four patients. JAMA 1960 ; 173 : 1552–6.

[3] Queenan JT, Gadow EC. Polyhydramnios : chronic versus acute. Am J Obstet Gynecol 1970 ; 108 : 349–55.

[4] Sentilhes L, Mahieu-Caputo D. Comment explorer un hydramnios ? Réalités en Gynécologie-Obstétrique 2004 ; 93 : 33–42.

[5] Goldstein RB, Filly RA. Sonographic estimation of amniotic fluid volume. Subjective assessment versus pocket measurements. J Ultrasound Med 1988 ; 7 : 363–9.

[6] Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 150 : 250–334.

[7] Magann EF, Chauhan SP, Barrilleaux PS, et al. Amniotic fluid index and single deepest pocket : weak indicators of abnormal amniotic volumes. Obstet Gynecol 2000 ; 96 : 737–40.

[8] Chauhan SP, Magann EF, Morrison JC, et al. Ultrasonographic assessment of amniotic fluid does not reflect actual amniotic fluid volume. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 291–6.

[9] Hill LM. Abnormalities of amniotic fluid. In : Nyberg DA, Mahony BS, Pretorius DH, eds. Diagnostic ultrasound of fetal anomalies. St Louis : Year Book Medical Publisher ; 1989 ; 3 : p. 38–66.

[10] Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, et al. Hydramnios : anomaly prevalence and sonographic detection. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 134–9.

[11] Perrotin F, Fischer-Perrotin N. Hydramnios. In : Body G, Perrotin F, Guichet A, et al. La pratique du diagnostic prenatal, vol. 23. Paris : Masson ; 2001. p. 243–50.

[12] Murray SR. Hydramnios : a study of 846 cases. Am J Obstet Gynecol 1964 ; 88 : 65–7.

[13] Jacoby HE, Charles D. Clinical conditions associated with hydramnios. Am J Obstet Gynecol 1966 ; 94 : 910–9.

[14] Hill LM, Breckle R, Thomas ML, Fries JK. Polyhydramnios ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. Obstet Gynecol 1987 ; 69 : 21–5.

[15] Zamah NM, Gillieson MS, Walters JH, Hall PF. Sonographic detection of polyhydramnios : a five-year experience. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 143 : 523–7.

[16] Fujino Y, Agnew CL, Schreyer P, et al. Amniotic fluid volume response to esophageal occlusion in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 1620–6.

[17] Lloyd JR, Clatworthy HW. Hydramnios as an aid to the early diagnosis of congenital obstruction of the alimentary tract ; a study of the maternal and fetal factors. Pediatrics 1958 ; 21 : 903–9.

[18] Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Diaphragmatic hernia in the fetus : prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. J Pediatr Surg 1985 ; 20 : 357–61.

[19] Phelan JP, Martin GI. Polyhydramnios : fetal and neonatal implications. Clin Perinatol 1989 ; 16 : 987–94.

[20] Nichols J, Schrepfer R. Polyhydramnios in anencephaly. JAMA 1966 ; 197 : 549–51.

[21] Abramovich DR. Fetal factors influencing the volume and composition of liquor amnii. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1970 ; 77 : 865–77.

RÉFÉRENCES

[22] Larmon JE, Ross BS. Clinical utility of amniotic fluid volume assessment. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25 : 639–61.

[23] Carlson DE, Platt LD, Medearis AL. The ultrasound triad of fetal hydramnios, abnormal hand posturing and any other anomaly predicts autosomal trisomy. Obstet Gynecol 1992; 79 : 731–4.

[24] Barnhard Y, Bar-Hava I, Divon MY. Is polyhydramnios in an ultrasonographically normal fetus an indication for genetic evaluation ? Am J Obstet Gynecol 1995; 173 : 1523–7.

[25] Zahn CM, Hankins GD, Yeomans ER. Karyotypic abnormalities and hydramnios. J Reprod Med 1993; 38 : 599–602.

[26] Brace RA, Wolf EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 161 : 382–8.

[27] Desmedt EJ, Henry OA, Beischer NA. Polyhydramnios and associated maternal and fetal complications in singleton pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97 : 1115–22.

[28] Fisk NM, Moessinger AC. Oligohydramnios and polyhydramnios. In : Reed GB, Claireaux AE, Cockburn F, editor. Diseases of the fetus and newborn. Pathology, imaging, genetic and management, 79. London : Chapman and Hall Medical; 1995. p. 1243–56.

[29] Sieck UV, Ohlsson A. Fetal polyuria and hydramnios associated with Bartter's syndrome. Obstet Gynecol 1984; 63 : 22S–24S.

[30] Krause S, Ebbesen F, Lange AP. Polyhydramnios with maternal lithium treatment. Obstet Gynecol 1990; 75 : 504–6.

[31] Ang MS, Thorp JA, Parisi VM. Maternal lithium therapy and polyhydramnios. Obstet Gynecol 1990; 76 : 517–9.

[32] Many A, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG. The association between polyhydramnios and preterm delivery. Obstet Gynecol 1995; 86 : 389–91.

[33] Pritchard JA, Mason R, Corley M, Pritchard S. Genesis of severe placental abruption. Am J Obstet Gynecol 1970; 108 : 22–7.

[34] Smith CV, Plambeck RD, Rayburn WF, Albaugh KJ. Relation of mild idiopatic polyhydramnios to perinatal outcome. Obstet Gynecol 1992; 79 : 387–9.

[35] Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, et al. A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol Surv 2007; 62 : 795–802.

[36] Carlson DE, Platt LD, Medearis AL, Horenstein J. Quantifiable polyhydramnios : diagnosis and management. Obstet Gynecol 1990; 75 : 989–93.

[37] Barkin SZ, Pretorius DH, Beckett MK, et al. Severe polyhydramnios : incidence of anomalies. Am J Roentgenol 1987; 148 : 155–9.

[38] Tabor BL, Maier JA. Polyhydramnios and elevated intrauterine pressure during amnioinfusion. Am J Obstet Gynecol 1987; 156 : 130–1.

[39] Fisk NM, Vaughan J, Talbert D. Impaired fetal blood gas status in polyhydramnios and its relation to raised amniotic pressure. Fetal Diagn Ther 1994; 9 : 7–13.

[40] Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Tannirandom Y, et al. Normal amniotic pressure throughout gestation. Br J Obstet Gynecol 1992; 99 : 18–22.

[41] Elliot JP, Sawyer AT, Radin TG, Strong RE. Large volume therapeutic amniocentesis in treatment of hydramnios. Obstet Gynecol 1994; 84 : 1025–7.

[42] Kirshon B, Mari G, Moise KJ. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios. Obstet Gynecol 1990; 75 : 202–5.

[43] Kirshon B, Moise KJ, Wasserstrum N, et al. Influence of short-term indomethacin therapy on fetal urine output. Obstet Gynecol 1988; 72 : 51–3.

[44] Moise KJ, Ou CN, Kirshon B, et al. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 162 : 549–54.

[45] Millard RW, Baig H, Vatner SF. Prostaglandin control of the renal circulation in response to hypoxemia in the fetal lamb in utero. Circ Res 1979; 45 : 172–9.

[46] Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L. Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. J Pediatr 1983; 103 : 979–84.

[47] Cabrol D, Landesman R, Muller J, et al. Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin). Am J Obstet Gynecol 1987; 157 : 422–6.

[48] Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. N Engl J Med 1988; 319 : 327–31.

[49] Cowan F. Indomethacin, patent ductus arteriosus, and cerebral blood flow. J Pediatr 1986; 109 : 341–4.

[50] Hendricks SK, Smith JR, Moore DE, Brown ZA. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97 : 312–6.

[51] Moise KJ. Effect of advancing gestational age on the frequency of the fetal ductal constriction in association with maternal indometacine use. Am J Obstet Gynecol 1993; 168 : 1350–3.

[52] Moise KJ. Polyhydramnios. Clin Obstet Gynecol 1997; 40 : 266–79.

CHAPITRE

28

Oligoamnios

L. Sentilhes

L'oligoamnios correspond à une diminution du volume du liquide amniotique pour l'âge gestationnel. Quantitativement, on parle d'oligoamnios quand l'estimation du volume amniotique est inférieure à 400 mL dans les deux derniers trimestres de la grossesse [1]. Tout le problème réside dans l'appréciation non invasive de ce volume qui repose aujourd'hui sur l'échographie. La fréquence de l'oligoamnios varie selon les populations étudiées et les critères de diagnostic retenus. Globalement, elle est de 3 à 5 % au 3e trimestre [2, 3], mais seulement de 0,2 % au 2e trimestre [4].

Diagnostic

Clinique

Même lors de l'accouchement, le diagnostic clinique est en pratique difficile. Pendant la grossesse, la clinique est pauvre. Une hauteur utérine inférieure à la valeur attendue pour le terme, une diminution des mouvements fœtaux actifs, ainsi qu'une présentation transversale ou anormalement moulée par l'utérus avec une perte du ballonnement fœtal sont des points d'appel devant attirer l'attention du praticien [1].

Diagnostic échographique

De même que pour l'hydramnios, il existe une évaluation subjective et une évaluation semi-quantitative.

Évaluation subjective du liquide amniotique

L'échographiste expérimenté sera frappé par la mauvaise qualité des images obtenues, une carence évidente de liquide amniotique, une diminution de l'interface liquide-fœtus, la diminution des mouvements fœtaux et une attitude du fœtus ramassé sur lui-même en hyperflexion [1]. Goldstein et Filly [5] ont rapporté une variation intra- et interobservateur de 96 et 84 % respectivement pour cette procédure diagnostique. Cela suggère que l'évaluation subjective de la quantité de liquide amniotique est fiable et reproductible pour un échographiste expérimenté pour le diagnostic d'oligoamnios [6].

Méthodes semi-quantitatives d'estimation du liquide amniotique

Elles reposent sur la mesure du diamètre vertical de la plus grande citerne ou sur la mesure de l'index amniotique. Mais les critères d'évaluation semi-quantitative pour le diagnostic d'oligoamnios varient d'un auteur à l'autre.

Mesure de la plus grande citerne

En 1981, Manning et al. [7] ont retenu comme définition de l'oligoamnios une plus grande citerne < 1 cm. La valeur prédictive positive est alors excellente mais aux dépens de la sensibilité [8]. Manning et al. [6] ont par la suite modifié leur pratique pour adopter comme critère une plus grande citerne < 2 cm dans les plans horizontal et vertical. Même si d'autres auteurs ont retenu une plus grande citerne < 3 cm [9, 10], la valeur seuil de 2 cm reste la plus utilisée en pratique.

Mesure de l'index amniotique

Phelan et al. [11] ont été les premiers à proposer l'évaluation de la quantité de liquide amniotique par l'index amniotique. Ils ont proposé comme critère diagnostique de l'oligoamnios entre 36 et 42 SA un index amniotique inférieur à 5 cm. Ce critère est aujourd'hui largement utilisé en clinique, en particulier en dépistage. Il faut cependant garder à l'esprit que la mesure de l'index amniotique a une variation intra- et interobservateur non négligeable de 3,1 et 6,7 % respectivement (soit une variation de 5 et 9,7 mm respectivement), cette variation intra- et interobservateur étant nettement majorée en cas d'oligoamnios [12]. Il est donc recommandé, dès que l'évaluation de l'index amniotique est inférieure à 5 cm, d'effectuer trois mesures d'index amniotique et de n'en retenir que la valeur moyenne afin de minimiser les erreurs [13].

Étiologies

Les oligoamnios du 1er trimestre sont exceptionnels, liés en général à une rupture précoce des membranes. Il existe une grande différence en termes d'étiologie et de pronostic entre les oligoamnios du 2e et du 3e trimestre. Au 2e trimestre, une fois éliminée une rupture asymptomatique de la poche des eaux, l'oligoamnios doit faire rechercher une pathologie malformative grave (essentiellement urinaire), un retard de croissance intra-utérin (RCIU) précoce et une anomalie chromosomique. Au cours du 3e trimestre, la survenue d'un oligoamnios a une valeur différente. Il s'agit rarement du signe d'appel d'une malformation non diagnostiquée lors des examens antérieurs. Cependant, si le fœtus est porteur d'une uropathie connue, la survenue

secondaire d'un oligoamnios doit faire craindre une altération de la fonction rénale [14]. Dans le cadre de la surveillance du dépassement de terme, l'oligoamnios est le principal signe de postmaturité vraie [13].

Rupture prématurée des membranes

Cette situation n'entre pas réellement dans le cadre nosologique des oligoamnios et doit être plutôt considérée comme un diagnostic différentiel de l'oligoamnios. La rupture prématurée des membranes (RPM) complique 3 à 17 % des grossesses [15] et est responsable de 25 % des cas étiquetés d'oligoamnios [2]. Plus la RPM survient tôt dans la grossesse, plus son incidence est faible [16]. Le pronostic fœtal est directement corrélé à l'âge de survenue de la RPM, ainsi qu'à la sévérité de l'oligoamnios secondaire à la rupture. Trois grands mécanismes sont impliqués dans l'issue défavorable des grossesses après rupture des membranes : la prématurité, l'infection et l'hypoplasie pulmonaire secondaire à l'oligoamnios. Le pronostic est dominé par l'occurrence d'une infection dans les ruptures au-delà de 24 SA, par le biais de ses conséquences périnatales mais également du fait de la prématurité spontanée ou induite qu'elle génère. Ainsi, une plus grande citerne < 1 cm ou un index amniotique inférieur à 5 cm sont corrélés à un taux significativement augmenté de sepsis néonatal, de césarienne et d'endométrite maternelle. L'hypoplasie pulmonaire est directement liée à la précocité de la rupture et à la sévérité de l'oligoamnios (voir plus loin).

Bien que la rupture des membranes précoces soit hors sujet dans un chapitre sur l'oligoamnios, il nous semble important de mentionner l'excellent travail de Manuck et al. [17] qui permet au praticien de préciser l'information à donner aux femmes ayant rompu précocement. Ces auteurs ont analysé le devenir néonatal de 159 patientes ayant rompu avant 24 SA et qui ont choisi initialement de poursuivre la grossesse. L'âge gestationnel moyen de survenue de la RPM et de la naissance était respectivement de 20,7 SA (minimum : 14 SA, maximum : 23,9 SA) et 25,6 SA (minimum : 15,4 SA, maximum : 34,1 SA). Parmi les 159 patientes, 7 ont finalement choisi une induction du travail (IMG), 34 ont accouché avant 23 SA (absence de prise en charge) et 112 ont accouché d'un enfant transféré en réanimation néonatale, tandis qu'une MFIU survint dans 6 cas [17]. Parmi les 112 enfants pris en charge (l'âge gestationnel moyen de survenue de la RPM et de la naissance était respectivement de 21,3 SA et 27,5 SA), 23 (20,5 %) sont décédés. Parmi les 89 (79,5 %) enfants vivants, 46 (51,7 % des survivants) ont eu une morbidité néonatale sévère (définie par la présence d'au moins un des items suivant : hémorragie intraventriculaire de grade III ou IV, leucomalacie périventriculaire, entérocolite ulcéronécrosante nécessitant un traitement chirurgical, dysplasie bronchopulmonaire et hypoplasie pulmonaire) [17]. L'âge gestationnel de naissance et le poids de naissance étaient significativement plus élevés dans le groupe des enfants sans morbidité sévère (n = 43) en comparaison avec ceux décédés en postnatal ou présentant une morbidité sévère (n = 69), contrairement à l'âge gestationnel moyen de survenue de la rupture (21,6 *vs* 21,1 SA ; p = 0,2). Les nouveau-nés présentant une hypoplasie pulmonaire avaient une poche des eaux rompue environ 2 semaines plut tôt que ceux n'ayant pas d'hypoplasie pulmonaire (18,9 *vs* 20,9 SA ; p = 0,006). Chaque semaine supplémentaire au moment de la rupture diminuait le risque d'hypoplasie pulmonaire de 21 %. Le taux d'arthrogrypose était de 7 % (8/112) et il n'était pas corrélé à celui de l'hypoplasie pulmonaire [17]. L'index amniotique moyen était significativement différent entre les enfants décédés et les survivants (1,8 *vs* 3,4 cm ; p < 0,001). De plus, un anamnios à un moment donné de la surveillance et un index amniotique moyen inférieur à 2 cm étaient présents pour respectivement 57 et 71 % des nouveau-nés ayant une hypoplasie pulmonaire. Bien que l'index amniotique fût corrélé au pronostic néonatal, sa sensibilité et spécificité étaient faibles. Par exemple, la survenue d'un anamnios n'avait une sensibilité et spécificité que de respectivement 43 et 64 % pour prédire le risque de morbidité néonatale sévère [17]. Enfin, les taux de décès néonatal et de survie sans morbidité néonatale sévère en fonction de l'âge gestationnel moyen de la rupture et de l'âge de la grossesse sont résumés dans les tableaux 28.1 et 28.2 [17]. Ces chiffres sont cependant à interpréter prudemment vu le faible nombre de cas pour chaque classe d'âge.

Malformations fœtales (tableau 28.3)

Elles sont retrouvées dans 4 à 7 % des grossesses compliquées d'oligoamnios [2, 18], mais cette fréquence atteint 26 à 35 % pour les grossesses compliquées d'oligoamnios au 2e trimestre [19, 20]. La fréquence des malformations fœtales est d'autant plus grande que l'oligoamnios est sévère (52 % en cas d'oligoamnios sévère *vs* 14 % en cas d'oligoamnios modéré) [19]. Ces malformations concernent avant tout l'appareil urinaire (33 à 57 % des cas) et peuvent être isolées ou s'intégrer dans un syndrome polymalformatif [2, 19]. Les plus fréquentes malformations urinaires associées à un oligoamnios sont les agénésies rénales bilatérales, les dysplasies multikystiques bilatérales, les uropathies basses ou bilatérales et les polykystoses rénales de type infantile [13].

Retard de croissance intra-utérin

Les RCIU s'accompagnent d'un oligoamnios, celui-ci précédant le RCIU dans 80 à 85 % des cas [3, 7]. C'est donc un signe d'appel particulièrement important à repérer. Son mécanisme a été exploré dans différents modèles animaux. L'hypoxie expérimentale entraîne une réponse vasculorénale avec une redistribution vasculaire privilégiant le cerveau au détriment des poumons, viscères abdominaux et reins [21, 22]. Il en résulte une diminution de la diurèse fœtale et des sécrétions pulmonaires chez 70 à 100 % des RCIU [23, 24], et donc de la quantité de liquide amniotique [13–14]. Deutinger et al. [25] ont

TABLEAU 28-1

Probabilité de décès néonatal en fonction de l'âge gestationnel moyen de la rupture des membranes et de l'âge de la grossesse dans une cohorte de 159 patientes ayant toutes rompu avant 24 SA et ayant choisi initialement de poursuivre la grossesse (d'après Manuck et al. [17]).

Âge gestationnel lors de la rupture (SA)	*Âge actuel de la grossesse (SA)*									
	n	*< 16,0*	*16,0–17,9*	*18–19,9*	*20,0–21,9*	*22,0–23,9*	*24,0–25,9*	*26,0–27,9*	*28,0–29,9*	*≥ 30,0*
15,9 ou moins	8	100 % (8/8)	100 % (7/7)	100 % (4/4)	100 % (2/2)	100 % (2/2)	100 % (2/2)	100 % (1/1)	–	–
16,0–17,9	16		63 % (10/16)	54 % (7/13)	45 % (5/11)	45 % (5/11)	25 % (2/8)	14 % (1/7)	0 % (0/5)	0 % (0/3)
18,0–19,9	35			57 % (20/35)	50 % (15/30)	42 % (11/26)	30 % (6/20)	24 % (4/15)	17 % (2/12)	11 % (1/9)
20,0–21,9	32				50 % (16/32)	36 % (9/25)	17 % (3/18)	13 % (2/16)	17 % (2/12)	11 % (1/9)
22,0–22,9	28					36 % (10/28)	25 % (6/24)	0 % (0/12)	0 % (0/8)	0 % (0/5)
23,0–23,9	40					15 % (6/40)	15 % (5/33)	8 % (1/12)	11 % (1/9)	20 % (1/5)

TABLEAU 28-2

Probabilité de survie sans morbidité néonatale majeure en fonction de l'âge gestationnel moyen de la rupture des membranes et de l'âge de la grossesse dans une cohorte de 159 patientes ayant toutes rompu avant 24 SA et ayant choisi initialement de poursuivre la grossesse (d'après Manuck et al. [17]).

Âge gestationnel lors de la rupture (SA)	*Âge actuel de la grossesse (SA)*									
	n	*< 16,0*	*16,0–17,9*	*18–19,9*	*20,0–21,9*	*22,0–23,9*	*24,0–25,9*	*26,0–27,9*	*28,0–29,9*	*≥ 30,0*
15,9 ou moins	8	0 % (0/8)	0 % (0/7)	0 % (0/4)	0 % (0/2)	0 % (0/2)	0 % (0/2)	0 % (0/1)	–	–
16,0–17,9	16		19 % (3/16)	23 % (3/13)	27 % (3/11)	27 % (3/11)	38 % (3/8)	43 % (3/7)	40 % (2/5)	33 % (1/3)
18,0–19,9	35			20 % (7/35)	23 % (7/30)	26 % (7/26)	35 % (7/20)	47 % (7/15)	50 % (6/12)	56 % (5/9)
20,0–21,9	32				23 % (7/30)	28 % (7/25)	39 % (7/18)	44 % (7/16)	50 % (6/12)	56 % (5/9)
22,0–22,9	28					43 % (12/28)	50 % (12/24)	75 % (9/12)	88 % (7/8)	100 % (5/5)
23,0–23,9	40					35 % (14/40)	42 % (14/33)	75 % (9/12)	67 % (6/9)	40 % (2/5)

Morbidité néonatale sévère définie par la présence d'au moins un des items suivant : une hémorragie intraventriculaire de grade III ou IV, une leucomalacie périventriculaire, une entérocolite ulcéronécrosante nécessitant un traitement chirurgical, une dysplasie bronchopulmonaire et une hypoplasie pulmonaire.

TABLEAU 28-3

Anomalies congénitales associées à un oligoamnios.
Malformations urinaires
Malformations rénales bilatérales
Agénésie rénale bilatérale
Dysplasie rénale multikystique bilatérale
Maladie polykystique infantile
Uropathies obstructives
Valves de l'urètre postérieur
Atrésie de l'urètre
Obstruction de la jonction pyélo-urétérale bilatérale
Obstruction de la jonction urétéro-vésicale bilatérale
Associations polymalformatives impliquant l'arbre urinaire
Syndrome de Prune-Belly
Syndrome de Meckel-Gruber
Association VACTERL
Syndrome de Fraser
Association MURCS
Sirénomélie
Dysgénésie cloacale
Malformations n'impliquant pas l'arbre urinaire
Anomalies chromosomiques
Trisomie 18
Triploïdie
Syndrome de Turner
Cardiopathies
Tétralogie de Fallot
Fibro-élastose endocardique
Défects septaux
Anomalies du système nerveux
Holoprosencéphalie
Microcéphalie
Encéphalocèle
Méningocèle
Maladie des brides amniotiques
Twin reverse arterial perfusion (TRAP)
Syndrome transfuseur-transfusé
Stuck twin syndrome
Hypothyroïdie

montré que la diurèse fœtale horaire est significativement diminuée en cas de RCIU. Le RCIU pose le problème des malformations associées et des aneuploïdies (triploïdie), leurs incidences étant augmentées en présence d'un oligoamnios sévère [13].

Anomalies chromosomiques

Elles s'observent dans 3 % des oligoamnios du 2e trimestre. Il s'agit le plus souvent de triploïdies, de trisomies 13 et 18 ou de monosomie X [13].

Postmaturité

Dans le cadre de la postmaturité, il existe une forte corrélation entre l'oligoamnios et la morbidité fœtale (augmentation de la fréquence de liquide méconial, du taux de césarienne, d'anomalies du rythme cardiaque fœtal en per-partum, des scores d'Apgar inférieurs à 7, d'acidose fœtale) [10]. La quantité de liquide amniotique diminue à partir de 34 SA jusqu'à la fin de la grossesse, avec une vitesse de production fortement négative en toute fin de grossesse (–8 %) [26]. Lagrew et al. [27] ont rapporté qu'après 41 SA, le risque de survenue d'oligoamnios dans les 4 jours était de 13,5 et 2,6 % en cas d'index amniotique de 5,1–8,0 cm et 8,1–15,0 cm respectivement. Pour les grossesses à terme, ce risque est de 5,4 % si l'index amniotique est compris entre 5,1 cm et 8,0 cm ($p < 0{,}008$). La plupart des auteurs recommandent donc une évaluation de l'index amniotique deux fois par semaine des patientes dont la grossesse atteint 41 SA [13, 27].

Cependant, il a été montré que l'évaluation de la quantité de liquide amniotique pour l'évaluation du bien être fœtal était plus pertinente à l'aide de la grande citerne en comparaison à l'index amniotique [28]. Dans une méta-analyse de 5 essais randomisés incluant 3 226 patientes (dont 1 266 (39,2 %) avaient une grossesse > 40 SA) ayant pour but de dépister un oligoamnios afin de prévenir une issue défavorable, l'utilisation de l'index amniotique, en comparaison avec celle de la grande citerne, était significativement associée à une augmentation du nombre de diagnostics d'oligoamnios (RR : 2,39 ; IC 95 % : 1,73-3,28), mais aussi à une augmentation du nombre d'induction du travail (RR : 1,92 ; IC 95 % : 1,50–2,46) et du nombre de césariennes pour anomalie du rythme cardiaque fœtal (RR : 1,46 ; IC 95 % : 1,08–1,96) sans amélioration du pronostic néonatal [28]. Les résultats de cette étude démontrent que pour l'évaluation du bien être fœtal (c'est-à-dire le diagnostic d'oligoamnios), en particulier à partir de 41 SA, il est préférable d'utiliser la mesure de la grande citerne, cette mesure devant alors être réalisée 2 à 3 fois par semaine.

Insuffisance utéroplacentaire

C'est l'étiologie principale de l'oligoamnios d'origine maternelle. Elle peut être secondaire à une HTA gravidique, une pré-éclampsie, une maladie auto-immune, une vasculopathie diabétique, ou à une malformation ou une hypoplasie utérine [1].

Hypovolémie maternelle

L'hypovolémie maternelle est classiquement décrite comme une cause rare d'oligoamnios [13].

Causes iatrogènes

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent la prostaglandine synthétase, et donc diminuent la filtration glomérulaire et la vascularisation utéroplacentaire. Ces deux effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Un traitement par AINS, pouvant être prescrit en cas d'hydramnios, de menace d'accouchement prématuré ou de nécrobiose aseptique de fibrome, doit être associé à une surveillance échographique afin de dépister la survenue d'un oligoamnios, qui doit faire surseoir au traitement [1].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont responsables de la survenue d'un oligoamnios par hypotension fœtale et diminution de la perfusion rénale. De plus, ils sont responsables d'une altération de la perfusion des artères utérines et de défects osseux au niveau du squelette fœtal [1]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont donc contre-indiqués pendant la grossesse.

Causes placentaires

On retrouve le syndrome transfuseur-transfusé et le syndrome du jumeau coincé (*stuck twin syndrome*) des grossesses gémellaires bi-amniotiques monochoriales [13].

Causes idiopathiques

Elles représentent environ 30 % des cas. L'oligoamnios est alors significativement moins sévère que dans les autres groupes étiologiques [19].

Conséquences de l'oligoamnios

L'oligoamnios prolongé est à l'origine de la tétrade décrite par Potter avec faciès aplati, pieds bots, RCIU et hypoplasie pulmonaire [29]. Mais, globalement, l'oligoamnios est un facteur de risque important de mortalité et morbidité périnatale. Le pronostic vital est essentiellement conditionné par une éventuelle hypoplasie pulmonaire secondaire, la cause de l'oligoamnios et, le cas échéant, la prématurité associée parfois induite.

Hypoplasie pulmonaire

Le développement pulmonaire normal nécessite la formation de liquide intrapulmonaire et la rétention de ce liquide dans les poumons par les mouvements respiratoires. L'explication physiopathologique est complexe et fait intervenir plusieurs phénomènes : la compression extrathoracique, l'augmentation du gradient de pression entre alvéoles et cavité amniotique, un défaut d'expansion et une diminution mécanique des mouvements respiratoires.

La période la plus dangereuse au cours du développement pulmonaire se situe au stade canaliculaire (17–26 SA). C'est au cours de cette période que se forment les acini, que se différencient les cellules épithéliales et que débutent la sécrétion du liquide pulmonaire et la synthèse du surfactant [14]. L'hypoplasie pulmonaire s'accompagne alors d'une diminution du diamètre de l'arbre trachéobronchique et du nombre d'alvéoles en périphérie, d'un défaut de développement de l'épithélium alvéolaire, et d'une diminution de la lécithine et des phospholipides dans l'arbre trachéobronchique [14].

De nombreuses équipes ont tenté d'évaluer en prénatal le degré d'hypoplasie pulmonaire à l'aide de différentes techniques d'imagerie. L'échographie et l'IRM paraissent comparables pour prédire l'hypoplasie pulmonaire et de nombreux index ont été testés en 2D comme en 3D [30, 33]. Le problème est la variation interobservateur des techniques échographiques alors que l'IRM présente l'avantage d'être plus reproductible, et surtout de pouvoir être analysée secondairement, éventuellement par un autre observateur. Si l'on choisit l'échographie 2D, en particulier si l'on ne dispose pas d'une IRM facilement, le ratio entre la circonférence thoracique et l'IRM abdominale est probablement le plus pertinent pour prédire une hypoplasie pulmonaire, y compris dans le cadre particulier de la rupture prématurée des membranes où la compression fait redouter des erreurs de mesure [30]. Si l'on dispose de technologies plus avancées (échographie 3D ou IRM), les techniques volumiques fondées sur l'évaluation du volume pulmonaire observé rapporté au poids fœtal paraissent les plus performantes, avec une sensibilité de 89 %, une spécificité de 88 %, une valeur prédictive positive de 89 % et une valeur prédictive négative de 88 % selon Taginaki et al. [33]. Cependant, le petit nombre de cas inclus dans chaque série et l'absence de corrélation entre l'évaluation du volume pulmonaire et l'issue défavorable rendent ces informations non décisives en pratique clinique, l'imagerie étant plutôt utilisée à ce jour pour conforter une décision.

La probabilité de survenue d'une hypoplasie pulmonaire dépend (*i*) de la date d'apparition de l'oligoamnios (la période critique étant la période au cours de laquelle se développent les alvéoles pulmonaires, c'est-à-dire entre 17 et 26 SA), (*ii*) de la durée de l'oligoamnios (surtout si elle est supérieure à 1 semaine), (*iii*) de la sévérité de l'oligoamnios [13]. Rotschild et al. ont calculé que lors d'une RPM à 19, 25 et 31 SA, le risque de survenue d'une hypoplasie pulmonaire était de 50, 10 et 1 % respectivement [34]. Le risque de décès en cas d'hypoplasie pulmonaire est fonction de l'âge gestationnel de la rupture et de la quantité de liquide amniotique en prénatal. Il est estimé entre 40 et 64 % pour la série de Manuck et al. [17].

Déformations des membres et dysmorphie faciale

Ces déformations sont secondaires aux compressions mécaniques mais plus encore à l'immobilisation des extrémités fœtales. On peut ainsi observer au décours d'un oligoamnios prolongé des mains et pieds bots, une arthrogrypose, une dysplasie luxante de hanche, voire un syndrome de Potter complet associant un hypertélorisme, des plis sous-oculaires, un aplatissement du nez,

un rétrognatisme et de grandes oreilles plissées [29]. Ces déformations sont fréquentes, de 12 à 47 % selon les définitions, et sont corrélées, comme l'hypoplasie pulmonaire, avec la durée de l'oligoamnios et sa sévérité [35]. Cependant, elles ne semblent pas corrélées à l'hypoplasie pulmonaire [17].

Pronostic

L'oligoamnios expose à tout terme de la grossesse à un risque augmenté de morbidité et de mortalité. Il faut cependant distinguer les oligoamnios du 2e trimestre, le plus souvent graves par leur étiologie et/ou par le terme auxquels ils surviennent, des oligoamnios du 3e trimestre qui relèvent davantage de causes acquises et comportent moins de risque intrinsèque. Dans les oligoamnios précoces, le pronostic global est conditionné en premier lieu par la pathologie causale. Une fois éliminée une pathologie grave, le pronostic est fonction du terme de survenue, de la sévérité et du temps d'exposition à l'oligoamnios [17, 35], facteurs auxquels se rajoutent les risques infectieux en cas de RPM.

La mortalité périnatale varie de 43 à 88 % en cas d'oligoamnios sévère du 2e trimestre [19]. Concernant les oligoamnios modérés du 2e trimestre, la mortalité n'est que de 11 %. Le pronostic est d'autant plus défavorable qu'il existe un anamnios de survenue précoce, la survie étant alors nulle ou exceptionnelle (0 à 6 %) [4]. Dans la littérature et toutes étiologies confondues, on retrouve 43 % de MFIU et 35 % d'interruptions médicales de grossesse en cas d'oligoamnios du 2e trimestre [13].

Concernant les oligoamnios du 3e trimestre, ils sont essentiellement liés à des ruptures prématurées des membranes et des causes vasculaires au sens large, en lien avec un retard de croissance ou une insuffisance placentaire, en particulier dans le cadre du syndrome de postmaturité. La mortalité et la morbidité périnatale sont également significativement augmentées dans ce cadre. On observe ainsi sur les séries d'oligoamnios à terme une augmentation des présentations du siège, des dystocies dynamiques, des détresses respiratoires et des asphyxies per-partum [2, 7, 10].

En pratique

Le but est de déterminer l'étiologie de l'oligoamnios, d'évaluer sa sévérité et de dépister les éventuelles malformations fœtales associées. L'anamnèse et l'examen clinique permettent de suspecter la majorité des cas de RPM [35]. Il faut en particulier s'attacher à rechercher, lors de l'interrogatoire, l'existence de métrorragies des 1er et 2e trimestres qui, si elles ont été présentes, orienteront vers le diagnostic de RPM, qui peut être occulte. L'Amnicator® ou/et le PROM-test® permettent de rechercher la présence ou l'absence de RPM.

Confirmation et quantification de l'oligoamnios

La réalisation d'un index amniotique sera préférée à la mesure de la plus grande citerne, sauf pour l'évaluation du bien-être fœtal, en particulier à terme. Afin de minimiser les erreurs de mesure, il est recommandé de réaliser trois mesures d'index amniotique et de ne retenir que la valeur moyenne de ces trois mesures. L'utilisation du Doppler couleur améliore la distinction entre poches amniotiques résiduelles et boucles de cordon ombilical [14].

Exploration échographique systématique

L'échographie comporte une étude biométrique et morphologique. En présence d'un oligoamnios, le diagnostic d'agénésie rénale, reposant sur une fosse lombaire vide, est difficile [37]. Si l'abdomen fœtal est situé dans la moitié basse de l'utérus, l'échographie endovaginale peut faciliter la visualisation de la fosse lombaire [38]. *A contrario*, le diagnostic d'uropathies obstructives basses est relativement aisé devant la présence d'une large structure anéchogène au niveau du pelvis fœtal correspondant à la vessie dilatée.

L'étude en Doppler pulsé complète le bilan étiologique et pronostique de l'oligoamnios.

Amnio-infusion

Elle consiste à injecter par voie intra-abdominale, par l'intermédiaire d'une aiguille à amniocentèse, du sérum physiologique chauffé afin de reconstituer l'interface liquidienne et d'améliorer la sensibilité du dépistage échographique. Il est conseillé d'injecter seulement le volume minimal nécessaire à l'examen échographique (<200 mL au 2e trimestre [35, 39]). La plupart des malformations fœtales suspectées avant l'amnio-infusion sont alors confirmées [14], préalable indispensable à une éventuelle décision d'IMG. De plus, l'amnio-infusion améliore la sensibilité de l'échographie en révélant 9 à 18 % de malformations fœtales non suspectées [35, 39]. Enfin, elle facilite le diagnostic de RPM par la mise en évidence d'un écoulement de liquide au niveau de la filière génitale, éventuellement complétée par certains par l'utilisation d'un colorant tel que l'indigo carmin administré conjointement avec le sérum physiologique. Cependant, l'amnio-infusion est un examen invasif, parfois difficile, non dénué de morbidité : dans une série de 136 amnio-infusions réalisées au 2e trimestre, Pryde et al. [40] ont observé 6 % de RPM, 4 % de chorioamniotites et 3 % d'accouchements dans les 24 heures. La décision de réaliser ou non une amnio-infusion sera donc prise au cas par cas en fonction des limites de l'examen échographique.

Caryotype fœtal

Comme il est impossible d'éliminer en échographie des malformations mineures de la face, des membres, etc., pouvant être des signes d'appel d'aneuploïdies, un caryo-

type est recommandé en présence d'un oligomanios du 2e trimestre, après avoir éliminé une RPM ou une pathologie vésico-rénale. Il sera surtout recommandé face à un RCIU inexpliqué. Il peut être réalisé à l'occasion d'une amnio-infusion.

Autres prélèvements

Ils seront orientés en fonction de l'exploration échographique et des hypothèses diagnostiques.

Traitement

Traitement étiologique : shunts vésico-amniotiques

Il est rarement possible en dehors de certaines uropathies obstructives basses, la décompression urinaire ayant alors deux buts : (*i*) lever l'obstruction et prévenir la dysplasie rénale ; (*ii*) restaurer le volume amniotique pour faciliter le développement du poumon fœtal [41, 42]. Cependant, l'hypoplasie pulmonaire était la cause du décès de 59 % des fœtus ayant bénéficié d'une dérivation vésico-amniotique [41]. Il est donc très peu probable que les shunts vésico-amniotiques restaurent un volume amniotique permettant un développement pulmonaire normal. Les auteurs sont donc aujourd'hui très sceptiques sur ce type de thérapeutique [43, 44]. Les indications des dérivations vésico-amniotiques doivent rester exceptionnelles.

Traitement symptomatique : amnio-infusions itératives

Le but du traitement symptomatique est de restaurer un volume amniotique suffisant pour permettre le développement du poumon fœtal pendant la période canaliculaire. L'intérêt de ce traitement a été bien démontré dans des modèles expérimentaux animaux [45, 46]. Chez l'homme, Fisk et al. [36] ont réalisé, chez 9 fœtus en oligoamnios avant 22 SA, 40 amnio-infusions jusqu'à la période canaliculaire [35]. La prévalence de l'hypoplasie pulmonaire était de 22 %. Cependant, ce traitement présente des risques maternels et fœtaux : RPM (1 %), chorioamniotite (4 %) et échecs d'amnio-infusion (4 %) [40, 47]. Chez l'homme, aucun essai contrôlé n'ayant permis de mettre en évidence un bénéfice à la restauration du volume amniotique par les amnio-infusions itératives, on ne peut actuellement recommander ce traitement dans la prise en charge des oligoamnios sévères [14].

Hydratation maternelle

Certains auteurs ayant mis en évidence une relation entre l'hydratation maternelle et le volume amniotique [13], l'absorption maternelle d'eau a été proposée dans la prise en charge de l'oligoamnios [48]. Une étude randomisée (hydratation maternelle intraveineuse *vs* placebo) n'a montré aucune différence pour la quantité de liquide amniotique évaluée par l'index amniotique entre les deux groupes [49]. Cette thérapeutique n'est donc pas recommandée dans la prise en charge de l'oligoamnios.

Conclusion

L'oligoamnios est un élément important à repérer dans le cadre du suivi des grossesses car il permet le diagnostic de pathologies sévères et est associé à une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité périnatale. Son évaluation diagnostique et pronostique repose essentiellement sur l'échographie. La prise en charge sera fonction de la cause, de son terme de survenue et de sa sévérité.

RÉFÉRENCES

[1] Larmon JE, Ross BS. Clinical utility of amniotic fluid volume assessment. Obstet Gynecol Clin North Am 1998 ; 25 : 639–61.

[2] Mercer LJ, Brown LG, Petres RE, Messer RH. A survey of pregnancies complicated by decreased amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 149 : 355–61.

[3] Philipson EH, Sokol RJ, Williams T. Oligohydramnios : clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1983 ; 146 : 271–8.

[4] Barss VA, Benacerraf BR, Frigoletto FD. Second trimester oligohydramnios, a predictor of poor fetal outcome. Obstet Gynecol 1984 ; 64 : 608–10.

[5] Goldstein RB, Filly RA. Sonographic estimation of amniotic fluid volume. Subjective assessment versus pocket measurements. J Ultrasound Med 1988 ; 7 : 363–9.

[6] Manning FA, Harman CR, Morrison I, et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 703–9.

[7] Manning FA, Hill LM, Platt LD. Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound : antepartum detection of intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1981 ; 139 : 254–8.

[8] Hoddick WK, Callen PW, Filly RA, Creasy RK. Ultrasonographic determination of qualitative amniotic fluid volume in intrauterine growth retardation : reassessment of the 1 cm rule. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 149 : 758–62.

[9] Halperin ME, Fong KW, Zalev AH, Goldsmith CH. Reliability of amniotic fluid volume estimation from ultrasonograms : intraobserver and interobserver variation before and after the establish-

RÉFÉRENCES

ment of criteria. Am J Obstet Gynecol 1985; 153 : 264–7.

[10] Crowley P, O'Herlihy C, Boylan P. The value of ultrasound measurement of amniotic fluid volume in the management of prolonged pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91 : 444–8.

[11] Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. J Reprod Med 1987; 32 : 540–2.

[12] Cardwell MS. Polyhydramnios : a review. Obstet Gynecol Surv 1987; 42 : 612–7.

[13] Hill LM. Oligohydramnios. Sonographic diagnosis and clinical implications. Clin Obstet Gynecol 1997; 40 : 314–27.

[14] Fisk NM, Moessinger AC. Oligohydramnios and polyhydramnios. In : Reed GB, Claireaux AE, Cockburn F, editors. Diseases of the fetus and newborn. Pathology, imaging, genetic and management. vol. 79. London : Chapman and Hall Medical; 1995. p. 1243–56.

[15] Grant J, Keirse MJ. Prelabour rupture of the membranes at term. In : Chalmers I, Enkin M, Keirse MJ, editors. Effective care in pregnancy and childbirth. Vol. 67. Oxford : Oxford University; 1989. p. 1112–7.

[16] Taylor J, Garite TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. Obstet Gynecol 1984; 64 : 615–20.

[17] Manuck TA, Eller AG, Esplin S, et al. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. Obstet Gynecol 2009; 114 : 29–37.

[18] Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1984; 150 : 245–9.

[19] Moore TR, Longo J, Leopold GR, et al. The reliability and predictive value of an amniotic fluid scoring system in severe second-trimester oligohydramnios. Obstet Gynecol 1989; 73 : 739–42.

[20] Mercer LJ, Brown LG. Fetal outcome with oligohydramnios in the second trimester. Obstet Gynecol 1986; 67 : 840–2.

[21] Peeters LL, Sheldon RE, Jones MD, et al. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. Am J Obstet Gynecol 1979; 135 : 637–46.

[22] Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-term fetuses. Obstet Gynecol 1991; 77 : 370–3.

[23] Wladimiroff JW, Campbell S. Fetal urine-production rates in normal and complicated pregnancy. Lancet 1974; 1 : 151–4.

[24] Kurjak A, Kirkinen P, Latin V, Ivankovic D. Ultrasonic assessment of fetal kidney function in normal and complicated pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1981; 141 : 266–70.

[25] Deutinger J, Bartl W, Pfersmann C, et al. Fetal kidney volume and urine production in cases of fetal growth retardation. J Perinat Med 1987; 15 : 307–15.

[26] Brace RA, Resnik R. Dynamics and disorders of amniotic fluid. In : Creasy RK, Resnik R, editors. Maternal-fetal medicine, 16. Pennsylvania : Saunders Company; 1999. p. 1–18.

[27] Lagrew DC, Pircon RA, Nageotte M, et al. How frequently should the amniotic fluid index be repeated ? Am J Obstet Gynecol 1992; 167 : 1129–33.

[28] Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev 2008; (3) : CD006593.

[29] Potter EL. Bilateral renal agenesis. J Pediatr 1946; 29 : 68–76.

[30] Yoshimura S, Masuzaki H, Goto H, et al. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia : comparison of eight different ultrasonographic parameters. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 : 477–83.

[31] Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia : pathogenesis, diagnosis and antenatal prediction. Obstet Gynecol 1995; 86 : 466–75.

[32] Laudy JA, Wladimiroff JW. The lung. II. Pulmonary hypoplasia. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16 : 482–94.

[33] Tanigaki S, Miyakoshi K, Tanaka M, et al. Pulmonary hypoplasia : prediction with use of ration of MR imaging-measured fetal lung volume to US-estimated fetal body weight. Radiology 2004; 232 : 767–72.

[34] Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1990; 162 : 46–52.

[35] Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Soliani A, et al. Diagnostic and therapeutic transabdominal amnioinfusion in oligohydramnios. Obstet Gynecol 1991; 78 : 270–8.

[36] Kilbride HW, Yeast J, Thibeault SW. Defining limits of survival : lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 : 675–81.

[37] Romero R, Cullen M, Grannum P, et al. Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound. III. Bilateral renal agenesis. Am J Obstet 1985; 151 : 38–43.

[38] Benacerraf BR. Examination of the severe second trimester fetus with oligohydramnios using transvaginal scanning. Obstet Gynecol 1990; 75 : 491–3.

[39] Germbruch U, Hansmann M. Artificial instillation of amniotic fluid as a new technique for the diagnostic evaluation of cases of oligohydramnios. Prenat Diagn 1988; 8 : 33–45.

RÉFÉRENCES

[40] Pryde PG, Hallak M, Lauria MR, et al. Severe oligohydramnios with intact membranes : an indication for diagnostic amnioinfusion. Fetal Diagn Therap 2000 ; 15 : 46–9.

[41] Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, et al. Fetal surgery for congenital hydronephrosis. N Engl J Med 1982 ; 306 : 591–3.

[42] Manning FA, Harrison MR, Rodeck CH and members of the International Fetal Medicine and Surgery Society. Catheter shunts for fetal hydronephrosis and hydrocephalus. N Engl J Med 1986 ; 315 : 336–40.

[43] Elder JS, Duckett JW, Snyder HM. Intervention for fetal obstructive uropathy : has it been effective. Lancet 1987 ; 2 : 1007–10.

[44] Reuss A, Wladimiroff JW, Stewart PA, Scholtmeijer RJ. Non-invasive management of fetal obstructive uropathy. Lancet 1988 ; 2 : 949–51.

[45] Harrison MR, Nakayama DK, Noall R, Lorimier AA. Correction of congenital hydronephrosis in utero : decompression reverses the effects of obstruction on the fetal lung and urinary tract. J Pediatr Surg 1982 ; 17 : 965–74.

[46] Nakayama DK, Glick PL, Harrison MR, et al. Experimental pulmonary hypoplasia due to oligohydramnios and its reversal by relieving thoracic compression. J Pediatr Surg 1983 ; 18 : 347–53.

[47] Quetel TA, Mejides AA, Salman FA, Torres-Rodriguez NM. Amnioinfusion : an aid in the ultrasonographic evaluation of severe oligohydramnios in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 333–6.

[48] Kilpatrick SJ, Saffors KL. Maternal hydration increases amniotic fluid index in women with normal amniotic fluid. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 49–52.

[49] Yan-Rosenberg L, Burt B, Bombard AT, et al. A randomized clinical trial comparing the effect of maternal intravenous hydration and placebo on the amniotic fluid index in oligohydramnios. J Matern Fetal Neonatal Med 2007 ; 20 : 715–8.

CHAPITRE

29

Maladie des brides amniotiques

L. Sentilhes, M. Mezzadri, S. Patrier, A. Diguet, E. Verspyck

La maladie des brides amniotiques (MBA) est un ensemble de malformations congénitales complexes, intéressant principalement les membres mais aussi la région craniofaciale, ainsi que l'axe thoraco-abdominal. Ces malformations ont pour caractéristiques d'être asymétriques, polymorphes, et de ne respecter aucune systématisation embryologique. Si les signes cliniques sont bien connus depuis de nombreuses années [1, 2], les étiologies et surtout la physiopathogénie de ce syndrome font l'objet d'un débat débuté il y a plus de soixante-dix ans et ininterrompu jusqu'à ce jour [3, 4].

Épidémiologie

La MBA est rare. Son incidence est comprise entre 1/1 200 et 1/15 000 naissances vivantes [1, 4]. Les chiffres plus élevés de 1/55 à 1/250, constatés à l'examen anatomopathologique des produits de fausses couches précoces et tardives, reflètent le caractère souvent létal de ce syndrome, du fait d'anomalies non compatibles avec la vie [1, 2], ou par étranglement par une bride amniotique du cordon ombilical [4–6]. Il n'existe aucune prédisposition raciale, ni de liaison au sexe [1, 2]. Bien que quelques cas familiaux aient été décrits [1, 7], le caractère habituellement sporadique de ce syndrome ne permet pas de suspecter un facteur héréditaire.

Aspects cliniques

La MBA est un syndrome associant de multiples malformations, polymorphes, asymétriques, ne respectant aucune systématisation embryonnaire [1, 2]. La gravité de ces malformations est très variable, allant du sillon cutané isolé aux malformations craniofaciales et viscérales, souvent incompatibles avec la vie [1–4]. L'ensemble de ces malformations est résumé dans le tableau 29.1. Leur fréquence au sein de la MBA est très variable selon les auteurs [2, 8], mais 77 % des cas présenteraient au minimum deux anomalies [9].

Anomalies de membres

Elles sont la manifestation la plus courante de la MBA, surtout chez les sujets présentant une seule anomalie [1, 2]. Elles sont très variées et concernent les membres supérieurs, inférieurs, ou les deux à la fois.

Sillons cutanés de striction

C'est la forme la plus commune. Ils réalisent un aspect de dépression linéaire d'aspect cicatriciel. Ils sont circonférentiels avec un trajet perpendiculaire au grand axe des membres [1, 2]. La profondeur des sillons est variable : superficiels, ils n'intéressent pas les tissus sous-cutanés ; profonds, la peau adhère au plan aponévro-musculaire, voire au périoste [10]. Il en résulte un lymphœdème distal avec obstruction des drainages artériels et veineux (fig. 29.1). Il existe rarement une compression des structures nerveuses [10]. Les sillons cutanés de striction siègent aux membres dans la quasi-totalité des cas, avec par ordre de fréquence décroissante les doigts (avec une épargne

TABLEAU 29-1

Aspects cliniques de la maladie des brides amniotiques (d'après Sentilhes et al. [1]).

Anomalies de membres, asymétriques
Sillons cutanés de striction
Amputations
Pseudo-syndactylies
Pieds bots
Anomalies de la région craniofaciale
Crâne
Encéphalocèles latérales et asymétriques
Anencéphalie
Face
Fentes faciales obliques asymétriques
Anomalies de l'ensellure nasale
Hypertélorisme
Microphtalmie unilatérale
Anophtalmie unilatérale
Axe thoraco-abdominal
Laparoschisis
Omphalocèle
Extrophie vésicale
Agénésie rénale, hernie diaphragmatique, cardiopathies
Anomalies des annexes
Cordon court
Oligoamnios
Brides amniotiques



Fig. 29.1. – *Enfant X à la naissance. Sillon cutané de striction circonférentiel associé à un volumineux œdème et à un pied bot droit en aval de la constriction. Aucune lésion cutanée n'est objectivée.*



Fig. 29.2. – *Aspect externe et radiologique d'un moignon et de son membre supérieur droit amputé au-dessus du coude. La main droite était atrophique et nécrotique mais les 5 doigts étaient identifiables sur la radiographie.*

relative du pouce), les orteils, les jambes, les avant-bras, les mains, les pieds, les bras et les cuisses [10]. Le tronc est exceptionnellement atteint.

Amputations

Elles sont asymétriques et atteignent souvent la partie distale des extrémités. Les amputations digitales sont fréquentes, atteignant plus souvent les doigts que les orteils [1, 2]. En revanche, l'amputation entière d'un segment de membre est plus rare (fig. 29.2) [1, 2]. Plusieurs caractéristiques permettent de différencier ces amputations de celles rencontrées au cours d'agénésie : terminaison franche du moignon et structure radiologique normale des os sous-jacents (voir fig. 29.2) [1].

Pseudo-syndactylies

Cette fusion partielle de plusieurs doigts ou orteils est asymétrique et respecte toujours la partie proximale

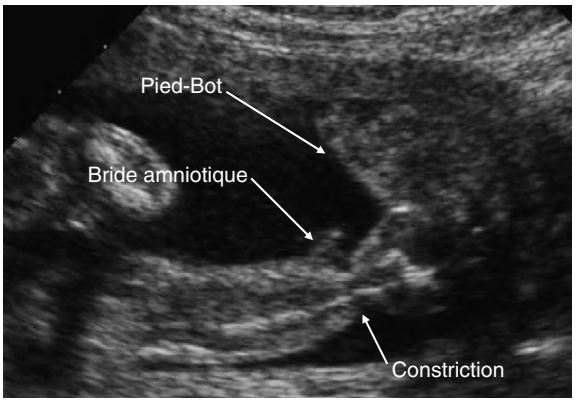


Fig. 29.3. – *Enfant X. Bride amniotique adhérente au tiers inférieur de la jambe droite. En aval de la constriction, il existe un œdème associé à un pied bot.*

de l'espace interdigital (pseudo-syndactylies ou acro-syndactylies), contrairement aux syndactylies d'origine génétique, qui sont le plus souvent proximales et symétriques [1].

Pieds bots

Cette anomalie, moins spécifique, serait une conséquence de l'oligoamnios (voir fig. 29.1 et fig. 29.3) [1, 2].

Anomalies de la région craniofaciale

Crâne

Il peut s'agir d'une anencéphalie ou d'une encéphalocèle, dont le caractère latéralisé ou antérieur est évocateur sans être pathognomonique [11].

Face

Les fentes faciales obliques sont les anomalies de la face les plus fréquentes. Elles sont unilatérales et on en différencie trois types : naso-oculaires, oro-oculaires et oro-nasales [12]. Des sillons au travers de la joue pourraient correspondre à une atteinte tardive et à un tableau incomplet de fente [12]. Enfin, des anomalies oculaires à type d'hypertélorisme, microphtalmie, voire d'anophtalmie unilatérale ont été décrites [1, 2].

Contrairement aux malformations d'origine génétique, ces anomalies craniofaciales sont souvent asymétriques et situées en dehors des lignes de développement embryonnaire [11]. Elles sont attribuées à l'adhésion d'une bride amniotique dans cette région, empêchant la fusion du bourgeon embryonnaire concerné.

Axe thoraco-abdominal

Les malformations viscérales sont les plus rares anomalies rencontrées dans la MBA et ne sont jamais isolées [1, 2]. Elles correspondent souvent à des anomalies de fermeture pariétale. Les plus fréquentes sont le laparoschisis et

l'omphalocèle. Quelques cas d'extrophie vésicale et d'hypoplasie vertébrale ont été décrits [1, 2]. Les malformations des organes internes sont exceptionnelles : agénésie rénale unilatérale, communication intraventriculaire, hernie diaphragmatique [1].

Annexes

Anomalies funiculaires

Le cordon court est un signe considéré comme classique de la MBA, même s'il est très contesté [13]. Pour certains auteurs, il serait une conséquence de la diminution des mouvements fœtaux [4, 13].

Des constrictions du cordon ombilical, responsables de décès fœtaux, ont été rapportées [4–6, 13]. Selon Kalousek et Bamforth [13], pour les fœtus atteints de MBA, un avortement sur 70 aurait comme étiologie une constriction du cordon ombilical par une bride amniotique.

Oligoamnios

Selon la théorie exogène de Torpin, suite à la rupture amniochoriale, élément princeps de la MBA, le liquide amniotique serait absorbé par le chorion [4]. Il en résulterait un oligoamnios à l'origine d'une restriction des mouvements fœtaux et des pieds bots. Cependant, cette théorie et l'existence d'un oligoamnios dans la MBA sont vivement contestées par de nombreux auteurs [3, 8].

Brides amniotiques

La présence de bandes de tissu d'aspect fibreux et d'origine chorio-amniotique a été fréquemment observée en association avec l'ensemble des malformations précédemment décrites, à l'examen histologique du placenta (fig. 29.4). Ces bandes fibreuses sont souvent au contact des sillons cutanés de striction, des amputations digitales, des pseudo-syndactylies et des fentes faciales [1]. C'est l'élément commun qui a permis de regrouper cet ensemble hétérogène sous le terme de MBA [1].

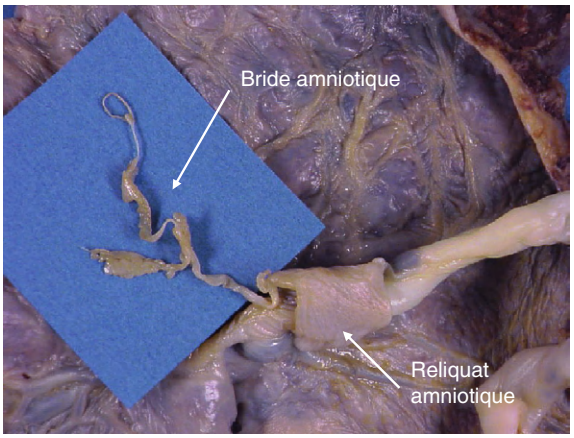


Fig. 29.4. – *Bride amniotique naissant du reliquat amniotique. Celui-ci est rétracté et forme une gaine autour de la base du cordon ombilical.*

Étiologie et physiopathogénie

Malgré les innombrables travaux embryologiques, anatomopathologiques et expérimentaux réalisés depuis des années, il n'existe aucune certitude sur l'origine ou les facteurs étiologiques de la MBA.

Théorie exogène

Proposée par Torpin [4], il s'agit actuellement de la théorie la plus communément partagée. Les brides amniotiques seraient elles-mêmes responsables des malformations observées dans la MBA. Selon cette théorie, l'événement initial serait une rupture précoce de l'amnios, responsable d'un décollement amniochorial avec fuite de liquide amniotique. Certains éléments anatomiques (doigts, membres, crâne) du fœtus pourraient s'extérioriser, du moins partiellement, de la cavité amniotique, et se retrouveraient ainsi en contact étroit avec le chorion à nu. La surface externe de l'amnios (mésodermique) produirait des bandes fibreuses, qui entoureraient, puis étrangleraient les éléments anatomiques fœtaux extériorisés. Ces bandes fibreuses seraient ainsi à l'origine, par un phénomène de strangulation, des lésions de constriction et d'amputation constatées dans la MBA [1–2, 4]. La compression du fœtus secondaire à l'oligoamnios pourrait ainsi jouer un rôle dans la genèse de certaines malformations comme le pied bot [4]. La gravité de la malformation dépendrait du terme de la rupture amniotique [14]. Les anomalies craniofaciales et viscérales résulteraient d'une rupture précoce des membranes (28–45 jours de gestation), tandis qu'une constriction, voire une amputation de membre ou digitale, résulterait d'une rupture tardive (45 jours à 18 semaines de gestation) [1, 2]. Les facteurs causaux de la rupture précoce de l'amnios ne sont pas déterminés avec certitude. Un traumatisme abdominal [1] pouvant survenir lors de violences conjugales [15], la prise de toxiques (cocaïne) [1], une origine infectieuse [1], la poursuite d'une contraception orale pendant le 1er mois de grossesse [1], voire la prise de mifépristone au 1er trimestre [16], sont évoqués. Le caractère traumatique de l'amniocentèse est fréquemment rapporté comme cause possible de MBA [1, 2, 17]. De même, tout geste invasif prénatal est susceptible d'engendrer des brides amniotiques puisque celles-ci ont été rapportées dans les syndromes transfuseur-transfusé traités par laser (1,8 % des cas) [18] ou par septostomie [19]. Cependant, selon de nombreux auteurs, cette théorie ne pourrait expliquer le nombre et la variété des malformations décrites dans la MBA [20, 21]. Pour Bronshtein et Zimmer [22], malgré la multitude d'échographies anténatales réalisées depuis plus de 30 ans, aucun échographiste n'a rapporté la séquence suivante : fœtus normal → rupture des membranes → adhésion de l'amnios au fœtus → constriction ou amputation. D'autres auteurs insistent sur le fait que l'examen physique postnatal ne retrouve pas de rupture amniotique chez de nombreux fœtus présentant

un de ses éléments anatomiques au contact d'une bride amniotique [20]. Enfin, quatre observations de MBA ont été rapportées lors de trois grossesses gémellaires monochoriales mono-amniotiques [23]. Dans deux de ces trois cas, la MBA ne touchait qu'un des deux jumeaux, situation difficilement éclaircie par la théorie de Torpin.

Théorie endogène

Pour Streeter [3], « il n'y a aucun élément probant qui démontre qu'une amputation intra-utérine soit secondaire à une bande amniotique, soit par un processus adhésif, soit par un processus constrictif ». Une anomalie de développement du disque embryonnaire, avant la 3e semaine de gestation, serait à l'origine des malformations mais aussi des brides ; les brides n'ayant alors aucun rôle causal [20]. Pour Van Allen et al. [24], cette anomalie serait responsable d'un infarcissement des vaisseaux embryonnaires, entraînant une lyse tissulaire, un arrêt du développement embryonnaire, une nécrose hémorragique et la formation de brides amniotiques par adhérence de l'amnios aux parties nécrosées. Ainsi, la formation des brides pourrait être rapprochée de la formation des adhérences après chirurgie intrapéritonéale [1]. Pour Hartwig et al. [25], cette théorie endogène expliquerait la variété des manifestations cliniques observées dans cette maladie, et en particulier l'atteinte des organes internes.

Des travaux expérimentaux ont permis d'étayer cette théorie, ou du moins le caractère endogène de l'élément princeps [1, 2]. Enfin, des anomalies constitutionnelles du collagène [26], l'ostéogenèse imparfaite [27], ainsi que l'épidermolyse bulleuse [28] pourraient être à l'origine de certaines MBA.

Malgré de très nombreux travaux, aucune des deux principales théories n'a pu être démontrée jusqu'à présent. Il est fortement probable que plusieurs mécanismes non exclusifs participent à la formation des différentes lésions de cette maladie [1]. Une anomalie de la vascularisation superficielle du fœtus, en particulier la survenue d'une hémorragie, en serait le principal facteur pathogène [8, 11, 13, 20, 22].

Diagnostic anténatal

Échographie

Le diagnostic de la MBA est possible dès le 1er trimestre, en fonction de la nature et de la sévérité des malformations observées [1, 2]. Les anomalies craniofaciales et thoraco-abdominales peuvent être dépistées dès la première échographie à 10–12 SA, alors que les anomalies isolées de membres sont généralement dépistées à l'occasion d'un nouvel examen échographique.

La MBA est caractérisée par l'aspect asymétrique de ses anomalies, ainsi que par l'absence de systématisation embryologique. La détection anténatale d'une bride amniotique n'est pas indispensable à son diagnostic. Cependant, l'examen anatomopathologique devra confirmer le diagnostic [20]. Ainsi, ce dernier doit être évoqué devant la présence des signes caractéristiques suivants :

- constriction ou amputation asymétrique d'une extrémité de membre avec lymphœdème en aval de la constriction (voir fig. 29.3) ;
- malformation asymétrique craniofaciale (encéphalocèles, fentes labiopalatines) ;
- cœlosomies ;
- pseudo-syndactylies ;
- présence d'une bride amniotique au contact du pôle fœtal lésé. L'absence de vascularisation visible en Doppler couleur et pulsé au sein de ces brides confirme le diagnostic [29].

Les anomalies des organes internes sont rares et peu évocatrices [1, 2].

D'autres signes associés peuvent être présents : oligoamnios, diminution des mouvements fœtaux ou pieds bots qui seraient une conséquence de l'oligoamnios [8].

Doppler couleur et pulsé

La constriction du cordon ombilical par une bride amniotique est un fait rapporté relativement souvent dans la MBA [4–6, 13]. Il s'agirait de la première cause de décès *in utero* dans cette pathologie [1]. Ainsi, l'étude du Doppler ombilical pourrait théoriquement dépister les constrictions du cordon *in utero*. Kanayama et al. [30] ont rapporté un cas d'inversion du flux diastolique du Doppler ombilical, secondaire à une constriction du cordon par une bride amniotique, chez un fœtus présentant des anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Le Doppler couleur et pulsé d'un membre en aval d'une constriction pourrait être un paramètre essentiel pour déterminer l'évolution naturelle de la constriction d'un membre (fig. 29.5) [31]. Cependant, il n'a été jusqu'à présent que très peu réalisé et étudié dans la littérature. Tadmor et al. [32] ont récemment rapporté la survenue *in utero* d'une amputation, secondaire à la constriction d'un membre par une bride amniotique. Une diminution puis une absence de flux vasculaire, en aval de la constriction, avaient été observées dans les jours précédant l'amputation. Nous avons rapporté le cas d'une constriction de membre secondaire à une bride amniotique où le flux vasculaire du membre atteint était similaire au-dessus, au niveau et en dessous de l'anneau constricteur, et comparable à celui du membre controlatéral [33]. Aucune modification de la vélocimétrie n'a été objectivée pendant la durée de toute la fin de la grossesse (voir fig. 29.5). Aucune lésion cutanée ne fut à déplorer en postnatal et la cure chirurgicale à la naissance a permis d'obtenir un résultat satisfaisant tant sur le plan fonctionnel que sur le plan esthétique (fig. 29.6) [33]. Cet élément prédictif du Doppler est suggéré par une revue de la littérature de 7 cas pour lesquels il a été réalisé une section d'une bride amniotique constrictive de membre par laser *in utero* du fait de la présence d'anomalies Doppler en aval du membre étranglé et/ou de la présence d'un lymphœdème [34]. L'étude du Doppler du membre étranglé permettrait donc d'évaluer l'étendue des conséquences de l'anneau constricteur, de déterminer l'histoire naturelle de

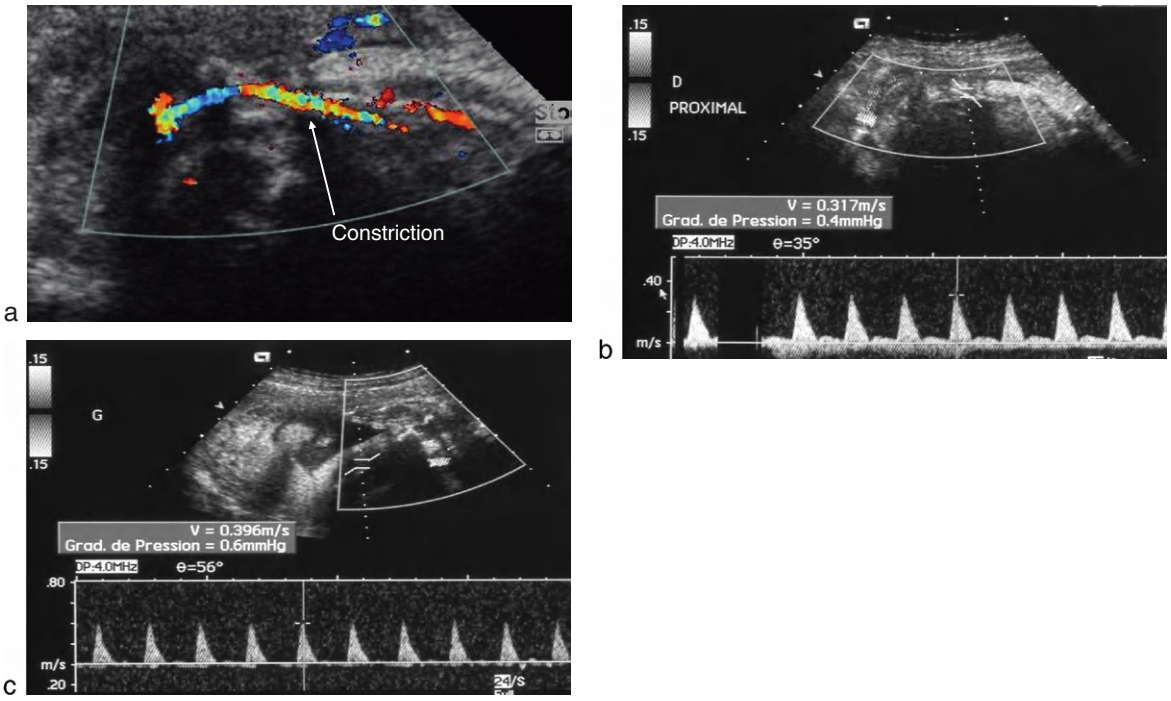


Fig. 29.5. – **a.** Jambe droite. Flux vasculaire au sein du membre étranglé objectivé par Doppler couleur (enfant X). **b.** Jambe droite à 31 SA. Vélocimétrie égale à 0,31 m/s avec un flux télédiastolique pathologique, persistant pendant toute la durée de la grossesse en Doppler pulsé. La vélocimétrie est identique au-dessus, sur et en dessous la constriction (*enfant X*). **c.** Jambe gauche à 31 SA. Vélocimétrie égale à 0,39 m/s en Doppler pulsé. Il n'existe aucun flux pendant la diastole, comme normalement observé au niveau des membres inférieurs (enfant X).



Fig. 29.6. – *Membre inférieur et pied droits, 5 mois après la plastie en Z (enfant X).*

la maladie et d'informer les parents de la prise en charge postnatale [1, 31].

Radiographie du contenu utérin

Elle permet d'apporter une aide dans le diagnostic des anomalies squelettiques (déformations vertébrales, déformations des membres) et d'objectiver la conservation d'une minéralisation osseuse au sein du membre étranglé.

Caryotype

Il est toujours normal. Cependant, sa réalisation semble justifiée en cas de doute diagnostique afin d'éliminer les diagnostics différentiels.

Examen anatomopathologique

Il reste indispensable dans la majorité des cas pour confirmer le diagnostic de MBA, lors de la présence des éléments suivants :

- chorion séparé partiellement ou sur la totalité de l'amnios [20] ;
- présence du cœlome extra-embryonnaire [8] ;
- aires de nécrose et de remaniements de l'amnios associées à une prolifération de fibroblastes au niveau du chorion, pouvant correspondre à des stigmates d'une rupture antérieure de l'amnios [13] ;

- présence de la bride amniotique (voir fig. 29.4) [1] ;
- présence de tissu amniotique à l'examen anatomopathologique du tissu réséqué après intervention chirurgicale, chez le nouveau-né [10].

Diagnostics différentiels

Lorsque les anomalies de membres ou craniofaciales sont accompagnées de brides amniotiques, il y a peu de doute diagnostique possible. Cependant, certains syndromes et anomalies, parfois héréditaires, présentent des caractéristiques semblables à la MBA. Nous donnons ci-dessous une liste non exhaustive des diagnostics différentiels de la MBA [1].

Diagnostics différentiels des signes de la maladie

- Anencéphalie liée à un défaut primaire de fermeture du tube neural.
- Anomalies dues à un défaut primaire de la ligne médio-ventrale : fentes faciales, labiopalatines, pentalogie de Cantrell [2].
- *Limb-body wall complex*, qui associe une cœlosomie et, de manière inconstante, des anomalies encéphaliques, viscérales et de membres, dont la physiopathogénie reste, elle aussi, théorique [8].
- La kératodermie aïnhumoïde et l'aplasie tégumentaire congénitale dont les tableaux cliniques sont marqués par la présence de sillons cutanés de striction isolés [10].

Diagnostics différentiels des brides

- Les brides innocentes : elles ont été décrites pour la première fois par Mahony et al. [11]. Elles correspondent échographiquement à des brides amniotiques mais elles ne sont pas en contact avec le fœtus. Elles ne sont jamais associées à des malformations fœtales et le fœtus n'aurait aucune restriction de ses mouvements [11]. De plus, l'étude du Doppler couleur objective la présence d'un flux vasculaire au sein de ces brides [29]. Enfin, elles sont associées dans 71 % des cas à un antécédent de curetage [35].
- Hémorragie sous-choriale [35].
- Absence de fusionnement de l'amnios [8].
- Évanescence du 2e jumeau [35].
- Placenta bilobé [35].
- Placenta circumvallata [35].

Évolution naturelle de la maladie

Lors de la présence de polymalformations craniofaciales et viscérales, l'évolution naturelle a peu d'importance, le pronostic étant connu et sombre. La situation est tout autre en cas de constriction superficielle et isolée d'un membre. Schématiquement, on peut retenir quatre cas de figure :

- la constriction régresse spontanément, sans séquelles [36]. Il s'agit du cas de figure, *a priori*, le plus exceptionnel (un cas rapporté dans la littérature). Pedersen et Thomsen [36] ont émis deux hypothèses pour expliquer cette évolution favorable : la propre force musculaire du fœtus ou la réalisation d'une amniocentèse ayant pu, involontairement, lever la bride amniotique ;
- la constriction du membre reste superficielle, sans étranglement des structures vasculonerveuses sous-jacentes. Après intervention chirurgicale dans la période néonatale, le pronostic sera excellent ;
- la constriction du membre devient profonde avec étranglement des structures vasculonerveuses et risque de nécrose cutanée et sous-cutanée en regard de la constriction. Le pronostic fonctionnel, malgré la chirurgie, est alors aléatoire ;
- l'anneau constricteur entraîne l'amputation de membre *in utero*.

Or, actuellement, l'évolution naturelle de la MBA reste relativement imprévisible [1, 22, 31, 33]. En dépit d'une surveillance échographique régulière, il est difficile de différencier les anneaux constricteurs conduisant à une future amputation *in utero* (indication à la chirurgie fœtale) de ceux responsables d'un sillon cutané de striction isolé (indication à une attitude non interventionniste). Cependant, deux paramètres, non encore suffisamment évalués, pourraient avoir une valeur prédictive intéressante [1, 31] :

- la survenue d'un lymphœdème distal est le témoin d'une constriction des structures vasculonerveuses et lymphatiques. En soi, il n'est pas un élément de gravité, mais la majoration de son volume, associée à une modification de son échogénécité, signe une évolution du processus constrictif et pourrait donc témoigner de la souffrance des tissus en aval du niveau de constriction ;
- comme nous l'avons vu précédemment, l'étude du flux vasculaire par Doppler couleur et pulsé au sein du membre étranglé pourrait être le paramètre le plus prédictif d'une éventuelle amputation.

Pronostic

Pronostic obstétrical

Le pronostic obstétrical des patientes ayant un fœtus présentant une anomalie liée à la MBA n'est pas modifié par rapport à la population générale [1, 2]. En particulier, en cas de malformations craniofaciales ou viscérales, on ne rencontre pas de taux plus élevé d'anomalies de la présentation ou de dystocie [2]. À la naissance, la quantité de liquide amniotique est considérée comme normale dans la majorité des cas [2]. Cependant, certains auteurs rapportent un taux majoré de fausses couches tardives et de prématurité en cas de MBA [4].

Pronostic néonatal

Le pronostic des enfants survivants est variable et dépend de la gravité des lésions fœtales. Les nouveaunés survivants et atteints de sévères malformations craniofaciales sont rares. Ils présentent alors des troubles moteurs, comportementaux et cognitifs [2]. Une interruption médicale de grossesse pourra être proposée lorsque ces anomalies fœtales seront reconnues comme étant incompatibles avec la vie ou responsables d'un handicap sévère, et étant au-dessus de toute ressource thérapeutique (ce qui exclut les amputations de membre). À l'inverse, le pronostic des enfants présentant une anomalie isolée des extrémités est excellent [1, 2]. Cependant, le pronostic d'une constriction isolée est étroitement corrélé à l'état des tissus cutanés et sous-cutanés en aval, ainsi qu'à une éventuelle atteinte des structures nerveuses [10]. Aucune étude de cohorte statistiquement significative n'a évalué le pronostic fonctionnel d'une constriction selon son degré de gravité [10]. Cependant, il est estimé que la chirurgie postnatale permet de conserver une capacité fonctionnelle proche de la normale dans 50 % des cas [10].

Traitement

Il ne concerne que les anomalies, isolées ou associées, n'engageant que le pronostic fonctionnel d'une ou de plusieurs extrémités (sillons de constriction, pseudo-syndactylies, pieds bots). Les sévères polymalformations craniofaciales et viscérales sont généralement incompatibles avec la vie et inaccessibles à toute possibilité thérapeutique.

En l'absence de traitement, les sillons cutanés de striction et les pseudo-syndactylies sont irréversibles mais ne s'aggravent pas après la naissance [37]. Lorsque les sillons constrictifs sont responsables d'un retentissement vasculaire avec la présence d'un lymphœdème et d'une stase veineuse, l'excision avec libération du pédicule vasculonerveux est urgente et réalisée dans les premières 48 heures de vie. Sur les sillons constrictifs circonférentiels, certains auteurs préconisent une intervention en deux étapes, afin de ne pas aggraver les troubles vasculaires [37]. Cependant, l'excision microchirurgicale en un seul temps donnerait un meilleur résultat esthétique [1]. L'œdème constitué ne régresse pas toujours. Afin de prévenir une récidive de la constriction initiale, il est nécessaire de modifier le trajet de la cicatrice par des lambeaux cutanés en Z ou W [37]. Si le sillon constrictif est très serré, le squelette peut être atteint avec un amincissement de l'os en regard, voire une solution de continuité osseuse [38].

Les pseudo-syndactylies seront libérées tôt, pendant la période néonatale, pour limiter l'évolution vers la camptodactylie. Lorsque l'extrémité des deux doigts est solidarisée par une simple membrane, celle-ci peut être simplement excisée et suturée. En cas de fusions plus importantes, il est nécessaire de disséquer les parties molles et d'effectuer une greffe cutanée pour éviter les adhérences lors de la cicatrisation [37]. En cas d'amputation digitale, une libération secondaire peut être réalisée pour donner le maximum de longueur aux doigts amputés [38].

Les pieds bots varus équins, associés à un sillon sous le genou, répondent moins bien au traitement orthopédique que les pieds bots varus équins idiopathiques. Dans ces cas, il est parfois nécessaire de réaliser des transferts tendineux pour obtenir une éversion satisfaisante [38].

Enfin, il est admis par tous les auteurs que la MBA ne comporte pas de risques de transmission familiale, sauf dans les rares cas où elle survient dans un contexte de maladie héréditaire du tissu conjonctif [1, 2].

Cas particulier du sillon constrictif isolé avec lymphœdème, diagnostiqué en anténatal (fig. 29.3)

La survenue d'un lymphœdème en aval d'une constriction de membre est le témoin d'un retentissement vasculaire avec compression des structures artérioveineuses et lymphatiques. Elle fait craindre une diminution de la perfusion vasculaire dans le segment distal, l'aboutissement de ce processus étant l'amputation *in utero* [21]. Ce phénomène n'a été rapporté que deux fois dans la littérature : Quintero et al. [39] ont rapporté le cas d'une amputation digitale, diagnostiquée en fœtoscopie, alors que les examens échographiques antérieurs n'avaient objectivé qu'une constriction distale ; Tadmor et al. [32] ont pu observer, par une série d'examens échographiques, la survenue d'une amputation de membre secondaire à une constriction sévère, responsable dans un premier temps d'une diminution puis de l'absence de flux vasculaire au sein de l'extrémité étranglée.

Afin d'éviter la survenue d'une amputation *in utero*, certains auteurs ont suggéré la libération *in utero* de l'anneau constricteur [33, 34]. Cependant, comme il s'agit d'une malformation fœtale non létale, la procédure chirurgicale doit être associée à une morbidité néonatale et maternelle limitée. Grâce aux progrès réalisés dans la miniaturisation des instruments endoscopiques, Quintero et al. [39] ont réalisé pour la première fois en 1997, à deux reprises, sous contrôle échographique et endoscopique, une libération *in utero* d'un anneau constricteur. Dans les deux cas décrits par Quintero et al., une hémorragie intra-amniotique a compliqué la chirurgie fœtale. Dans notre observation, elle fut responsable de l'arrêt de la procédure chirurgicale [33]. Une revue de la littérature a rapporté le pronostic obstétrical et néonatal des 7 cas (incluant les 2 cas de Quintero et le nôtre) de tentative de section *in utero* par fœtoscopie (laser et ciseaux) d'une bride amniotique constrictive d'un membre du fait de la présence

d'anomalies Doppler en amont de la constriction [34]. Une mort fœtale *in utero* (MFIU) survint dans 1 cas (14,3 %) dans un contexte d'anasarque fœtale. Une rupture prématurée des membranes survint dans 5 cas (71 %). L'âge gestationnel médian de naissance était de 34,8 SA (32–39 SA). Pour les 6 cas non compliqués de MFIU, le délai médian entre la fœtoscopie et la rupture prématurée des membranes était de 6 semaines (4 à 14,3 semaines), tandis que le délai médian entre la fœtoscopie et la naissance était de 11,8 semaines (5 à 17 semaines). Le pronostic fonctionnel et esthétique néonatal était dans 5 cas correct à satisfaisant, tandis qu'une amputation du membre (main) fut nécessaire dans un cas en postnatal pour un appareillage par une prothèse [34]. Du fait de cette revue de la littérature [34] et des 2 cas rapportés par Quintero et al. [39] et Tadmor et al. [32], il semble que la survenue d'anomalies Doppler en amont de la constriction d'un membre par une bride amniotique, surtout en présence d'un lymphœdème distal, est une indication possible à la section de cette bride par fœtoscopie pour essayer d'éviter la survenue ultérieure de complications vasculonerveuses, voire d'une amputation au niveau de ce membre étranglé [31].

Conclusion

La MBA est une embryofœtopathie acquise présentant un ensemble de malformations asymétriques, intéressant essentiellement les membres, la région craniofaciale, et plus rarement l'axe thoraco-abdominal. Bien que la pathogénie de cette maladie reste controversée, elle résulte probablement de multiples processus pathologiques différents (origine vasculaire, hémorragique, rupture précoce de l'amnios, atteinte primitive du disque germinal). L'attitude obstétricale sera adaptée au cas par cas et dépendra de la gravité du tableau observé. Une interruption médicale de grossesse pourra être proposée lorsque les malformations fœtales seront reconnues comme étant incompatibles avec la vie. Sinon, une prise en charge multidisciplinaire de la grossesse, impliquant les obstétriciens, les pédiatres, les chirurgiens plastiques et pédiatriques et les radiologues, est indispensable afin d'expliquer au couple la difficulté d'établir en anténatal un pronostic fonctionnel, ainsi que les possibilités thérapeutiques postnatales, voire prénatales. Enfin, il est primordial de rassurer les parents quant à la survenue d'une nouvelle grossesse, le risque de récurrence étant quasiment inexistant.

RÉFÉRENCES

[1] Sentilhes L, Verspyck E, Patrier S, et al. Maladie des brides amniotiques : étiopathogénie, diagnostic anténatal et prise en charge néonatale. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003 ; 32 : 693–704.

[2] Seeds JW, Cefalo RC, Herbert WNP. Amniotic band syndrome. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 144 : 243–8.

[3] Streeter GL. Focal deficiencies in fetal tissues and their relation to intra uterine amputation. Contrib Embryol 1930 ; 22 : 1–4.

[4] Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. Am J Obstet Gynecol 1965 ; 91 : 65–75.

[5] Burrows S, Philips N. Strangulation of umbilical cord by amniotic band. Am J Obstet Gynecol 1976 ; 124 : 697–8.

[6] Heifetz SA. Strangulation of umbilical cord by amniotic bands : report of 6 cases and literature review. Pediatr Pathol 1984 ; 2 : 285–304.

[7] Lubinsky M, Sujansky E, Sanger W, et al. Familial amniotic bands. Am J Med Genet 1983 ; 14 : 81–7.

[8] Moerman P, Fryns JP, Vandenberghe K, Lauweryns M. Constrictive amniotic bands, amniotic adhesions, and limb-body wall complex. Discrete disruption sequences with pathogenetic overlap. Am J Med Genet 1992 ; 42 : 470–9.

[9] Baker CJ, Rudolph AJ. Congenital ring constrictions and intra uterine amputations. Am J Dis Child 1971 ; 121 : 393.

[10] Weinzweig N. Constriction band-induced vascular compromise of the foot : classification and management of the 'intermediate' stage of constriction ring syndrome. Plast Reconstr Surg 1995 ; 96 : 972–7.

[11] Mahony BS, Filly RA, Callen PW, Golbus MS. The amniotic band syndrome : antenatal sonographic diagnosis and potential pitfalls. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 152 : 63–8.

[12] Miyajima K, Natsume N, Kaiwai T, Izuka T. Oblique facial cleft, cleft palate secondary to amniotic bands. Craniofacial Cleft-Palate Journal 1997 ; 31 : 483–5.

[13] Kalousek DK, Bamforth S. Amnion rupture sequence in previable fetuses. Am J Med Genet 1988 ; 31 : 63–73.

[14] Higginbottom MC, Jones KL, Hall BD, Smith DW. The amniotic band disruption complex. Timing of amnion rupture and variable spectra of consequent defects. J Pediatr 1979 ; 95 : 544–9.

[15] Sagili H, Divers M. Soft tissue defect probably secondary to amniotic band formation following domestic violence in pregnancy. J Obstet Gynaecol 2007 ; 27 : 621–2.

[16] Sentilhes L, Patrier S, Chouchene S, et al. Amniotic band syndrome with limb amputation after exposure to mifepristone in early pregnancy. Fetal Diag Ther 2007 ; 22 : 51–4.

[17] Moesinger AC, Blanc WA, Byrne J, et al. Amniotic band syndrome associated with amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 1981 ; 141 : 588–91.

RÉFÉRENCES

[18] Winer N, Salomon LJ, Essaoui M, et al. Pseudoamniotic band syndrome : a rare complication of monochorionic twins with fetofetal transfusion syndrome treated by laser coagulation. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198 : 393, e1–45.

[19] Rujiwetpongstorn J, Tongsong T. Amniotic band syndrome following septostomy in management of twin-twin transfusion syndrome : a case report. J Perinatol 2008 ; 28 : 377–9.

[20] Herva R, Karkinen-Jaaskelainen M. Amniotic adhesion malformation syndrome : fetal and placental pathology. Teratology 1984 ; 29 : 11–9.

[21] Evans MI. Amniotic bands. Ultrasound Obstet Gynecol 1997 ; 10 : 307–8.

[22] Bronshtein M, Zimmer EZ. Do amniotic bands ampute fetal organs ? Ultrasound Obstet Gynecol 1997 ; 10 : 309–11.

[23] Lockwood C, Ghidini A, Romero R. Amniotic band syndrome in monozygotic twins ; prenatal diagnosis and pathogenesis. Obstet Gynecol 1988 ; 71 : 1012–6.

[24] Van Allen MI, Curry C, Gallagher L. Limb body wall complex : I. Pathogenesis. Am J Med Genet 1987 ; 28 : 529–48.

[25] Hartwig NG, Vermeijs-Keers CHR, De Vries HE, et al. Limb body wall malformation complex : an embryological etiology ? Hum Pathol 1989 ; 20 : 1071–7.

[26] Young ID, Lindenbaum RH, Thompson EM, Pemburg ME. Amniotic bands in connective tissue disorders. Arch Dis Child 1985 ; 60 : 1061–3.

[27] De Elejalde BR, De Elejalde MM. Prenatal diagnosis of perinatally lethal osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet 1983 ; 14 : 353–9.

[28] Marras A, Dessi C, Macciotta A. Epidermolysis bullosa and amniotic bands. Am J Med Genet 1984 ; 19 : 815–7.

[29] Abuhamad AZ, Romero R, Shaffer WK, Hobbins JC. The value of Doppler flow analysis in the prenatal diagnosis of amniotic sheets. J Ultrasound Med 1992 ; 11 : 623–4.

[30] Kanayama MD, Gaffey TA, Ogburn PL. Constriction of the umbilical cord by an amniotic band, with fetal compromise. J Reprod Med 1995 ; 40 : 71–3.

[31] Sentilhes L, Eurin D, Diguet A, et al. Quel serait l'apport du Doppler artériel dans l'évaluation anténatale d'une striction d'un membre par des brides amniotiques ? Médecine Fœtale et Échographie en Gynécologie 2006 ; 65 : 10–3.

[32] Tadmor OP, Kreisberg GA, Achiron R, et al. Limb amputation in amniotic band syndrome : serial ultrasonographic and Doppler observations. Ultrasound Obstet Gynecol 1997 ; 10 : 312–5.

[33] Sentilhes L, Verspyck E, Eurin D, et al. Favourable outcome of a tight constriction band secondary to amniotic band syndrome. Prenat Diagn 2004 ; 24 : 198–201.

[34] Hüsler MR, Wilson RD, Horii SC, et al. When is fetoscopic release of amniotic bands indicated ? Review of outcome of cases treated in utero and selection criteria for fetal surgery. Prenat Diagn 2009 ; 29 : 457–63.

[35] Takenori N, Ryosuke N. Amniotic band syndrome : serial ultrasound observations in the first trimester. J Clin Ultrasound 1994 ; 22 : 275–8.

[36] Pedersen TK, Thomsen SG. Spontaneous resolution of amniotic bands. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 ; 18 : 673–4.

[37] Patterson TJS. Congenital ring constrictions. Br J Plast Surg 1961 ; 14 : 1–31.

[38] Bouche-Pillon AM, Lefort G, Daoud S. Maladie amniotique. À propos d'une série de 20 cas. Chir Pediatr 1987 ; 28 : 235–9.

[39] Quintero RA, Morales WJ, Philips J, et al. In utero lysis of amniotic bands. Ultrasound Obstet Gynecol 1997 ; 10 : 316–20.

CHAPITRE

30

Rubéole et grossesse

G. Benoist, J. Dina, M. Herlicoviez

La rubéole est une infection virale bénigne principalement infantile. Cependant, lorsqu'une femme enceinte est infectée par le virus de la rubéole, le risque de malformations sévères est élevé si l'infection a lieu dans les premiers mois de grossesse.

Mc Alister Gregg, en 1941, établit le premier le lien entre une cataracte congénitale et une rubéole pendant la grossesse.

Physiopathologie

Le virus de la rubéole appartient à la famille des *Togaviridae* ; il est le seul représentant du genre *Rubivirus*. C'est un virus strictement humain, constitué d'ARN génomique monocaténaire, d'une capside icosaédrique et d'une enveloppe dérivant des membranes des cellules infectées.

Le virus de la rubéole se propage par l'intermédiaire de contacts interhumains directs, uniquement par voie respiratoire. Après inhalation, il se multiplie au niveau de la muqueuse respiratoire et des ganglions cervicaux, d'où il gagne la circulation générale. La virémie est détectable, en général, 7 jours avant l'éruption. Les polyadénopathies correspondent à des sites de multiplication secondaire du virus. L'éruption apparaît en même temps que la production d'anticorps et serait liée à la formation de complexes immuns.

La primo-infection rubéolique guérit en laissant une immunité durable. Cependant, les réinfections sont possibles [1].

La période de contagiosité s'étend approximativement de 8 jours avant à 8 jours après l'éruption.

Diagnostic chez la mère

Dans les zones tempérées, l'infection rubéolique survient majoritairement par épidémies au printemps dans les crèches et les écoles. Des cas isolés peuvent survenir tout au long de l'année.

L'incidence de la rubéole a considérablement diminué (sans pour autant disparaître) depuis la mise en place d'une politique de vaccination. Néanmoins, de petites épidémies persistent, témoignant de l'insuffisance de la protection vaccinale chez les jeunes enfants. Le réseau Renarub (http://www.invs.sante.fr/surveillance/renarub/index.htm) collige les cas de rubéole en France. La figure 30.1 illustre le taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives en France métropolitaine de 1986–2009.

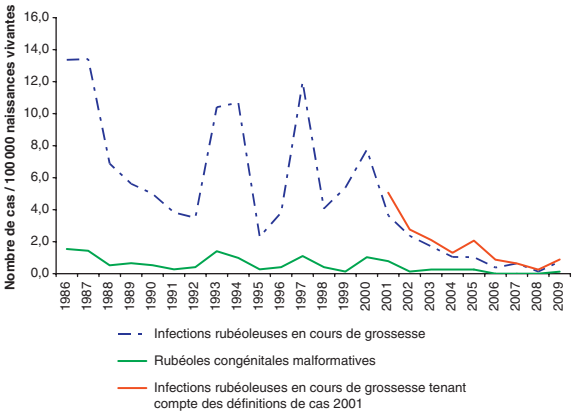


Fig. 30.1. – *Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des syndromes de rubéole congénitale malformative – France métropolitaine, 1986-2009 (réseau Renarub de l'Institut de veille sanitaire).*
Source : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, numéro thématique 14–15 du 8 avril 2008 (p. 103), www.invs.sante.fr

Plus de 90 % des femmes en âge de procréer sont actuellement protégées contre la rubéole. En 1997, l'incidence de l'infection rubéolique en cours de grossesse était de 11,6 pour 100 000 naissances.

Clinique

Dans 50 % des cas la primo-infection maternelle est asymptomatique.

Dans les autres cas, après une incubation de 16 jours (12 à 23 jours), apparaît une éruption fugace (3 jours) et discrète débutant au visage et s'étendant au tronc et aux membres supérieurs en moins de 24 heures. L'éruption est caractérisée par des petits éléments maculeux ou maculopapuleux rose pâle surtout sur le visage, puis peut devenir scarlatiniforme le 2e jour notamment sur les fesses et les racines des cuisses. Les lésions disparaissent le 3e jour sans laisser de séquelles, après une desquamation fine.

Le tableau clinique peut comprendre aussi : une fièvre modérée (< 38,5 °C) et fugace, des arthralgies (plus fréquentes chez l'adulte), des myalgies et des adénopathies cervicales indolores de petite taille qui peuvent apparaître avant l'éruption et persister 1 à 2 semaines.

Des complications exceptionnelles peuvent survenir : méningo-encéphalite, thrombopénie s'accompagnant d'un purpura. Au total, la clinique n'est pas suffisamment spécifique pour établir avec certitude le diagnostic de la rubéole.

Biologie

Le diagnostic biologique de primo-infection rubéolique chez la femme enceinte est indispensable du fait de l'inconstance et de la non-spécificité des signes cliniques. Il repose sur la détection des anticorps rubéoliques.

Les anticorps totaux sont détectés par inhibition d'hémagglutination (IHA), apparaissent au moment de l'éruption et atteignent un plateau dans les 3 semaines.

Les immunoglobulines G (IgG) sont détectées par *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), IHA ou agglutination de particules de latex sensibilisées. Elles apparaissent de façon contemporaine à l'éruption, le pic étant atteint en 2 à 3 semaines, et elles vont persister à un taux élevé durant plusieurs années avant de décroître progressivement sans disparaître.

Les immunoglobulines M (IgM) sont détectables par ELISA. Elles apparaissent également au moment de l'éruption et vont disparaître en 3 à 8 semaines. Elles persistent cependant plusieurs mois après une vaccination (parfois plus d'un an).

Une séroconversion est définie par la mise en évidence d'une apparition d'IgG sur deux prélèvements séquentiels ou à une augmentation du titre des IgG et une multiplication du titre par deux en ELISA ou par quatre en IHA lors de deux prélèvements sanguins maternels espacés de 3 semaines à 1 mois. Les comparaisons de taux nécessitent que les deux prélèvements sanguins maternels soient techniqués en parallèle au cours de la même manipulation. Un taux élevé ne peut, en soi, être considéré comme marqueur de primo-infection. Un titre stable des IgG lors de deux prélèvements consécutifs peut aussi traduire un premier prélèvement trop tardif alors que le plateau est déjà atteint. Après une primo-infection, le titre des IgM augmente nettement puis diminue de façon significative lors de deux prélèvements espacés de 3 semaines, ce qui est un argument en faveur d'une primo-infection. On note également qu'ils peuvent réapparaître après réinfection, mais aussi qu'ils peuvent simplement être le témoin d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire.

En cas de difficultés à dater l'infection maternelle, on peut réaliser une mesure de l'avidité des IgG (évaluation de l'intensité de la liaison antigène-anticorps). Lorsque l'avidité est faible, une primo-infection récente est très probable (< 1 mois), alors que lorsqu'elle est élevée, il s'agit d'une probable infection ancienne (> 2 mois). Un taux intermédiaire est difficilement interprétable.

Les immunoglobulines A (IgA) rubéoliques peuvent être mises en évidence par immunocapture. Leur apparition est concomitante de celle des IgM mais elles persistent plus longtemps que ces dernières en cas de primo-infection.

En cours de grossesse, le dépistage des anticorps rubéoliques est obligatoire (fig. 30.2). Le décret n° 92-143 du 14 février 1992 impose un dépistage des anticorps rubéoliques (IgG ou anticorps totaux) lors de la première visite prénatale, en l'absence de résultat écrit prouvant l'immunité de la patiente. La recherche conjointe des IgM n'est pas nécessaire et ne fait pas partie de la nomenclature des actes de biologie médicale.

En cas d'IgG positifs en début de grossesse, en l'absence de notion de contage ou d'éruption récente, ce résultat est suffisant pour considérer l'immunité comme acquise.

En cas de négativité des IgG, la seule conclusion possible est « patiente à considérer comme non immunisée ».

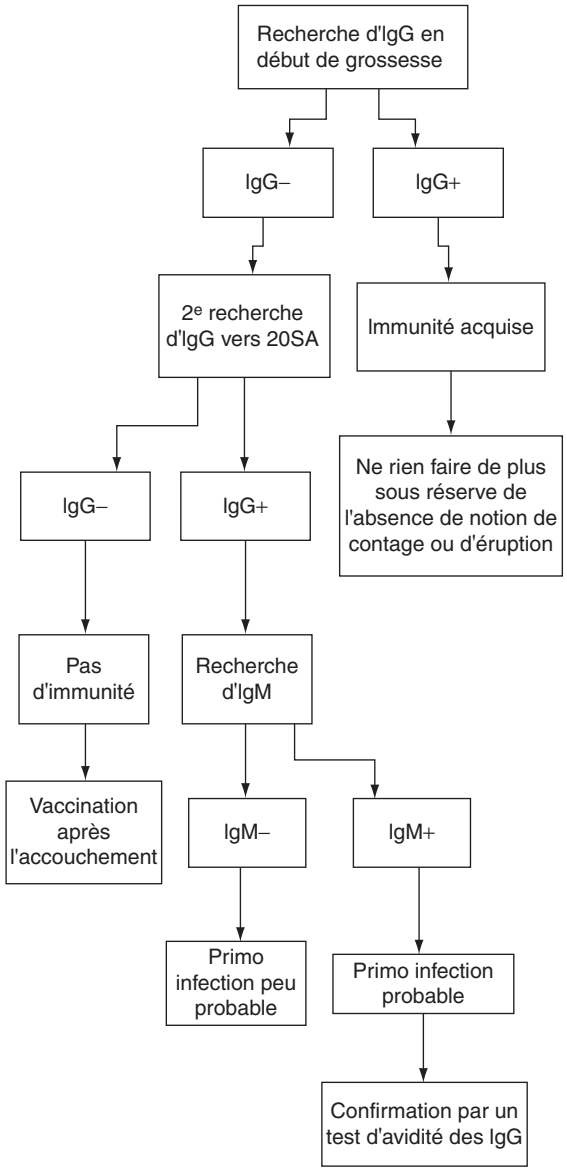


Fig. 30.2. – *Stratégie de dépistage des anticorps rubéoliques.*

Retentissement fœtal

Risque de transmission maternofœtale

Le risque de transmission maternofœtale transplacentaire varie selon l'âge gestationnel lors de la primo-infection maternelle [2] :

- il est de 90 % avant 12 SA ;
- il est d'environ 25 % entre 23 et 26 SA ;
- il est proche de 100 % en fin de grossesse ;
- pour Daffos et al. [3], le risque de transmission maternofœtale serait plus faible en tout début de grossesse (57 % entre 4 et 6 SA et 66 % entre 7 et 12 SA) ;
- lorsque la contamination est antéconceptionnelle, le risque de transmission est extrêmement faible. Dans l'étude d'Enders et al. [4], aucune infection intra-utérine n'a été mise en évidence chez les enfants ou les fœtus dont la mère (n = 61) avait fait une éruption avant ou dans les 11 jours suivant les dernières règles.

Le rôle du type d'infection maternelle (primo- ou réinfection) sur le risque de transmission maternofœtale est quant à lui mal connu.

Conséquences fœtales en cas de transmission maternofœtale

Celle-ci est liée au type d'infection fœtale. Les malformations congénitales après réinfection maternelle sont tout à fait exceptionnelles et aucun cas n'a été décrit après la 12e SA [5].

Le risque malformatif est lui aussi dépendant du terme auquel la mère contracte la rubéole [2, 6] :

- 80 % avant 11 SA ;
- 15 à 80 % entre 11 et 18 SA ;
- le risque est pratiquement nul après 18 SA.

L'ensemble des anomalies fœtales engendrées par l'infection par le virus de la rubéole est dénommé syndrome de rubéole congénitale. Ces anomalies sont liées à une atteinte multi-organique non cytolytique associant un processus apoptotique, la perturbation des mitoses, des phénomènes auto-immuns et une nécrose non inflammatoire. Ce syndrome regroupe un ensemble d'anomalies appelé triade de Gregg :

- atteinte oculaire [7, 8] : cataracte, microphtalmie, rétinopathie, glaucome ;
- atteinte de l'oreille interne : surdité ;
- atteinte cardiaque : persistance du canal artériel, communication interventriculaire (CIV), communication interauriculaire (CIA), hypoplasie de l'artère pulmonaire.

D'autres tissus peuvent être atteints :

- le cerveau : microcéphalie, méningo-encéphalite, retard psychomoteur ;
- les os : bandes claires métaphysaires des os longs ;
- ont également été décrits : hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies, myocardite, pneumonie, purpura thrombopénique, diabète insulinodépendant [9], anémie hémolytique, retard de croissance *in utero*.

Une évaluation de la cohorte de Gregg a été effectuée en 1967 avec 25 ans de recul chez 50 patients. Dans ce groupe, 48 présentaient une surdité, 26 avaient une cataracte ou une rétinopathie, 14 présentaient une atteinte cardiaque, et 5 avaient un handicap mental [10].

Forrest et al. [11] ont décrit le devenir de 40 patients infectés de façon congénitale par le virus de la rubéole et ont évalué leur devenir à l'âge de 60 ans. Soixante-huit pour cent avaient une sclérose de la valve aortique, 22 % avaient un diabète, 19 % présentaient des désordres thyroïdiens, 73 % une ménopause précoce et 12,5 % une ostéoporose.

O'Neill et al. [8] ont étudié les manifestations oculaires de la rubéole congénitale chez 34 patients et ont montré que les anomalies oculaires pouvaient survenir de manière différée (jusqu'à 30 ans). L'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle et le statut sérologique de la mère étaient les deux facteurs pronostiques principaux. Les atteintes oculaires comprenaient : une cataracte dans 85 % des cas (bilatérale dans 63 % des cas), une microphtalmie dans 82 % des cas (bilatérale dans 65 % des cas), un glaucome dans 29 % des cas, ainsi qu'une rétinopathie qui était présente chez la majorité des enfants.

Diagnostic prénatal de l'infection fœtale

Biologie

Cette procédure est à réserver à des laboratoires agréés.

Le diagnostic prénatal de l'infection congénitale par le virus de la rubéole a longtemps reposé sur la recherche d'IgM totaux et spécifiques dans le sang fœtal après 22 SA. La cordocentèse a également pour avantage de permettre une étude des signes indirects d'infection rubéolique [augmentation de l'interféron alpha, thrombopénie, anémie, érythroblastose, élévation des transaminases, de la lactate déshydrogénase (LDH) et des gamma-glutamyltransférases (γ-GT)].

Plus récemment a été développée une détection du génome viral par *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT PCR) dans le liquide amniotique. Il s'agit d'une technique fiable sous réserve que l'amniocentèse soit effectuée plus de 6 semaines après la séroconversion, après 18 SA, et que le liquide amniotique soit acheminé rapidement au laboratoire, dans de la carboglace compte tenu de la fragilité de l'ARN.

La détection du génome viral dans les villosités choriales est possible également dès le 1er trimestre mais ne présage pas forcément d'une infection fœtale.

Échographie

L'échographie morphologique doit rechercher des signes d'infection fœtale. Les anomalies fœtales accessibles au diagnostic prénatal échographique sont extrapolées des constatations néonatales citées plus haut. Les principales anomalies détectables par échographie sont : la microphtalmie, les anomalies cardiaques, la microcéphalie et l'hépatosplénomégalie. En l'absence d'anomalie visible, ces

échographies doivent être répétées toutes les 3 semaines. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fœtale peut apporter une aide diagnostique, notamment pour les anomalies cérébrales.

Les réinfections ne doivent pas entraîner de procédure de diagnostic prénatal systématique compte tenu du faible risque de rubéole congénitale (aucune malformation décrite lors de primo-infections après 12 SA).

Conduites à tenir

Notion de contage récent (< 15 jours)

Une recherche d'IgG doit être effectuée dès que possible.

Si des IgG sont présentes, l'immunité est ancienne. La patiente peut être rassurée. Si les IgG sont absentes, un 2e prélèvement doit être réalisé 3 semaines après afin de rechercher les IgG et les IgM.

L'interprétation des résultats est la suivante :

- IgG+/IgM+ : séroconversion ;
- IgG–/IgM– : absence d'infection rubéolique ;
- IgG–/IgM+ : primo-infection rubéoleuse probable. Une nouvelle recherche est à réaliser après 15 jours, afin de constater l'apparition des IgG.

Notion de contage tardif (> 15 jours) ou d'éruption maternelle évocatrice

Une recherche conjointe des IgG et des IgM est à effectuer d'emblée.

L'interprétation des résultats est la suivante :

- IgG+/IgM+ : primo-infection probable ; mesurer l'avidité des IgG pour dater plus précisément la primo-infection ;
- IgG+/IgM– : infection rubéolique antérieure au contage ou aux signes cliniques ;
- IgG–/IgM– : absence d'infection rubéolique, absence d'immunité, vaccination impérative en post-partum ;
- IgG–/IgM+ : primo-infection probable. Les IgM sont apparues mais pas encore les IgG. Un nouveau prélèvement doit être effectué après 15 jours, pour constater l'apparition des IgG.

En cas de dépistage d'anomalies échographiques compatibles avec une fœtopathie rubéolique

Une recherche conjointe des IgG et des IgM est à effectuer d'emblée.

L'interprétation des résultats est la suivante :

- IgG+/IgM+ : les anomalies observées peuvent être en rapport avec une infection rubéolique. Il peut également s'agir d'une stimulation polyclonale des IgM n'ayant pas de rapport avec une infection rubéolique. La recherche d'une infection par le cytomégalovirus ou le parvovirus B19 doit être effectuée ;
- IgG–/IgM– : les anomalies ne sont pas en lien avec une infection rubéolique ;
- IgG+/IgM– : les anomalies échographiques peuvent être en rapport avec une fœtopathie rubéolique alors que les IgM ont déjà disparu.

Dans tous les cas où cela est possible, on doit tenter de retrouver un sérum de début de grossesse afin de connaître le statut sérologique de la patiente avant la grossesse.

Indications et modalités du diagnostic prénatal en cas de séroconversion maternelle

L'indication d'une procédure de diagnostic prénatal dépend de l'âge gestationnel :

- avant 12 SA, le risque malformatif étant très élevé, on peut proposer soit un diagnostic prénatal précoce, soit accéder à une demande d'interruption médicale de grossesse ;
- entre 12 et 18 SA, le diagnostic repose sur l'amniocentèse et la recherche du génome viral dans le liquide amniotique par PCR ;
- au-delà de 18 SA, les atteintes fœtales sévères sont rares et le diagnostic prénatal n'est à effectuer qu'en cas de signes d'appel échographiques. Une surveillance échographique seule doit être mise en place.

Modalités de prévention de la rubéole chez la femme enceinte

La prévention repose sur la vaccination par un vaccin vivant atténué, seul ou en association avec les antigènes de la rougeole et des oreillons. Sa tolérance est bonne. Il induit une réponse immunitaire chez 95 % des sujets séronégatifs.

Il est recommandé :

- de vacciner les enfants des deux sexes entre 12 et 24 mois et entre 3 et 6 ans, en association avec les vaccins contre la rougeole et les oreillons ;
- une vaccination de rattrapage qui peut avoir lieu entre 11 et 13 ans pour les enfants non encore vaccinés ;
- la vaccination des jeunes femmes non immunisées qui est proposée systématiquement quelles que soient les circonstances : examen prénuptial, contraception, etc. Cette vaccination doit être effectuée après s'être assuré de l'absence de grossesse et sous contraception efficace 1 mois avant et poursuivie 2 mois ; cependant, aucun cas de rubéole congénitale n'a été rapporté dans les suites d'une vaccination intempestive en début de grossesse ;
- dans le post-partum, la vaccination doit être proposée à toute femme non immunisée durant sa grossesse.

RÉFÉRENCES

[1] Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, Miller E. Fetal infection after maternal reinfection with rubella : criteria for defining reinfection. BMJ 1989 ; 299 : 773–5.

[2] Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982 ; 2 : 781–4.

[3] Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella. Lancet 1984 ; 2 : 1–3.

[4] Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. Lancet 1988 ; 1 : 1445–7.

[5] Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. Clin Microbiol Rev 2000 ; 13 : 571–87.

[6] Munro ND, Sheppard S, Smithells RW, et al. Temporal relations between maternal rubella and congenital defects. Lancet 1987 ; 2 : 201–4.

[7] Givens KT, Lee DA, Jones T, Ilstrup DM. Congenital rubella syndrome : ophthalmic manifestations and associated systemic disorders. Br J Ophthalmol 1993 ; 77 : 358–63.

[8] O'Neill JF. The ocular manifestations of congenital infection : a study of the early effect and long-term outcome of maternally transmitted rubella and toxoplasmosis. Trans Am Ophthalmol Soc 1998 ; 96 : 813–79.

[9] Forrest JM, Menser MA, Harley JD. Diabetes mellitus and congenital rubella. Pediatrics 1969 ; 44 : 445–7.

[10] Menser MA, Dods L, Harley JD. A twenty-five-year follow-up of congenital rubella. Lancet 1967 ; 2 : 1347–50.

[11] Forrest JM, Turnbull FM, Sholler GF, et al. Gregg's congenital rubella patients 60 years later. Med J Aust 2002 ; 177 : 664–7.

CHAPITRE

31

Cytomégalovirus et grossesse

O. Ami, C. Vauloup-Fellous, A.-E. Mas, J. de Laveau-Coupet, L. Grangeot-Keros, O. Picone

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus responsable d'infections généralement asymptomatiques, très fréquemment rencontrées dans la population générale et dont le caractère pathogène s'exprime surtout chez les patients dont les défenses immunitaires sont faibles, tels que les patients immunodéprimés (chimiothérapie, immunosuppresseur, SIDA) ou le fœtus. L'infection de la femme enceinte par le CMV peut être à l'origine d'une atteinte fœtale grave. Il s'agit de l'infection congénitale la plus fréquemment rencontrée dans les pays industrialisés.

Virologie

La capacité la plus Le cytomégalovirus humain (*human cytomegalovirus*, HCMV) appartient à la famille des *Herpesviridae* (qui comprend le virus de l'Herpès simplex, le virus d'Epstein-Barr et le virus varicelle-zona) et porte la dénomination *human herpes virus 5* (HHV-5).

La capacité la plus remarquable de cette famille de virus est de produire des infections latentes et persistantes. Sa structure comporte un génome de type ADN emballé dans une structure protéique (capside) qui a une conformation géométrique polyédrique constituée par une enveloppe qui comprend de nombreuses glycoprotéines.

Épidémiologie et transmission maternofœtale

La séroprévalence de l'infection à CMV chez l'adulte est retrouvée à des taux qui varient de 25 à 100 % en fonction du pays, du statut socio-économique, de la profession, de la parité, de l'âge et de l'origine ethnique [1, 2]. En France, cette séroprévalence se situe aux alentours de 50 % [3–5] et l'incidence de l'infection à CMV chez des femmes enceintes antérieurement séronégatives varie dans la littérature entre 0,5 et 4 % [4, 6–8]. Les femmes séronégatives travaillant au contact de très jeunes enfants ou ayant un premier enfant en crèche sont les plus exposées car la circulation de ce virus est extrêmement fréquente au sein des collectivités de très jeunes enfants. Le mode de transmission résulte d'un contact étroit d'individu à individu avec exposition aux sécrétions corporelles (urines, lait, larmes, sécrétions oropharyngées, sécrétions génitales, etc.).

Selon les études, la transmission de la mère au fœtus en cas de primo-infection serait de 30 à 45 % au 1er trimestre de la grossesse, de l'ordre de 45 % au 2e trimestre [9, 10], et de 75 à 80 % au 3e trimestre. En cas d'infection périconceptionnelle (c'est-à-dire survenant dans les 2 à 3 semaines qui suivent ou précèdent la conception), la transmission maternofœtale a été estimée entre 30 et 45 % selon des études portant sur de faibles effectifs [11, 12]. De plus, le risque de transmission lorsque l'infection maternelle est survenue plus d'un mois avant la conception est généralement rapporté comme très faible [11, 13, 14]. Une réactivation ou une réinfection secondaire sont possibles et, dans ce cas, la transmission au fœtus ne peut être déterminée précisément puisqu'il est impossible en pratique courante de diagnostiquer ce type d'infection maternelle [15]. Dans les pays à forte séroprévalence, ces infections congénitales sont toutefois majoritairement secondaires à d'autres infections maternelles, tandis que dans les pays à séroprévalence modérée (environ 50 %), elles font le plus souvent suite à des primo-infections maternelles [1, 16]. Nous n'avons pas retrouvé de données relatives à la prévalence de l'infection à CMV chez le nouveau-né en France. Dans d'autres pays, elle est estimée entre 0,2 et 2 % [16, 17] et reste globalement identique, quelle que soit la séroprévalence.

Enfin, la période néonatale est une période de haute contagiosité par les sécrétions cervicovaginales, le lait maternel ou les contacts rapprochés, mais l'infection n'est dans ce cas pas suivi de séquelles neurologiques lorsque l'enfant est à terme et eutrophe [18, 19]. La présence de virus dans le lait ne constitue donc pas une contre-indication à l'allaitement maternel, sauf en cas de prématurité en raison du risque d'infection généralisée qui peut être grave dans ce cas.

Infection maternelle

La primo-infection à CMV est généralement asymptomatique. Selon les études, 32 à 68 % des patientes pourraient présenter des symptômes de l'infection non spécifique : rhinite dans 15 à 42 % des cas, asthénie dans 31 à 49 % des cas, myalgies dans 15 à 22 % des cas, et fièvre dans 43 à 68 % des cas. Sur le plan biologique, il peut apparaître une hyperlymphocytose dans 12 à 40 % des cas et/ou une élévation du taux des transaminases hépatiques dans environ 35 % des cas [12, 20].

Physiopathologie de l'infection congénitale

Succédant à la virémie maternelle, l'infection placentaire permet au virus de se multiplier dans le placenta longtemps après la disparition de la virémie, le placenta se comportant comme un réservoir dans lequel le CMV est amplifié avant d'être transmis au fœtus [21]. Le placenta peut être infecté sans que le fœtus soit lui-même contaminé. La littérature rapporte en effet des cas d'infection d'un seul jumeau en cas de dizygotie ou avec une extension différente des lésions chez des jumeaux, voire des quadruplés [22, 23]. Cela suggère un rôle protecteur du placenta vis-à-vis de la transmission maternofœtale, ainsi que l'existence de facteurs innés de sensibilité à l'infection [14]. Le CMV est retrouvé dans les cellules du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste.

Le virus peut se transmettre par voie hématogène selon deux voies : au niveau de la chambre intervilleuse, le virus présent dans le sang maternel infecte le cytotrophoblaste à travers le syncytiotrophoblaste avant d'infecter les tissus fœtaux ; ou bien, le virus présent dans le sang maternel au niveau des vaisseaux utérins infecte d'abord les cellules de l'endothélium vasculaire, puis le cytotrophoblaste des villosités ancrées. Par ailleurs, chez les femmes préalablement immunisées, une réactivation virale dans les macrophages utérins peut avoir lieu et conduire à l'infection du fœtus, via le cytotrophoblaste adjacent [24]. L'infection du placenta peut s'effectuer elle-même soit par l'intermédiaire de complexes virus/immunoglobulines G, soit par l'intermédiaire de leucocytes infectés par le CMV. Le fœtus, dont le système nerveux central est en développement, est particulièrement vulnérable au CMV et son atteinte peut être responsable de déficits neurosensoriels qui constituent les séquelles les plus lourdes de l'infection. Cependant, il est difficile de retracer l'histoire naturelle de l'infection pour chaque fœtus. L'on peut seulement observer expérimentalement chez le fœtus de macaques Rhésus l'apparition de lésions étonnamment similaires à celles observées chez le fœtus humain en cas d'infection par le CMV [25]. Le système nerveux central est une cible privilégiée du virus dont les anomalies histologiques sont en tout point comparables chez le macaque Rhésus à celles observées chez l'être humain (microcéphalie, ventriculomégalie), anomalie de la migration neuronale pouvant être responsable d'anomalies de la gyration cérébrale (de la polymicrogyrie à la lissencéphalie) liées à l'infection élective de la couche neuronale germinative périventriculaire [26–32]. Enfin, le ganglion spiralé de Corti qui contient le corps des neurones de l'audition de l'oreille interne peut également être infecté et des lésions cochléaires souvent modérées peuvent être observées, consistant essentiellement en un œdème accompagné d'un infiltrat inflammatoire [33–38].

Cette inflammation modérée, sans cytolyse, explique probablement les améliorations spontanées que l'on observe lors de la diminution de la réaction inflammatoire de l'hôte. Le rôle majeur de l'inflammation dans l'apparition d'une surdité est également souligné par l'efficacité des thérapeutiques immunosuppressives et/ou anti-inflammatoires dans les modèles animaux de labyrinthites à CMV. Le virus peut également persister plusieurs années dans l'oreille interne et la surdité peut donc évoluer de façon prolongée [39, 40].

Conséquences de l'infection congénitale à CMV

Environ 10 % des nouveau-nés infectés sont rapportés comme cliniquement symptomatiques. Le tableau clinique présenté par ces enfants symptomatiques associe de façon variable une hypotrophie, une hépatite cytolytique, une hépatosplénomégalie et des signes d'atteinte du système nerveux central qui peuvent aboutir, dans les cas les plus graves, à des séquelles neurosensorielles et un retard psychomoteur sévère. Dans ce groupe symptomatique, il est observé après la naissance un taux de mortalité spontanée précoce de 30 %, environ 60 % de retards mentaux, et 10 % de formes sans traduction clinique évidente de symptômes.

L'infection congénitale à CMV est toutefois cliniquement asymptomatique à la naissance dans environ 90 % des cas. Elle peut être symptomatique aussi bien après primo-infection maternelle qu'après infection secondaire dans des proportions qui ne sont pas évaluées précisément. Il semble toutefois que la proportion d'enfants présentant un déficit auditif soit équivalente quelle que soit l'origine de cette infection maternelle [41, 42].

Une surveillance clinique de ces enfants nés infectés est indispensable pour permettre le dépistage et l'appareillage de séquelles neurosensorielles (principalement à type de troubles de l'audition) qui surviennent dans 5 à 10 % des cas et se développent au cours des premières années de vie. En l'absence de symptomatologie anténatale ou clinique, une anomalie de développement psychomoteur est donc exceptionnelle.

Anomalies fœtales observables en échographie

Les anomalies échographiques les plus fréquemment rapportées chez le fœtus sont [43, 44] les suivantes.

- Au niveau cérébral :
  - hydrocéphalie ;
  - microcéphalie ;
  - dilatations ventriculaires ;
  - kystes cérébraux (fig. 31.1) ;
  - calcifications cérébrales (fig. 31.2 et 31.3).
- Au niveau extracérébral (fig. 31.4) :
  - hyperéchogénicité de l'intestin grêle ;
  - hépatomégalie ;
  - ascite ;
  - oligoamnios ;
  - hydramnios ;
  - retard de croissance intra-utérin.
- Des anomalies biologiques peuvent également être constatées dans le sang fœtal :
  - thrombopénie ;
  - élévation des enzymes hépatiques [43].

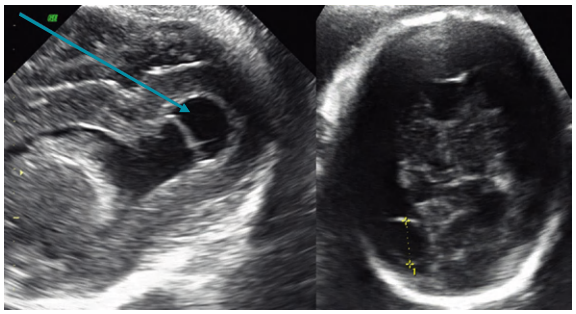


Fig. 31.1. – *Kystes périventriculaires occipitaux.*

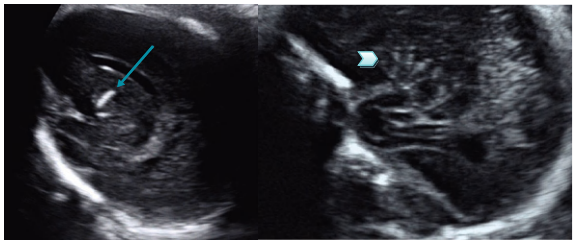


Fig. 31.2. – *Image calcifiée en « candelabre » (flèche) correspondant à une calcification de la paroi artérielle consécutive à une vascularite à CMV pouvant donner, à l'extrême, des images en « trident » (image de droite, tête de flèche).*

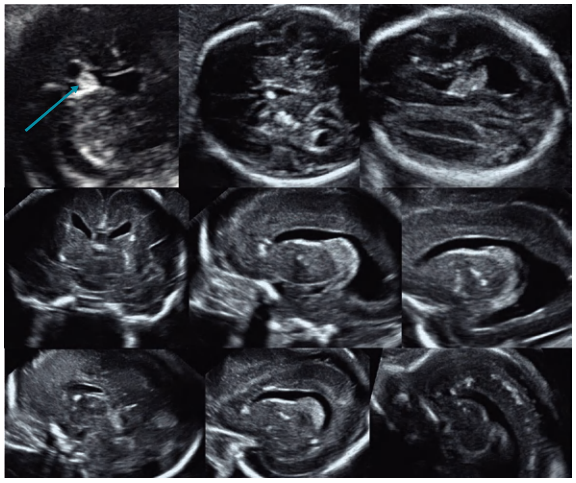


Fig. 31.3. – *Calcifications périventriculaires et intraparenchymateuses multiples (hyperéchogénicités).*

Apport de l'IRM dans le diagnostic des fœtopathies à cytomégalovirus

L'IRM est un examen complémentaire indispensable à l'échographie pour mettre en évidence et/ou préciser les différentes atteintes cérébrales rencontrées au cours de l'infection à CMV.

En effet, l'IRM présente une meilleure sensibilité que l'échographie pour le diagnostic des lésions corticales

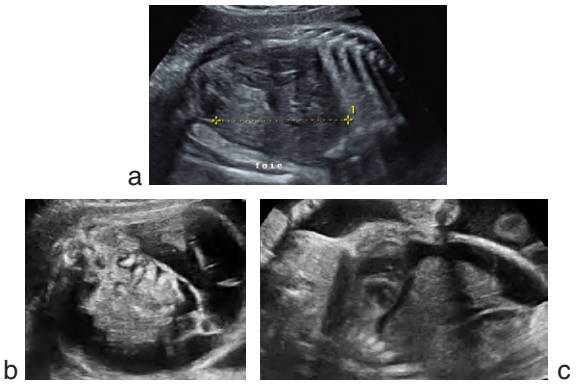


Fig. 31.4. – *Hépatomégalie (a), intestin hyperéchogène (b) et ascite (b,c).*



Fig. 31.5. – *IRM à 33 SA (coupe axiale). Lissencéphalie frontale, atrophie corticale et dilatation ventriculaire.*

(mise en évidence d'anomalies de la gyration) et de certaines lésions ischémiques parenchymateuses ; elle permet donc une meilleure appréciation du pronostic et une meilleure information parentale.

Les lésions cérébrales observées sont variées, à type de : microcéphalies, lissencéphalie, dysplasie corticale, polymicrogyrie, hypoplasie cérébelleuse, lésions focalisées de la substance blanche, dilatation et/ou asymétrie ventriculaire, calcifications périventriculaires et/ou corticales, kystes sous épendymaires, etc., et souvent associées.

Le type de lésion observé est fonction de la date de survenue de l'infection au cours de la grossesse : les anomalies de la gyration sont vues au cours d'une infection précoce, pendant la phase de migration neuronale, et sont à type de lissencéphalie (avant la 16e ou 18e semaine) et de polymicrogyries (avant la 24e semaine) (fig. 31.5 et 31.6).

Une atteinte cérébelleuse à type d'hypoplasie est possible et d'autant plus marquée que l'infection est précoce (fig. 31.7).

Au-delà de 26 à 28 semaines, il peut s'agir de lésions ischémo-inflammatoires de la substance blanche à type

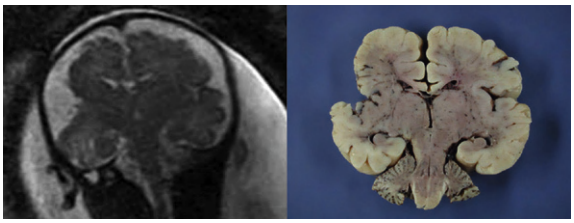


Fig. 31.6. – **a.** IRM à 34 SA (coupe coronale) montrant une polymicrogyrie périsylvienne droite et **b.** confirmation anatomopathologique.

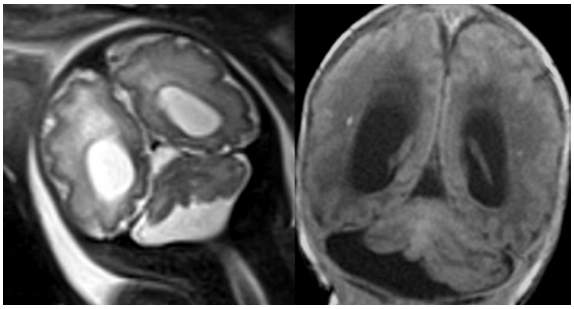


Fig. 31.7. – **a.** IRM à 36 SA (coupe coronale) montrant une hypoplasie cérébelleuse anténatale et **b.** contrôle IRM postnatal (coupe coronale).

d'hypersigaux T2 périventriculaires, de leucomalacie (petites cavités dans la substance blanche périventriculaire) et de cavité porencéphalique (fig. 31.8).

D'autres lésions comme les kystes sous-épendymaires et paraventriculaires sont le plus souvent observées dans les atteintes tardives ; elles s'expliquent par le tropisme du CMV pour les cellules de la matrice germinale et siègent au niveau de l'incisure thalamocaudée, autour des cornes frontales, occipitales et temporales ; ces kystes peuvent être parfois soufflants et rapidement évolutifs (fig. 31.9)

Les calcifications périventriculaires peuvent se voir à la phase précoce ou tardive de l'infection : l'IRM est inférieure à l'échographie pour leur dépistage, elle montre des nodules hyperintenses T1 périventriculaires et parfois de siège cortical (fig. 31.10).

La place exacte de cet examen dans la prise en charge est discutée. Lors d'une échographie orientée strictement normale (examen cérébral et extracérébral), l'IRM a toujours été retrouvée normale. L'intérêt de l'IRM est surtout en cas d'anomalies extracérébrales, ou pour confirmer des anomalies cérébrales dépistées à l'échographie [71].

Aspects anatomopathologiques

Le placenta peut être volumineux et œdémateux ou normal.

La lésion histologique la plus caractéristique est la villite chronique, parfois granulomateuse. Les inclusions virales peuvent être observées dans les cellules de Hofbauer (macrophages) et les cellules endothéliales. Elles ne sont pas constantes et difficiles à mettre en évidence. Une étude immunohistochimique peut être utile au diagnostic.

Les lésions fœtales externes ne sont pas spécifiques : retard de croissance intra-utérin, anasarque,

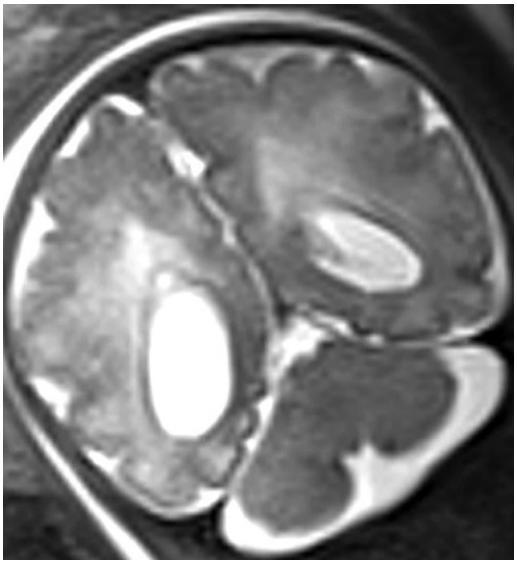


Fig. 31.8. – *IRM à 36 SA (coupe coronale) montrant des hypersignaux de la substance blanche périventriculaire).*

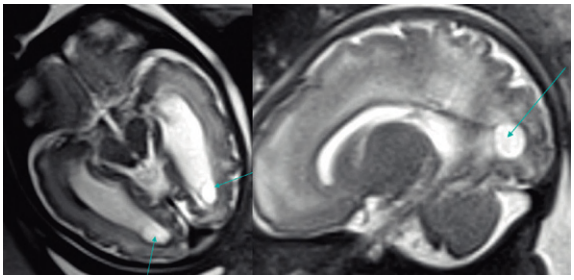


Fig. 31.9. – **a.** IRM à 35 SA (coupe coronale) et **b.** montrant des kystes paraventriculaires occipitaux (coupe sagittale).

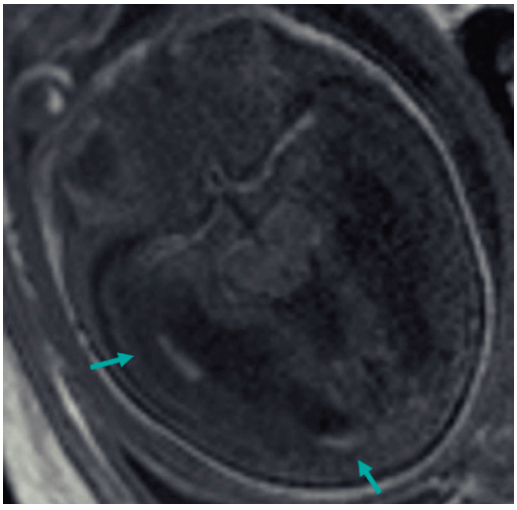


Fig. 31.10. – *IRM à 35 SA en pondération T1 (coupe axiale) montrant des calcifications périventriculaires en hypersignal.*

micro- ou macrocéphalie, distension abdominale par hépatosplénomégalie.

À l'autopsie, les lésions viscérales sont fréquentes mais variables :

- épanchements (fig. 31.11) ;
- hépatosplénomégalie (fig. 31.12) ;
- péritonite par iléus méconial.

L'analyse histologique montre des lésions inflammatoires non spécifiques, une hématopoïèse extrahépatique et des inclusions virales caractéristiques dans les cellules épithéliales (fig. 31.13).



Fig. 31.11. – *Dilatation abdominale.*

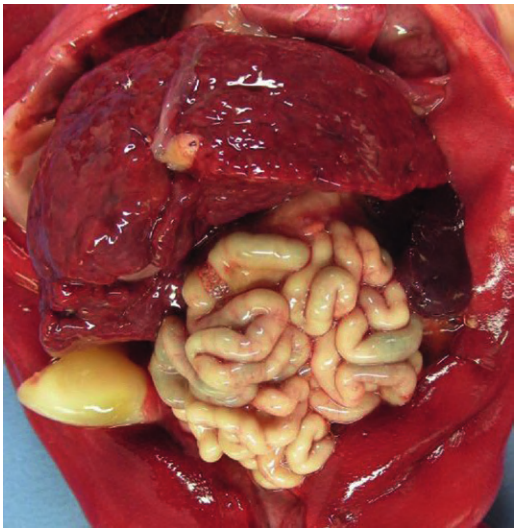


Fig. 31.12. – *Hépatomégalie.*

L'atteinte cérébrale est fréquente et responsable de la gravité de la maladie. Les atteintes sont très variables :

- microcéphalie (fig. 31.14) ;
- dilatation ventriculaire jusqu'à l'hydranencéphalie ;
- pseudo-kystes de germinolyse, etc.

Ces lésions sont en rapport avec une vascularite, qui est à l'origine de la nécrose tissulaire.

Des calcifications (fig. 31.15) peuvent également être présentes secondairement, visibles à l'examen radiologique ou macroscopique. L'analyse histologique peut monter une réaction gliale, de petits granulomes parfois centrés par une cellule avec inclusion cytomégalique et une polymicrogyrie.

Facteurs prédictifs d'une transmission maternofœtale du cytomégalovirus

Terme de la grossesse au moment de la primo-infection

La transmission maternofœtale du CMV est plus importante en fin de grossesse qu'en début. Néanmoins, le taux

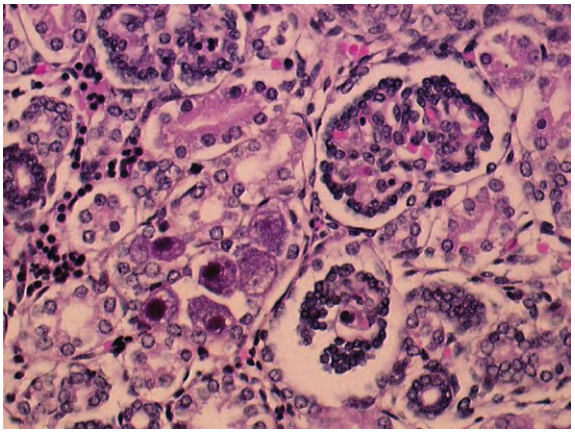


Fig. 31.13. – *Inclusions virales (rein).*

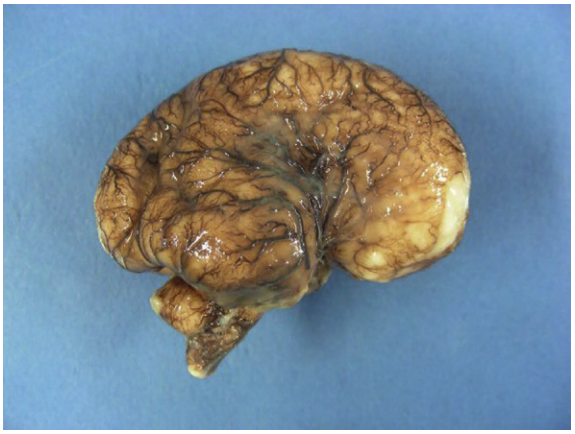


Fig. 31.14. – *Microcéphalie.*



Fig. 31.15. – *Calcifications périventriculaires.*

de transmission en période périconceptionnelle reste vague. Cette question est pourtant primordiale lorsqu'une femme infectée par le CMV pose la question du délai à observer avant de mettre en route une grossesse. Il semble néanmoins possible de rassurer une femme lorsqu'une grossesse démarre plus d'un mois après la découverte d'une primo-infection à CMV.

Charge virale sanguine maternelle au cours de la primo-infection à cytomégalovirus

La charge virale sanguine du CMV est mesurée par isolement du virus en culture, grâce à l'antigénémie (Ag pp65) et/ou l'ADNémie, et sa valeur prédictive positive de la survenue d'une maladie à CMV chez des sujets immunodéprimés au moment de la primo-infection ou d'une réactivation est importante. Cette mesure est donc largement utilisée chez ces patients, aussi bien pour établir le diagnostic de l'infection que pour suivre sa dissémination et évaluer l'efficacité du traitement antiviral. Peu de travaux sont en revanche consacrés à l'intérêt de la charge virale du CMV chez les sujets immunocompétents, et en particulier chez la femme enceinte. Cependant, une étude portant sur 52 sujets a permis de montrer que la virémie était strictement concomitante à la primo-infection, disparaissant au bout du premier mois de la maladie, lorsque l'antigénémie pouvait encore être détectée au cours du 2e mois. L'ADNémie leucocytaire persistait également dans la moitié des cas au cours des 3 premiers mois, mais jamais après le 6e mois [45]. Cette étude n'a cependant pas démontré de corrélation entre la charge virale maternelle et la transmission fœtale. Par ailleurs, la positivité de l'ADNémie pendant plus de 3 mois ne paraissait pas associée à un risque plus élevé d'infection congénitale.

Variabilité des souches de cytomégalovirus

Des variations génomiques entre les différentes souches de CMV sont responsables d'un polymorphisme protéique actuellement mal connu. L'étude de certaines protéines dont le rôle serait essentiel à la pathogenèse a conduit certains auteurs à tenter d'établir un lien entre leur polymorphisme et l'efficacité de la transmission maternofœtale du CMV [46]. Néanmoins, aucune étude probante n'a à ce jour permis d'établir un tel lien. Toutes les souches de virus sont transmissibles au fœtus et toutes peuvent être responsables d'atteintes sévères. De nombreux facteurs peuvent expliquer la faiblesse de ces études, notamment la variabilité extrême des grands génotypes viraux, et la possibilité de multiples combinaisons intergéniques dans ces polymorphismes.

Diagnostic de l'infection maternofœtale

Circonstances du diagnostic

Le diagnostic est principalement rencontré dans deux circonstances : soit la présence d'anomalies fœtales suggérant l'infection, soit au cours d'un dépistage. Selon les équipes, un dépistage est organisé de manière systématique dans le cadre de recherches scientifiques, ou bien sur signes d'appel maternels. L'ANAES recommande en effet depuis septembre 2004 de ne pas réaliser de dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte [47]. En effet, les critères nécessaires pour la mise en place d'un dépistage de masse ne sont pas respectés : si la prévention primaire (mesures d'hygiène) semble efficace en population générale, il n'y a pour l'heure pas de prévention secondaire possible, et il n'y a pas eu d'évaluation socio-économique d'un tel dépistage. Les effets délétères d'un dépistage de masse semblent donc plus importants que les bénéfices attendus. En revanche, ces recommandations de 2004 mentionnent bien le fait que les patientes doivent être informées que l'infection à CMV existe.

C'est donc la mise en évidence d'anomalies du développement fœtal (voir plus haut) au cours du dépistage échographique qui constitue la circonstance de découverte la plus fréquente de cette infection.

Les signes pouvant faire suspecter l'infection à CMV ne sont habituellement pas spécifiques (retard de croissance intra-utérine, hyperéchogénicité intestinale, oligoamnios, hydramnios, hépatosplénomégalie, ascite ou anasarque), même si certaines lésions cérébrales sont particulièrement évocatrices (dilatation ventriculaire, microcéphalie, calcifications intracérébrales, présence de kystes paraventriculaires, retard de gyration, candélabre). La recherche d'une infection à CMV fait donc naturellement partie du bilan étiologique de ces anomalies.

Diagnostic biologique de l'infection maternelle

Primo-infection

Le diagnostic de primo-infection à CMV chez une femme enceinte repose actuellement essentiellement sur la séro-

logie avec recherche d'IgG et d'IgM spécifiques par des techniques de type ELISA. La présence d'IgG spécifiques prouve qu'il y a eu un contact avec le virus, mais l'interprétation de leur titre de manière isolée ne permet pas de conclure quant à la date présumée de la survenue de cette primo-infection maternelle. Une séroconversion signe habituellement une primo-infection mais celle-ci est difficile à mettre en évidence lorsqu'il n'y a pas eu de dépistage systématique. La détection des IgM spécifiques n'est pas nécessairement corrélée à une infection récente. En effet, même si des IgM sont pratiquement toujours mises en évidence en cas de primo-infection récente, elles pourraient également être détectées en cas de réaction croisée avec le virus d'Epstein-Barr ou d'autres agents viraux. De plus, l'utilisation de techniques de plus en plus sensibles permet de détecter des IgM spécifiques longtemps après le début de la primo-infection, au cours d'infections secondaires, ou à l'occasion d'une autre infection qui entraîne une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire.

La détection des IgM spécifiques n'est donc pas suffisante pour faire le diagnostic de primo-infection, et l'on a recours à la mesure de l'avidité des IgG spécifiques et à l'étude comparative des sérums antérieurs et/ou ultérieurs pour permettre de préciser le caractère éventuellement péri- ou post-conceptionnel de l'infection. L'indice d'avidité est en effet fonction de l'ancienneté de l'infection et permet généralement d'exclure une primo-infection de moins de 3 mois. Le résultat de cette avidité doit être interprété en fonction du terme de la grossesse : au-delà du 1er trimestre, une avidité élevée ne permettra pas d'exclure une infection post-conceptionnelle. Un indice d'avidité modérée (appelé « zone grise ») est difficile à interpréter et, dans ce cas, c'est l'étude de la cinétique des anticorps anti-CMV et de l'avidité des IgG réalisée sur des sérums antérieurs et/ou postérieurs qui pourra aider à dater l'infection.

Les valeurs biologiques d'indice d'avidité qui permettent d'exclure ou de confirmer une infection récente sont fonction des techniques utilisées. En effet, si la période d'exclusion d'une primo-infection est généralement inférieure à 3 mois, les valeurs des seuils d'exclusion peuvent être différentes d'une technique à l'autre et ne sont pas comparables entre elles. Il faut par ailleurs noter que, lorsque le titre d'IgG est faible, l'indice d'avidité peut être erroné. Ce sont souvent des prélèvements sanguins effectués en tout début de grossesse et conservés par les laboratoires (test de β-hCG sanguin par exemple) qui permettent de clarifier ces situations.

Diagnostic de l'infection secondaire

Il est pratiquement impossible actuellement d'établir le diagnostic d'une réinfection ou d'une réactivation à CMV chez une femme au cours de la grossesse.

Une infection secondaire peut donc être suspectée rétrospectivement lorsqu'il est prouvé qu'un enfant ou un fœtus est infecté par le CMV alors que sa mère était séropositive pour le CMV avant sa grossesse [18, 48–50].

Diagnostic au cours d'une prise en charge anténatale devant des anomalies échographiques évocatrices

Une recherche d'infection maternelle et fœtale à CMV doit être effectuée lorsque des anomalies échographiques sont évocatrices. Seule une sérologie maternelle négative permet de ne pas rechercher le virus dans le liquide amniotique en cas de signe échographique évocateur.

Si les IgG sont négatives, quelle que soit la valeur des IgM, la responsabilité du CMV peut être exclue. Si les IgG sont positives, il est indiqué d'effectuer une mesure de l'indice d'avidité des IgG afin de dater l'infection, ou d'examiner un sérum du début de la grossesse lorsque celui-ci est disponible (β-hCG sanguins de début de grossesse, dépistage sérique des anomalies chromosomiques, etc.), et ce, quelle que soit la valeur des IgM observée. En effet, la présence d'IgM ne signe pas obligatoirement une primo-infection et, lors de l'observation des anomalies échographiques, les IgM peuvent avoir disparues.

Lorsque les résultats obtenus sur un sérum de début de grossesse ne sont pas évocateurs d'une primo-infection à CMV (IgG+/IgM– ou IgG+/IgM+/avidité élevée), une recherche de CMV dans le liquide amniotique est recommandée car les IgM peuvent être fugaces et une infection survenant dans la période périconceptionnelle ou une infection secondaire peuvent être à l'origine d'infection et d'anomalies fœtales.

Diagnostic biologique de l'infection congénitale

Diagnostic de l'infection fœtale

Le diagnostic de l'infection fœtale à CMV est affirmé sur la détection du génome viral dans le liquide amniotique. La sensibilité de la PCR-CMV est supérieure à la sensibilité de la culture [51]. Il est important d'utiliser un kit de PCR en temps réel, validé et sensible, permettant de détecter toutes les souches de CMV [52]. L'utilisation d'un contrôle interne est nécessaire pour détecter d'éventuels inhibiteurs de PCR. Dans notre expérience, nous avons remarqué que plus le liquide amniotique était prélevé tardivement au cours de la grossesse, plus ces inhibiteurs étaient présents. Pour obtenir une sensibilité optimale, l'amniocentèse doit être réalisée après la 21e semaine d'aménorrhée et au moins 6 semaines après la primo-infection maternelle suspectée. Dans ces conditions, la sensibilité du diagnostic prénatal est bien supérieure à 90 % et la valeur prédictive négative proche de 100 % [9, 42]. Un diagnostic prénatal négatif ne dispense néanmoins pas de la recherche du virus chez le nouveau-né car de très rares cas faussement négatifs ont été décrits, essentiellement quand l'amniocentèse était réalisée trop tôt. Nous recommandons de vérifier que la virémie maternelle soit négative avant de pratiquer l'amniocentèse, car il existe un risque théorique de contamination iatrogène du fœtus en cas de présence du virus dans le sang maternel qui devrait alors faire différer le geste.

Diagnostic de l'infection congénitale chez le nouveau-né

L'isolement du virus à partir des urines ou de la salive prélevées lors des 2 premières semaines de vie permet d'affirmer le diagnostic d'infection congénitale à CMV chez un nouveau-né. Il est également impératif d'effectuer le prélèvement de salive à distance d'une tétée car le lait maternel contient très fréquemment du CMV. Par ailleurs, la présence d'IgM anti-CMV sériques chez le nouveau-né a une forte valeur diagnostique mais reste inconstante.

Gravité de l'infection fœtale à cytomégalovirus et facteurs prédictifs

Terme de la grossesse

Les premiers travaux de l'équipe d'Ahlfors et al. [53] montraient déjà que les infections maternofœtales survenant au 1er trimestre de la grossesse étaient potentiellement plus graves pour le fœtus que celles survenant plus tardivement. Il a néanmoins été longtemps difficile de préciser la date de l'infection maternelle. Cependant, l'étude de Pass et al. [19] a montré récemment, en comparant deux groupes d'enfants en fonction de la date d'infection maternelle au cours de la grossesse, précoce ou tardive, que les symptômes cliniques classiques de la maladie à CMV néonatale (hépatomégalie, ictère, pétéchies, anomalie de l'examen neurologique) semblaient plus fréquents chez les nouveau-nés après une infection du 1er trimestre, bien que la différence n'était pas statistiquement significative. Les séquelles neurologiques à long terme, à type de troubles de l'audition ou de retard mental, étaient en revanche deux fois plus fréquentes après les infections précoces qu'après les infections tardives [54], mais toutes les études rapportent également des cas d'atteinte neurosensorielle survenant après des infections tardives. L'infection à CMV a en effet pour caractéristique une atteinte progressive de l'audition, ce qui la distingue très notablement de l'infection fœtale rubéolique.

Échographie anténatale

Une étude réalisée chez 600 fœtus en cas d'infection maternelle a récemment montré que 8,5 % d'entre eux (51 sur 600) ont présenté des anomalies échographiques [55]. Ces anomalies étaient principalement un retard de croissance intra-utérin, une anasarque, une hyperéchogénicité de l'intestin grêle, une hydronéphrose, une ventriculomégalie cérébrale et une échogénicité périventriculaire cérébrale. Vingt-huit autres fœtus avaient présenté des anomalies échographiques sans rapport avec une infection à CMV. Dans 549 cas, aucune anomalie échographique n'avait été détectée et, parmi ceux-ci, 131 étaient pourtant infectés, dont 51,9 % étaient étiquetés symptomatiques à la naissance. Néanmoins, certains cas ont été classés comme symptomatiques uniquement sur des lésions histologiques après interruption médicale de grossesse et non sur des lésions macroscopiques ou un état clinique. Cela explique probablement la proportion élevée d'anomalies observées, et pose la question de la définition du caractère symptomatique d'une infection. En effet, en fœtopathologie, une différence est faite entre l'atteinte cytologique traduisant simplement un effet cytopathogène visible, et l'atteinte histologique (le tissu est anormal) ou anatomique (une malformation est présente). Une étude rétrospective récente de Benoist et al. [43] a permis d'établir un lien entre la présence d'anomalies échographiques anténatales et la symptomatologie à la naissance chez 79 % des fœtus. Cette proportion augmente à 89 % si l'on tient compte de la présence d'anomalies échographiques de localisation cérébrale. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la valeur prédictive d'anomalies isolées, notamment cérébrales.

Une difficulté de la littérature est la définition de symptomatique et asymptomatique : la définition a d'abord été pédiatrique et clinique. Avec l'arrivée de l'imagerie, la définition est devenue iconographique. Si l'on connaît bien le devenir des enfants cliniquement asymptomatiques, on connaît moins bien celui des enfants cliniquement asymptomatiques mais ayant une anomalie échographique modérée : intestin hyperéchogène, ventriculomégalie modérée, etc.

En l'absence de toute anomalie échographique, le pronostic de ces infections fœtales est donc considéré comme excellent avec un faible risque de troubles de l'audition. Pour nous, comme pour la majorité des auteurs, une interruption médicale de grossesse n'est pas acceptable dans ce contexte.

Marqueurs biologiques

Liquide amniotique et charge virale

Le test de référence en anténatal est la détection du CMV à partir du liquide amniotique qui a une sensibilité et une spécificité excellentes, pourvu que les conditions de prélèvement soient strictement respectées, avec une date de l'amniocentèse après 21 semaines, et au moins 6 semaines après la date présumée de l'infection. Néanmoins, les résultats sont discordants dans la littérature, avec des auteurs retrouvant effectivement des valeurs moyennes de charge virale plus élevées lorsque des anomalies témoignant d'une atteinte fœtale grave sont constatées en échographie, ou lorsque le nouveau-né présente des symptômes d'infection, qu'en leur absence [14], et des auteurs ne retrouvant parfois que des charges virales faibles sur des fœtus malades [46]. Certains fœtus asymptomatiques ont également montré des valeurs élevées de charge virale. Au total, ces valeurs quantitatives sont difficilement utilisables pour le moment devant notre impossibilité de déterminer le mécanisme et la date du passage de la barrière placentaire, ainsi que la physiopathologie

exacte de l'infection fœtale, ou encore devant les grandes variabilités qui peuvent concerner l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle. La date du prélèvement par rapport à la date de l'infection maternelle et/ou fœtale entre également en jeu. Aucun seuil n'a par ailleurs été déterminé et les techniques de mesure peuvent différer. Il n'y a donc pas d'utilité clinique à quantifier la charge virale en routine clinique.

Génotypage viral

L'analyse de quelques polymorphismes du génome du CMV (gB, UL144) n'a pour l'instant donné lieu qu'à des études dont les résultats semblent contradictoires, et pour lesquelles les nombreux biais et la variabilité des critères d'évaluation de la gravité de l'infection fœtale nécessitent une vérification de ces premiers résultats [56] par des études plus larges afin d'en évaluer l'intérêt. Il est cependant avéré que toutes les souches peuvent être à l'origine d'infection fœtale grave. La détermination du génotype n'a donc pas d'intérêt en pratique clinique [46].

Facteurs prédictifs du pronostic chez le nouveau-né

Les paramètres sont essentiellement radiologiques et biologiques. Les séquelles neurologiques et sensorielles sont les plus redoutées, et la possibilité de disposer de critères d'évaluation objectifs pour mieux surveiller et/ou traiter ces enfants est une préoccupation permanente. Une étude américaine a suivi une cohorte de 41 enfants symptomatiques à la naissance avec une évaluation radiologique et fonctionnelle (imagerie cérébrale, examen ophtalmologique, potentiels évoqués du tronc cérébral), et des tests de QI et de développement psychomoteur. Dans cette étude, les symptômes considérés à la naissance étaient inhomogènes et pouvaient consister aussi bien en un retard de croissance intra-utérin, qu'en une hépatosplénomégalie, un ictère, une cytolyse hépatique, une thrombopénie, une microcéphalie, une choriorétinite ou une surdité. Après un suivi de plusieurs années, 59 % de ces enfants symptomatiques avaient un bon développement, et les auteurs concluaient que seule la microcéphalie était de façon claire associée à un retard mental, tandis que la présence d'autres anomalies de la substance blanche, de calcifications intracérébrales ou d'une surdité n'était pas des facteurs de mauvais pronostic. Des études plus fines sont donc nécessaires pour évaluer le devenir de ces nouveau-nés en cas d'anomalies discrètes de l'imagerie cérébrale observées à la naissance. Sur le plan biologique, le taux de β2-microglobuline dans le liquide céphalorachidien qui s'élève dans de nombreuses infections du système nerveux central serait corrélé au degré d'atteinte cérébrale évalué à l'échographie néonatale et au pronostic neurologique de façon plus fiable que la simple protéinorachie ou la pléiocytose du liquide céphalorachidien [57]. Ce critère n'est cependant pas utilisé en routine.

Prévention et traitement de l'infection à cytomégalovirus

Prévention de l'infection à cytomégalovirus

Prévention de la transmission du cytomégalovirus à la femme enceinte

Au cours de la grossesse, le moyen préventif le plus efficace reste le respect de mesures d'hygiène. Ces femmes risquent en effet d'être le plus souvent contaminées par un de leurs enfants en bas âge, car les enfants de moins de 3 ans infectés après la naissance excrètent le virus dans leur salive et leurs urines pendant des périodes prolongées (18 mois en moyenne), et la mise en collectivité de ces enfants les amène à devenir une source de contamination potentielle pour leur mère [58, 59]. De simples mesures d'hygiène seraient alors plus efficaces pour prévenir la séroconversion de ces femmes par leur propre enfant, plutôt que de tenter d'établir des mesures préventives de transmission de l'infection au sein des collectivités d'enfants elles-mêmes. La motivation joue un rôle majeur dans cette prévention, puisque les femmes enceintes informées des risques pour leurs fœtus appliquent ces mesures de manière plus efficace et stricte que les femmes non enceintes, avec une réduction du risque de séroconversion de 85 % par rapport à celles-ci [60]. Ces mesures pourraient s'appliquer dans des populations plus larges selon certains auteurs [4]. Elles consistent essentiellement à éviter tout contact avec les sécrétions corporelles de leur enfant, telles que le sang, la salive, les larmes, les urines ou les selles. En pratique, il leur est donc recommandé de ne pas embrasser l'enfant sur la bouche, de ne pas lécher sa cuillère à la fin du repas, de ne pas changer les couches sans protection (gants, masque) et ne pas embrasser l'enfant s'il pleure.

Prévention vaccinale

Aux États-Unis, le développement d'un vaccin anti-CMV a été défini comme une priorité, mais de nombreuses questions non résolues rendent ce développement difficile. Plusieurs vaccins ont ainsi été développés et testés chez l'homme, avec une tolérance qui semble satisfaisante [61–63], et les études en cours devront permettre de conclure en termes d'efficacité de la protection vis-à-vis de l'infection et de la maladie à CMV.

Traitement préventif de l'infection congénitale

Traitement par antiviraux

La diminution du risque de transmission du VIH chez les femmes enceintes infectées à leur fœtus par l'utilisation de traitement antirétroviral a conduit à se poser la question des mêmes possibilités pour le CMV. Cependant aucune étude n'a évalué cette situation [64].

Immunisation passive

Les immunoglobulines spécifiques du CMV ont été proposées à des femmes enceintes après une primo-infection pour prévenir la transmission verticale du CMV au fœtus. Parmi 37 femmes ayant reçu des immunoglobulines hyperimmunes, 16 % ont donné naissance à des enfants infectés, alors que dans le groupe contrôle n'ayant pas reçu ces immunoglobulines, 40 % ont été infectées [65]. Ces résultats préliminaires permettent de penser que des immunoglobulines hyperimmunes pourraient limiter la transmission maternofœtale du CMV, mais ce fait nécessite une confirmation avant qu'elles soient testées à une plus large échelle.

Traitement curatif de l'infection fœtale

Immunisation passive

Une autre étude incluant 45 enfants a rapporté que 4 % des enfants dont la mère avait été traitée par des immunoglobulines sont nés avec des symptômes de l'infection, tandis que 64 % de ceux dont la mère avait refusé le traitement étaient symptomatiques [65]. Une étude plus large et contrôlée doit donc confirmer le potentiel prometteur de l'utilisation de ces immunoglobulines spécifiques dans cette indication. Par ailleurs, ces résultats suggèrent un mécanisme d'action possible des immunoglobulines G puisque l'épaisseur du placenta diminuait de façon significative sous ce traitement, comme si la neutralisation du virus par les immunoglobulines réduisait l'inflammation placentaire et permettait une meilleure croissance fœtale. Ces mêmes auteurs ont également observé une régression des anomalies cérébrales du fœtus infecté sous immunoglobulines hyperimmunes [66]. Des essais thérapeutiques sont actuellement en cours.

Traitement antiviral

Le valaciclovir est un traitement antiviral présentant une bonne biodisponibilité chez la femme enceinte et le fœtus. Ce traitement, bien conduit chez la femme enceinte ayant un fœtus infecté, permet de faire baisser de façon significative la charge virale dans le sang fœtal [67], et une étude randomisée sur son efficacité est actuellement en cours.

Traitement curatif de l'infection congénitale chez le nouveau-né

Le ganciclovir est un analogue acyclique de nucléoside de structure similaire à la guanine qui doit être phosphorylé par le produit du gène UL97 du CMV, puis phosphorylé à deux reprises par des kinases cellulaires avant d'exercer son activité inhibitrice. Le ganciclovir présente une bonne pénétration dans le système nerveux central, mais la neutropénie qu'il peut induire limite son utilisation. La dose utilisée pour traiter l'infection congénitale à CMV était similaire à celle utilisée chez des adultes immunodéprimés (10 à 12 mg/kg/j) dans des cas isolés. Ce médicament semble globalement relativement bien toléré chez le nouveau-né, avec une capacité à guérir des manifestations graves de l'infection comme l'hépatite ou la pneumonie. Un essai multicentrique a analysé les réponses virologiques et le pronostic neurologique à long terme de nouveau-nés infectés symptomatiques ayant une atteinte du système nerveux central après un traitement parentéral de 12 mg/kg/j pendant 6 semaines, ainsi que la toxicité et la pharmacocinétique du ganciclovir. Ces enfants présentaient des symptômes variables d'atteinte neurologique, et un effet bénéfique du traitement sur l'audition a été démontré à 6 mois et un an, puisque respectivement 41 et 70 % des enfants non traités, versus 0 et 21 % des enfants traités, ont présenté une aggravation du déficit auditif [68]. La portée de ces études est pour le moment limitée par les biais de recrutement qu'elles peuvent présenter, et par la grande variabilité des atteintes du système nerveux central que les enfants peuvent présenter. Une autre étude comparant une dose à 8 mg/kg/j avec une dose à 12 mg/kg/j n'a pas retrouvé de différence entre les deux groupes de nouveau-nés traités pendant 6 semaines [69]. Dans l'ensemble de ces études, l'excrétion virale urinaire et la virémie à CMV ont été transitoirement supprimées par le traitement antiréplicatif, mais sont réapparues dès son arrêt. La neutropénie et la thrombopénie sont les effets secondaires les plus fréquemment rapportés de ces traitements. Malgré ces observations, l'absence de critère strict d'appréciation de la gravité des symptômes de la maladie congénitale à CMV et de conduite à tenir en fonction de cette gravité ne permet pas d'harmoniser les pratiques et de proposer une attitude claire sur le traitement médicamenteux, ce d'autant qu'il est difficile de mettre en route un traitement prolongé et lourd, potentiellement toxique. Aucune étude n'a en effet permis de démontrer que le traitement améliorait le pronostic de ces enfants ayant une anomalie sévère du système nerveux central comme une microcéphalie, connue pour être significativement associée à la survenue d'un déficit moteur et/ou un retard de développement. Le bénéfice majeur du traitement consiste donc à empêcher la survenue d'une surdité [70]. En l'absence de recommandation consensuelle, les essais cliniques incluant les enfants infectés et à risque de des troubles de l'audition avec une évaluation basée sur la mesure de la virémie à la naissance sont certainement nécessaires. Plus d'études dans ce domaine sont nécessaires afin d'en étayer les premiers résultats.

RÉFÉRENCES

[1] Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. Congenital cytomegalovirus infection the relative importance of primary and recurrent maternal infection. N Engl J Med 1982 ; 306 : 945–9.

[2] Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, et al. Congenital cytomegalovirus infection review of the epidemiology and outcome. Obstet Gynecol Surv 2002 ; 57 : 245–56.

[3] Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy ? Intervirology 1998 ; 41 : 158–62.

[4] Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. BJOG 2009 ; 116 : 818–23.

[5] Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women parity and place of birth as major predictive factors. Eur J Epidemiol 1998 ; 14 : 147–52.

[6] Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I : Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. N Engl J Med 1985 ; 313 : 1270–4.

[7] Gambarotto K, Ranger-Rogez S, Aubard Y, et al. Primary cytomegalovirus infection and pregnant women : epidemiological study on 1100 women at Limoges. Pathol Biol (Paris) 1997 ; 45 : 453–61.

[8] Gouarin S, Palmer P, Cointe D, et al. Congenital HCMV infection : a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. J Clin Virol 2001 ; 21 : 47–55.

[9] Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, et al. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction : 98 pregnancies leading to congenital infection. Prenat Diagn 1999 ; 19 : 314–7.

[10] Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2004 ; 29 : 71–83.

[11] Daiminger A, Bader U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection : risk of vertical transmission and congenital disease. BJOG 2005 ; 112 : 166–72.

[12] Revello MG, Zavattoni M, Furione M, et al. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. J Infect Dis 2002 ; 186 : 553–7.

[13] Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Interval between births and risk of congenital cytomegalovirus infection. Clin Infect Dis 2004 ; 38 : 1035–7.

[14] Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 2002 ; 15 : 680–715.

[15] Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1366–71.

[16] Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 2005 ; 146 : 194–7.

[17] Stagno S, Dworsky ME, Torres J, et al. Prevalence and importance of congenital cytomegalovirus infection in three different populations. J Pediatr 1982 ; 101 : 897–900.

[18] Ogawa H, Baba Y, Suzutani T, et al. Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord in sensorineural hearing loss children. Laryngoscope 2006 ; 116 : 1991–4.

[19] Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection : symptoms at birth and outcome. J Clin Virol 2006 ; 35 : 216–20.

[20] Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. BJOG 2003 ; 110 : 572–7.

[21] Griffith BP, McCormick SR, Fong CK, et al. The placenta as a site of cytomegalovirus infection in guinea pigs. J Virol 1985 ; 55 : 402–9.

[22] Lazzarotto T, Gabrielli L, Foschini MP, et al. Congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies : viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome. Pediatrics 2003 ; 112 : e153–7.

[23] Schneeberger PM, Groenendaal F, De Vries LS, et al. Variable outcome of a congenital cytomegalovirus infection in a quadruplet after primary infection of the mother during pregnancy. Acta Paediatr 1994 ; 83 : 986–9.

[24] Fisher S, Genbacev O, Maidji E, Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero : implications for transmission and pathogenesis. J Virol 2000 ; 74 : 6808–20.

[25] Barry PA, Lockridge KM, Salamat S, et al. Nonhuman primate models of intrauterine cytomegalovirus infection. ILAR J 2006 ; 47 : 49–64.

[26] Cina C, Maass K, Theis M, et al. Involvement of the cytoplasmic C-terminal domain of connexin43 in neuronal migration. J Neurosci 2009 ; 29 : 2009–21.

[27] Odeberg J, Wolmer N, Falci S, et al. Human cytomegalovirus inhibits neuronal differentiation and induces apoptosis in human neural precursor cells. J Virol 2006 ; 80 : 8929–39.

[28] Kawasaki H, Tsutsui Y. Brain slice culture for analysis of developmental brain disorders with special reference to congenital cytomegalovirus infection. Congenit Anom (Kyoto) 2003 ; 43 : 105–13.

[29] Tomas-Vila M, Garcia-Tamarit P, Garcia-Colino A, et al. Schizencephaly associated with porencephaly in a girl with congenital cytomegalovirus infection. Rev Neurol 2000 ; 31 : 952–5.

[30] Shinmura Y, Kosugi I, Kaneta M, Tsutsui Y. Migration of virus-infected neuronal cells in cerebral slice

RÉFÉRENCES

cultures of developing mouse brains after in vitro infection with murine cytomegalovirus. Acta Neuropathol 1999 ; 98 : 590–6.

[31] Shinmura Y, Kosugi I, Aiba-Masago S, et al. Disordered migration and loss of virus-infected neuronal cells in developing mouse brains infected with murine cytomegalovirus. Acta Neuropathol 1997 ; 93 : 551–7.

[32] Tominaga I, Kaihou M, Kimura T, et al. Cytomegalovirus fetal infection. Porencephaly with polymicrogyria in a 15-year-old boy. Rev Neurol (Paris) 1996 ; 152 : 479–82.

[33] Di Nardo W, Cattani P, Lopizzo T, et al. Multiple viral genome search in endolabyrinthic fluids of profoundly deaf patients : possible cytomegalovirus intracochlear reactivation. Audiol Neurootol 2009 ; 14 : 290–5.

[34] Li L, Kosugi I, Han GP, et al. Induction of cytomegalovirus-infected labyrinthitis in newborn mice by lipopolysaccharide : a model for hearing loss in congenital CMV infection. Lab Invest 2008 ; 88 : 722–30.

[35] Schraff SA, Schleiss MR, Brown DK, et al. Macrophage inflammatory proteins in cytomegalovirus-related inner ear injury. Otolaryngol Head Neck Surg 2007 ; 137 : 612–8.

[36] Strauss M. Human cytomegalovirus labyrinthitis. Am J Otolaryngol 1990 ; 11 : 292–8.

[37] Woolf NK, Koehrn FJ, Harris JP, Richman DD. Congenital cytomegalovirus labyrinthitis and sensorineural hearing loss in guinea pigs. J Infect Dis 1989 ; 160 : 929–37.

[38] Barthelemy M. Cochleo-vestibular attacks of viral origin. Acta Otorhinolaryngol Belg 1985 ; 39 : 844–55.

[39] Barry JG, Blamey PJ, Fletcher J. Factors affecting the acquisition of vowel phonemes by pre-linguistically deafened cochlear implant users learning Cantonese. Clin Linguist Phon 2006 ; 20 : 761–80.

[40] Quesnel S, Benkhatar H, Couloigner V. Physiopathologie de l'atteinte auditive neurosensorielle congénitale par le CMV. Médecine Fœtale et Échographie en Gynécologie 2008 ; 76 : 6–9.

[41] Foulon I, Naessens A, Foulon W, et al. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 2008 ; 153 : 84–8.

[42] Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. J Pediatr 2006 ; 148 : 332–6.

[43] Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, et al. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. BJOG 2008 ; 115 : 823–9.

[44] Enders G, Bader U, Lindemann L, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. Prenat Diagn 2001 ; 21 : 362–77.

[45] Revello MG, Zavattoni M, Sarasini A, et al. Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection : prognostic implications for pregnancy. J Infect Dis 1998 ; 177 : 1170–5.

[46] Picone O, Costa JM, Chaix ML, et al. Human cytomegalovirus UL144 gene polymorphisms in congenital infections. J Clin Microbiol 2005 ; 43 : 25–9.

[47] ANAES. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. 2004.

[48] Barbi M, Binda S, Primache V, et al. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of viral DNA in dried blood spots. Clin Diagn Virol 1996 ; 6 : 27–32.

[49] Vauloup-Fellous C, Ducroux A, Couloigner V, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in dried blood spots : retrospective study of CMV congenital infection. J Clin Microbiol 2007 ; 45 : 3804–6.

[50] Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. Pediatr Infect Dis J 2003 ; 22 : 39–42.

[51] Revello MG, Sarasini A, Zavattoni M, et al. Improved prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection by a modified nested polymerase chain reaction. J Med Virol 1998 ; 56 : 99–103.

[52] Ducroux A, Cherid S, Benachi A, et al. Evaluation of new commercial real-time PCR quantification assay for prenatal diagnosis of cytomegalovirus congenital infection. J Clin Microbiol 2008 ; 46 : 2078–80.

[53] Ahlfors K, Forsgren M, Ivarsson SA, et al. Congenital cytomegalovirus infection : on the relation between type and time of maternal infection and infant's symptoms. Scand J Infect Dis 1983 ; 15 : 129–38.

[54] Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med 1992 ; 326 : 663–7.

[55] Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198 (380) : e1–7.

[56] Arav-Boger R, Battaglia CA, Lazzarotto T, et al. Cytomegalovirus (CMV)-encoded UL144 (truncated tumor necrosis factor receptor) and outcome of congenital CMV infection. J Infect Dis 2006 ; 194 : 464–73.

[57] Alarcon A, Garcia-Alix A, Cabanas F, et al. Beta2-microglobulin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with neuroimaging findings in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Eur J Pediatr 2006 ; 165 : 636–45.

RÉFÉRENCES

[58] Adler SP. Cytomegalovirus transmission among children in day care, their mothers and caretakers. Pediatr Infect Dis J 1988 ; 7 : 279–85.

[59] Lasry S, Deny P, Asselot C, et al. Interstrain variations in the cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B gene sequence among CMV-infected children attending six day care centers. J Infect Dis 1996 ; 174 : 606–9.

[60] Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. J Pediatr 2004 ; 145 : 485–91.

[61] Arvin AM, Fast P, Myers M, et al. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease : report from the National Vaccine Advisory Committee. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 233–9.

[62] Heineman TC, Schleiss M, Bernstein DI, et al. A phase 1 study of 4 live, recombinant human cytomegalovirus Towne/Toledo chimeric vaccines. J Infect Dis 2006 ; 193 : 1350–60.

[63] Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. Semin Pediatr Infect Dis 2005 ; 16 : 50–9.

[64] Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. Semin Perinatol 2007 ; 31 : 10–8.

[65] Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1350–62.

[66] Nigro G, Torre RL, Pentimalli H, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. Prenat Diagn 2008 ; 28 : 512–7.

[67] Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. BJOG 2007 ; 114 : 1113–21.

[68] Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 1997 ; 175 : 1080–6.

[69] Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized, controlled trial. J Pediatr 2003 ; 143 : 16–25.

[70] Smets K, De Coen K, Dhooge I, et al. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy. Eur J Pediatr 2006 ; 165 : 885–90.

[71] Picone O, Simon I, Benachi A, et al. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. Prenat Diagn 2008 ; 28 : 753–8.

CHAPITRE

32

Parvovirus B19 et grossesse

G. Benoist, J. Dina, M. Herlicoviez

Le parvovirus B19 fut découvert de façon fortuite en 1975 lors de la recherche systématique de l'AgHBs dans des sérums de donneurs de sang. Le nom de B19 fait référence au numéro de la poche de sang dans laquelle le virus fut découvert. Ce n'est qu'en 1984 que sa responsabilité dans la survenue de l'anasarque fœtoplacentaire a été prouvée.

Le parvovirus B19 appartient à la famille des *Parvoviridae*, sous-famille des *Parvovirinae*, genre *Erythrovirus* (dont il est le seul membre). Il s'agit d'un virus nu mesurant 20 nm, comportant une capside icosaédrique porteuse de deux protéines, VP1 et VP2 (protéine très largement majoritaire), et dont le génome est de type ADN monocaténaire linéaire comportant 5 594 nucléotides de polarité positive ou négative. Ses extrémités forment chacune une épingle à cheveux par autohybridation sur 364 nucléotides au niveau de séquences répétées inversées. Ces structures terminales sont nécessaires à la réplication virale. La variabilité nucléotidique du parvovirus est faible (< 1 %). Une souche variant V9 a cependant été décrite et présente 14 % de variabilité par rapport aux souches habituelles.

Le tropisme du parovirus B19 est restreint aux seuls précurseurs érythroïdes. La pénétration dans la cellule s'effectue par l'intermédiaire de l'antigène P de groupe sanguin (ou globoside). L'antigène P est exprimé par les érythrocytes et leurs précurseurs médullaires. Les patients qui en sont naturellement dépourvus (phénotype p) sont naturellement résistants à l'infection. L'ADN est ensuite transporté dans le noyau où ont lieu la décapsidation et la réplication virale au moyen d'une ARN polymérase cellulaire qui assure la transcription des protéines virales.

Après pénétration par voie respiratoire, le virus se multiplie au niveau du rhinopharynx, puis s'ensuit une virémie avec un syndrome fébrile non spécifique 8 jours après la primo-infection. Les IgM sont alors présentes et un couple antigène-anticorps se forme et est à l'origine de l'éruption cutanée qui apparaît 3 semaines après l'infection. Dès lors, le patient n'est plus contagieux car le virus n'est plus présent dans le rhinopharynx. L'infection a une symptomatologie variable selon les terrains :

- chez certains enfants, elle va entraîner la cinquième maladie, ou mégalérythème épidémique, associant fièvre modérée puis, 18 jours après le contage, un rash maculopapuleux et légèrement œdémateux commençant par le visage au niveau des joues puis gagnant le cou, le thorax et les extrémités. Son évolution est toujours bénigne. Des arthralgies sont présentes dans 10 % des cas ;
- chez les patients porteurs d'une maladie génétique atteignant les globules rouges de type anémie hémolytique constitutionnelle (thalassémie, drépanocytose, sphérocytose, déficit en pyruvate kinase ou en G-6-PD, etc.), l'infection se manifeste par une crise érythroblastopénique avec anémie profonde et brutale. Ses manifestations cliniques sont un rash cutané, des signes digestifs et respiratoires ;
- chez l'immunodéprimé, l'infection peut devenir chronique par absence de contrôle de l'infection par l'immunité humorale contre VP1. Les autres lignées sanguines peuvent être touchées, entraînant ainsi une thrombopénie associée, voire une pancytopénie ;
- chez l'adulte bien portant, l'éruption peut être atypique de type morbilliforme, purpurique ou rubéolique. L'infection peut également se compliquer d'arthrite au décours de l'éruption dans environ 15 à 30 % des cas. Les femmes jeunes sont principalement concernées. Il s'agit d'une atteinte articulaire bilatérale et symétrique de début rapide et intense, de type inflammatoire, atteignant petites puis grosses articulations. Comme pour l'éruption cutanée, cette atteinte est de type immun liée à la formation de complexes immuns antigène-anticorps. Un facteur rhumatoïde peut être détecté dans le sang. L'évolution est bénigne. D'autres manifestations peuvent également exister, notamment hématologiques (thrombopénies, neutropénies, pancytopénies) et cardiaques (myocardites) ;
- enfin, chez la femme enceinte, une transmission virale verticale transplacentaire hématogène [1] lors de la virémie. Le virus atteint les précurseurs érythroïdes fœtaux. L'infection par le parvovirus peut entraîner chez le fœtus un tableau d'anasarque et/ou d'atteinte cardiaque. Les particularités de l'infection par le parvovirus B19 vont être développées dans ce chapitre.

Épidémiologie

L'infection à parvovirus B19 est commune entre 4 et 11 ans. La séroprévalence augmente avec l'âge. Elle est inférieure à 10 % entre 1 et 5 ans et serait de 40 à 70 % entre 20 et 30 ans selon les pays [2]. De ce fait, on considère que 50 % des femmes en âge de procréer sont susceptibles de faire une primo-infection en cours de grossesse. Ce risque semble augmenté en cas d'activité au contact de collectivités d'enfants ou en cas d'enfants en bas âge à domicile (de 6 à 7 ans surtout) [3, 4]. Le risque de contamination pour une personne non immunisée en cas d'exposition à un membre infecté dans une même famille est de 50 %, et de 20 à 30 % en cas d'exposition au

sein d'une collectivité d'enfants [2, 5–7]. Cependant, dans 77 % des cas, l'origine du contage est inconnue.

L'infection à parvovirus survient sur un mode endémo-épidémique. Les phases épidémiques se déroulent surtout au printemps dans les collectivités d'enfants. On constate des cycles viraux d'environ 4 ans avec 2 années de faible incidence (période endémique) suivies de 2 années de forte incidence (période épidémique). Le risque de primo-infection maternelle est estimé entre 1 à 13 % selon qu'il s'agit d'une période d'épidémie ou d'endémie [2].

Le virus se propage par voie respiratoire, mais des cas de contamination par transfusion, tatouage ou toxicomanie ont été décrits.

Infection maternelle

Clinique

On estime en France que la moitié des femmes en âge de procréer sont immunisées contre le parvovirus. Deux pour cent d'entre elles feront une primo-infection en cours de grossesse en dehors des périodes d'endémie [3, 8] et 10 % en période d'épidémie [9]. Cliniquement, l'infection de la femme enceinte ne se différencie pas de celle de l'adulte bien portant décrite plus haut. Le rash est présent dans 40 % des cas, la fièvre dans 20 % des cas [3]. On notera la fréquence plus élevée de l'atteinte articulaire chez la femme jeune. L'infection maternelle reste asymptomatique dans environ un tiers des cas.

Diagnostic biologique de l'infection à parvovirus B19

Méthodes de détection directe

Le parvovirus est de culture difficile sur cellules primaires érythroïdes et cette technique est réservée à des laboratoires spécialisés.

La recherche du génome viral par *polymerase chain reaction* (PCR) peut cependant être effectuée dans le sang et différents tissus.

Méthodes de détection indirecte

Chez les sujets immunocompétents, le diagnostic biologique de l'infection maternelle à parvovirus repose sur la détection des anticorps spécifiques du parvovirus. La présence d'IgM spécifiques seules témoigne d'une infection récente. En effet, celles-ci apparaissent 3 à 4 jours après le début de la symptomatologie et persistent 2 à 3 mois. Leur recherche s'effectue par immunocapture avec des anticorps monoclonaux.

Des IgG seules témoignent d'une infection ancienne. Ils apparaissent dans les 7 jours suivant les premiers signes cliniques et persistent probablement à vie. Leur présence témoigne d'une infection ancienne, alors que la présence d'IgM correspond à une primo-infection. Cependant, lors de l'apparition d'une anasarque (en moyenne 6 semaines après la primo-infection maternelle), les IgM peuvent avoir disparu du sang maternel (20 % des cas) ; de ce fait, la recherche du génome viral par PCR dans le liquide amniotique ou le sang fœtal est nécessaire. La recherche d'IgG sur un sérum de début de grossesse peut permettre également de mettre en évidence une séroconversion. On notera également la possibilité de faux positifs dans la détection des IgM liées à des infections croisées avec les IgM du cytomégalovirus. La recherche d'ADN dans le sang maternel peut quelquefois apporter une aide au diagnostic car la PCR est positive dans le 1er mois qui suit la primo-infection ; l'ADN décroît par la suite progressivement.

Chez les sujets immunodéprimés, la sérologie est souvent peu contributive et la recherche du génome par biologie moléculaire est nécessaire.

Retentissement fœtal

Il existe plusieurs types d'atteinte fœtale : anémie fœtale, anasarque fœtoplacentaire, mort fœtale *in utero* ou avortement spontané du 1er trimestre ; cependant, l'infection fœtale peut être totalement asymptomatique.

Le risque de transmission maternofœtale est globalement de 30 % [8]. Il varie avec le terme de la grossesse de 0 % en période périconceptionnelle, 14 % en fin de 1er trimestre, 50 % à la fin du 2e trimestre, et plus de 60 % en fin de grossesse.

Il faut dissocier le risque de transmission maternofœtale du risque de perte fœtale qui ne semblerait être majeur que dans les infections de la première moitié de la grossesse. Le groupe de travail anglais sur la 5e maladie a étudié en 1990 de manière prospective une cohorte de patientes ayant une primo-infection prouvée en cours de grossesse [10]. La recherche de primo-infection a été effectuée du fait d'un contage ou d'une symptomatologie évocatrice. Dans cette étude, le taux de mortalité fœtale était supérieur parmi les femmes infectées avant 20 SA (28 cas sur 166 femmes avant 20 SA et 1 cas sur 17 femmes après 20 SA). Dans la même étude, le risque de perte fœtale était de 9 % et le taux de transmission verticale de 33 %.

Enders et al. [11] ont publié en 2004 les résultats d'une étude observationnelle comprenant 1 018 patientes ayant présenté une primo-infection à parvovirus en cours de grossesse. Le taux de mortalité fœtale globale était de 6,3 % (64/1 018 fœtus). Le risque de perte fœtale avant 20 SA était de 64 sur 579 (11 %). Ce risque était maximal pour les infections maternelles survenues avant 16 SA (55 % des cas). Aucun décès n'a été constaté lorsque l'infection maternelle avait eu lieu après 20 SA. Le taux global d'anasarque était de 3,9 % (40/1 018) mais seul un cas a été observé lorsque l'infection maternelle était survenue après 32 SA. Le risque d'anasarque était maximal lorsque l'infection maternelle avait lieu entre 13 et 20 SA

(30 cas). Cependant, ces chiffres ne reflètent pas l'histoire naturelle de l'infection par le parvovirus B19 car la cohorte de patientes était construite à partir des sérologies effectuées pour suspicion clinique d'infection maternelle par le parvovirus ou du fait d'une notion de contage. Par ailleurs, les taux de mortalité ne sont pas interprétables car 20 des 40 fœtus présentant un tableau d'anasarque ont été transfusés *in utero*.

Lorsque l'infection maternelle survient au 1er trimestre, il est classiquement décrit un risque d'avortement spontané. Lorsque l'infection survient au 2e trimestre, l'évolution peut se faire vers l'anasarque (dans 3 % des cas d'infections maternelles avant 20 SA [12]) ou vers une mort fœtale *in utero* dans 10 % des cas (parfois sans passage par un stade d'anasarque [13, 14]). Si la transmission fœtale dès le 1er trimestre de la grossesse (7 à 8 SA) a été démontrée [15], seuls quelques cas d'avortements spontanés attribuables au parvovirus ont été décrits [16–20]. Nyman et al. [21] ont publié en 2002 les résultats d'une étude prospective visant à déterminer la présence du génome de parvovirus par PCR dans les produits d'avortements spontanés du 1er trimestre de la grossesse en dehors d'une période épidémique. Parmi 36 prélèvements, un seul était positif (3 %). Parmi les morts fœtales *in utero* du 2e trimestre, l'ADN B19 était présent dans 8 cas sur 64 (12 %). Dans l'étude de Tolfvenstam et al. [13] publiée en 2001, parmi 84 pertes fœtales (47 après 22 SA et 37 avant 22 SA), le génome du parvovirus a pu être détecté dans les tissus fœtaux dans 9 cas (20 %) (7 cas après 22 SA et 2 cas avant 22 SA). Dans 8 cas sur 9, le fœtus n'était pas en anasarque. Dans cette étude, l'histologie standard était prise en défaut dans 6 des 9 cas où la PCR était positive.

L'anasarque est diagnostiquée par échographie. Le fœtus peut également développer une anasarque d'origine non immune en rapport avec la transmission maternofœtale du parvovirus. Les signes échographiques de l'anasarque sont un œdème placentaire, un polyhydramnios, un œdème sous-cutané généralisé, une ascite importante et des épanchements des autres séreuses qui sont moins fréquents. L'anasarque est le reflet d'une anémie fœtale non régénérative (ce qui la distingue d'une anémie par alloimmunisation érythrocytaire) et parfois d'une défaillance myocardique associée. La responsabilité du parvovirus parmi les anasarques d'origine non immune serait de 10 à 20 % [22, 23]. Les cas décrits dans la littérature concernent majoritairement des infections maternelles survenues entre 11 et 18 SA. Il existe une période de latence de quelques semaines (3 à 12) avant l'apparition des signes échographiques. Le terme moyen de découverte d'une anasarque liée à l'infection par le parvovirus est 22 SA (exceptionnellement au 3e trimestre) [2].

L'atteinte cardiaque fœtale peut être la conséquence de l'anasarque fœtale (dilatation fonctionnelle des cavités cardiaques) ou le témoin d'une réelle myocardite [24] liée à l'infection virale. Elle se manifeste par une cardiomégalie, une hypocontractilité myocardique et une hypertrophie des parois cardiaques.

Quelques rares cas de malformations oculaires [25, 26], d'anomalies cérébrales [27] (calcifications intracérébrales, hydrocéphalies, etc.), de calcifications spléniques, d'iléus et péritonites méconiales [28] et d'hypospadias [29] ont également été décrits dans le cadre d'infections congénitales par le parvovirus. Cependant, l'association entre infection à parvovirus et malformations congénitales est difficile à étayer.

Il peut également exister une symptomatologie maternelle en rapport avec l'anasarque fœtale : le syndrome en miroir ou syndrome de Ballantyne [30]. Il s'agit d'un tableau clinique maternel non spécifique de l'atteinte par le parvovirus. En effet, une grande partie des étiologies d'anasarques fœtales a été décrite comme causes potentielles de syndrome de Ballantyne. Il s'agit d'une entité rare caractérisée par un œdème maternel, parfois associé à une hypertension, une protéinurie, une cytolyse hépatique et une hyperuricémie. Ce syndrome peut parfois mimer une pré-éclampsie ; cependant, l'hémodilution observée contraste avec l'habituelle hémoconcentration des pré-éclampsies [31].

Le traitement de l'anasarque fœtale liée au parvovirus fait appel à la transfusion *in utero* [32]. Ce traitement améliore le pronostic des anasarques liées au parvovirus avec un taux de survie qui passe de 30 % environ en l'absence de traitement à 75 % en cas de transfusion [32]. Le suivi à long terme des enfants dont la mère avait fait une primo-infection à B19 pendant la grossesse montre par ailleurs, dans deux séries comprenant 480 cas, l'absence d'excès de risque d'anomalie tardive imputable au virus chez les enfants survivants [12, 33]. Par ailleurs, il ne semble pas que l'existence de manifestations maternelles soit corrélée au pronostic de la grossesse. Il semblerait en outre exister un plus mauvais pronostic fœtal et néonatal en cas de taux élevé d'alpha-fœtoprotéines dans le sang maternel (MAFP) [34, 35]. Ce lien n'a pas pu être mis en évidence de façon formelle dans une étude allemande publiée en 1997 [36], même si une élévation du taux de MAFP a été observée dans les 35 cas d'infections par le parvovirus au cours de grossesses marquées par des complications fœtales. Le devenir des enfants ayant bénéficié d'une transfusion érythrocytaire *in utero* pour anasarque consécutive à une infection par le parvovirus est quant à lui habituellement favorable. Dembinski et al. [37] ont ainsi évalué le devenir de 20 nouveau-nés infectés *in utero* jusqu'à l'âge de 13 mois de vie et n'ont pas constaté de retard de développement neurologique. Cependant, dans cette étude, les auteurs déploraient 35 % de perdus de vue. Récemment, Nagel et al. [38] ont cependant décrit des retards de développement psychomoteur chez 5 des 16 enfants infectés *in utero* et suivis jusqu'à l'âge de 6 mois à 8 ans. Des études de plus vastes effectifs sont à ce jour nécessaires pour évaluer l'effet à long terme de la transfusion fœtale *in utero* dans cette indication.

Enfin, plusieurs observations d'anasarques fœtales à parvovirus spontanément résolutifs ont été publiées [39–41]. Il n'existe cependant aucun critère pour prédire une évolution spontanément favorable.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal de l'infection fœtale à parvovirus doit être effectué dans un laboratoire agréé. Il s'effectue par recherche du virus ou du génome viral par PCR [42–45) dans le liquide amniotique ou le sang fœtal. La cordocentèse permet aussi de confirmer l'anémie fœtale par la mesure du taux d'hémoglobine et de rechercher des signes non spécifiques d'infection (thrombopénie fœtale, augmentation des γ-GT). La recherche d'IgM fœtales dans le sang fœtal n'a qu'une sensibilité de 50 % [46]. La confirmation de l'infection congénitale peut s'effectuer par PCR sur tissus fœtaux dans un contexte de mort fœtale *in utero* ou par recherche de l'ADN viral dans le sang néonatal.

En l'absence de dépistage systématique des séroconversions maternelles, le diagnostic fait suite le plus souvent à la découverte d'une anasarque à l'échographie de façon fortuite ou après notion de contage.

Conduite à tenir

Manifestations cliniques évocatrices

Devant l'existence d'une éruption accompagnée ou non d'arthralgies ou de fièvre chez une femme enceinte, il convient de rechercher une infection par le parvovirus. Une recherche sérologique doit être rapidement réalisée afin de connaître le statut sérologique de la patiente.

1. Si la patiente est immunisée (IgG+/IgM–), il s'agit probablement d'une infection ancienne. Cependant, si le tableau est très évocateur ou qu'il existe une immunodépression, une recherche du génome viral par PCR dans le sérum maternel peut être prescrit.
2. Si la femme n'est pas immunisée (IgG–/IgM–), une seconde sérologie doit être réalisée après 3 semaines. L'apparition d'IgM est alors recherchée, ainsi que le génome viral dans le sang maternel.
   a. En cas de négativité de cette recherche, il n'y a pas eu de séroconversion, aucune surveillance supplémentaire n'est requise.
   b. En cas de positivité, une surveillance échographique est alors instaurée à la recherche de signes d'anémie fœtale (augmentation de la mesure du pic systolique lors du Doppler de l'artère cérébrale moyenne, épanchement isolé, anasarque fœtale). Si le terme est inférieur à 24 SA, on instaure un suivi au rythme d'une échographie tous les 15 jours au minimum. Ce suivi sera prolongé au moins 2 mois.

Notion de contage avant 24 SA

Il convient de s'assurer en premier lieu de la véracité du diagnostic chez le patient source et d'effectuer une sérologie chez la patiente. La suite de la prise en charge est identique à celle décrite au paragraphe précédent si la patiente est séronégative. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité des gammaglobulines polyvalentes dans cette indication.

Découverte d'une anasarque fœtoplacentaire

L'urgence consiste à classer l'anasarque dans le cadre nosologique adéquat des anémies fœtales qui sont accessibles à un traitement intra-utérin. Les autres causes d'anasarques doivent être éliminées par une échographie fœtale à la recherche de malformations, une recherche d'allo-immunisation érythrocytaire, un caryotype fœtal et une recherche virale dans le liquide amniotique. Cependant, la prise en charge d'une anasarque fœtoplacentaire est une situation d'urgence et les résultats des analyses pratiquées sur le liquide amniotique n'auront qu'un intérêt rétrospectif. Une recherche de signes indirects d'anémie fœtale doit être réalisée par mesure Doppler de la vitesse systolique dans les artères cérébrales moyennes fœtales (accélération du flux systolique). Le diagnostic d'anémie fœtale peut en effet être effectué avec fiabilité par la réalisation d'un Doppler de l'artère cérébrale moyenne en mesurant le pic systolique (MCA-PSV ou *middle cerebral artery-peak systolic velocity*) [47, 48]. Delle Chiaie et al. [49] ont étudié 25 fœtus infectés par le parvovirus en anasarque et ont mesuré le MCA-PSV. Avec le seuil de 1,29 MoM classiquement décrit comme corrélé à une anémie fœtale possible (< 5^{e} percentile du taux d'hémoglobine pour le terme), la sensibilité de la mesure du MCA-PSV était de 100 %, ainsi que pour la spécificité. Ces chiffres sont supérieurs à ceux observés dans le cadre des allo-immunisations érythrocytaires pour lesquels un seuil supérieur est nécessaire. Cette évaluation indirecte du taux d'hémoglobine fœtale permet d'orienter vers une ponction de sang fœtal dite « armée » (c'est-à-dire dans des conditions permettant la réalisation d'une exsanguino-transfusion). La discussion d'un tel geste tiendra compte du taux d'hémoglobine estimé, du terme et de la présence ou non d'une atteinte cardiaque concomitante.

Sur le plan sérologique, l'absence d'IgM dans le sang maternel ne doit pas faire réfuter le diagnostic d'infection fœtale du fait du délai de latence entre primo-infection maternelle et apparition des signes échographiques. Durant ce délai, les IgM peuvent avoir disparu. Là encore la détection du génome viral dans le sang maternel peut aider.

RÉFÉRENCES

[1] Brown KE, Green SW, Antunez de Mayolo J, et al. Congenital anaemia after transplacental B19 parvovirus infection. Lancet 1994 ; 343 : 895–6.

[2] European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.11. Paediatrics (specific problems). Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 (Suppl. 4) : 55–8.

[3] Harger JH, Adler SP, Koch WC, Harger GF. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19 : risks and symptoms. Obstet Gynecol 1998 ; 91 : 413–20.

[4] Jensen IP, Thorsen P, Jeune B, et al. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3,596 pregnant women : a study of sociodemographic and medical risk factors. BJOG 2000 ; 107 : 637–43.

[5] Bell LM, Naides SJ, Stoffman P, et al. Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. N Engl J Med 1989 ; 321 : 485–91.

[6] Cartter ML, Farley TA, Rosengren S, et al. Occupational risk factors for infection with parvovirus B19 among pregnant women. J Infect Dis 1991 ; 163 : 282–5.

[7] Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. JAMA 1990 ; 263 : 2061–5.

[8] Gratacos E, Torres PJ, Vidal J, et al. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. J Infect Dis 1995 ; 171 : 1360–3.

[9] Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. JAMA 1999 ; 281 : 1099–105.

[10] Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. BMJ 1990 ; 300 : 1166–70.

[11] Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy : prospective evaluation of 1018 cases. Prenat Diagn 2004 ; 24 : 513–8.

[12] Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 174–8.

[13] Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, et al. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. Lancet 2001 ; 357 : 1494–7.

[14] Nyman M, Skjoldebrand-Sparre L, Broliden K. Nonhydropic intrauterine fetal death more than 5 months after primary parvovirus B19 infection. J Perinat Med 2005 ; 33 : 176–8.

[15] Koch WC, Harger JH, Barnstein B, Adler SP. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. Pediatr Infect Dis J 1998 ; 17 : 489–94.

[16] Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. Prenat Diagn 1996 ; 16 : 342–4.

[17] Brandenburg H, Los FJ, Cohen-Overbeek TE. A case of early intrauterine parvovirus B19 infection. Prenat Diagn 1996 ; 16 : 75–7.

[18] de Krijger RR, van Elsacker-Niele AM, Mulder-Stapel A, et al. Detection of parvovirus B19 infection in first and second trimester fetal loss. Pediatr Pathol Lab Med 1998 ; 18 : 23–34.

[19] Rogers BB, Singer DB, Mak SK, et al. Detection of human parvovirus B19 in early spontaneous abortuses using serology, histology, electron microscopy, in situ hybridization, and the polymerase chain reaction. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 402–8.

[20] Sifakis S, Ergazaki M, Sourvinos G, et al. Evaluation of Parvo B19, CMV and HPV viruses in human aborted material using the polymerase chain reaction technique. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 ; 76 : 169–73.

[21] Nyman M, Tolfvenstam T, Petersson K, et al. Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss. Obstet Gynecol 2002 ; 99 (5 Pt 1) : 795–8.

[22] Stiver v. Parker. Fed Report 1992 ; 975 : 261–75.

[23] Rogers BB, Over CE. Parvovirus B19 in fetal hydrops. Hum Pathol 1999 ; 30 : 247.

[24] von Kaisenberg CS, Bender G, Scheewe J, et al. A case of fetal parvovirus B19 myocarditis, terminal cardiac heart failure, and perinatal heart transplantation. Fetal Diagn Ther 2001 ; 16 : 427–32.

[25] Hartwig NG, Vermeij-Keers C, Van Elsacker-Niele AM, Fleuren GJ. Embryonic malformations in a case of intrauterine parvovirus B19 infection. Teratology 1989 ; 39 : 295–302.

[26] Hartwig NG, Vermeij-Keers C, Versteeg J. The anterior eye segment in virus induced primary congenital aphakia. Acta Morphol Neerl Scand 1988 ; 26 : 283–92.

[27] Katz VL, McCoy MC, Kuller JA, Hansen WF. An association between fetal parvovirus B19 infection and fetal anomalies : a report of two cases. Am J Perinatol 1996 ; 13 : 43–5.

[28] Bloom MC, Rolland M, Bernard JD, et al. Maternofetal infection by parvovirus associated with antenatal meconium peritonitis. Arch Fr Pediatr 1990 ; 47 : 437–9.

[29] Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops : a survey of members of the

RÉFÉRENCES

Society of Perinatal Obstetricians. Am J Obstet Gynecol 1998; 179 : 985–8.

[30] Brochot C, Collinet P, Provost N, Subtil D. Mirror syndrome due to parvovirus B19 hydrops complicated by severe maternal pulmonary effusion. Prenat Diagn 2006; 26 : 179–80.

[31] Carbillon L, Oury JF, Guerin JM, et al. Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. Obstet Gynecol Surv 1997; 52 : 310–4.

[32] Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. Lancet 1995; 346 : 1335–7.

[33] Rodis JF, Rodner C, Hansen AA, et al. Long-term outcome of children following maternal human parvovirus B19 infection. Obstet Gynecol 1998; 91 : 125–8.

[34] Carrington D, Gilmore DH, Whittle MJ, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein – a marker of fetal aplastic crisis during intrauterine human parvovirus infection. Lancet 1987; 1 : 433–5.

[35] Anand A, Gray ES, Brown T, et al. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. N Engl J Med 1987; 316 : 183–6.

[36] Komischke K, Searle K, Enders G. Maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in pregnant women with acute parvovirus B19 infection with and without fetal complications. Prenat Diagn 1997; 17 : 1039–46.

[37] Dembinski J, Eis-Hubinger AM, Maar J, et al. Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection. Arch Dis Child 2003; 88 : 219–21.

[38] Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, et al. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. Obstet Gynecol 2007; 109 : 42–7.

[39] Pryde PG, Nugent CE, Pridjian G, et al. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis secondary to human parvovirus B19 infection. Obstet Gynecol 1992; 79 (5 Pt 2) : 859–61.

[40] Sheikh AU, Ernest JM, O'Shea M. Long-term outcome in fetal hydrops from parvovirus B19 infection. Am J Obstet Gynecol 1992; 167 : 337–41.

[41] Bhal PS, Davies NJ, Westmoreland D, Jones A. Spontaneous resolution of non-immune hydrops fetalis secondary to transplacental parvovirus B19 infection. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7 : 55–7.

[42] Yamakawa Y, Oka H, Hori S, et al. Detection of human parvovirus B19 DNA by nested polymerase chain reaction. Obstet Gynecol 1995; 86 : 126–9.

[43] Wenstrom KD, Andrews WW, Bowles NE, et al. Intrauterine viral infection at the time of second trimester genetic amniocentesis. Obstet Gynecol 1998; 92 : 420–4.

[44] Wattre P, Thirion V, Bellagra N, et al. PCR value in the diagnosis of feto-placental human parvovirus B19 hydrops fetalis : apropos of 10 cases. Ann Biol Clin (Paris) 1997; 55 : 327–31.

[45] Van den Veyver IB, Ni J, Bowles N, et al. Detection of intrauterine viral infection using the polymerase chain reaction. Mol Genet Metab 1998; 63 : 85–95.

[46] Zerbini M, Musiani M, Gentilomi G, et al. Comparative evaluation of virological and serological methods in prenatal diagnosis of parvovirus B19 fetal hydrops. J Clin Microbiol 1996; 34 : 603–8.

[47] Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity : technique and variability. J Ultrasound Med 2005; 24 : 425–30.

[48] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, 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 : 9–14.

[49] Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18 : 232–6.

CHAPITRE

33

Varicelle et grossesse

G. Benoist, S. Gouarin, M. Herlicoviez

La varicelle est le nom donné à la primo-infection par le virus varicelle-zona (VZV). Il appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae*, genre *Varicellovirus*. Le VZV comporte une capside icosaédrique, un tégument protéique et une enveloppe externe. Son génome est composé d'ADN bicaténaire généralement linéaire. Il s'agit d'un virus strictement humain. La primo-infection établit une infection définitive latente dans les ganglions sensitifs. Le zona, réactivation virale endogène, se rencontre principalement chez le sujet âgé ou immunodéprimé. La varicelle pergravidique a pour particularités des risques de complications maternelles et des risques d'infection fœtale et néonatale.

Épidémiologie

La varicelle est une maladie quasi obligatoire de l'enfance. De ce fait, seules 5 % des femmes en âge de procréer sont séronégatives. Cette séroprévalence varie selon les pays mais excède 90 % dans la plupart des pays occidentaux [1, 2].

La varicelle est une maladie extrêmement contagieuse. La transmission virale est interhumaine, d'une part à partir des vésicules cutanées de varicelle ou de zona, et d'autre part par inhalation de gouttelettes respiratoires projetées par le sujet atteint de varicelle dans les 2 jours précédant l'éruption. Les manifestations cliniques apparaissent en moyenne 14 jours après le contage.

Dans un même foyer, le taux d'attaque est d'environ 70 % pour les personnes en contact avec le malade atteint de varicelle, et de l'ordre de 20 % pour le zona. Les épidémies ont lieu surtout en automne et au printemps. La fréquence estimée des réactivations de type zona est de 2,16/1 000 par an entre 15 et 45 ans, avec une augmentation progressive en fonction de l'âge.

La transmission maternofœtale est possible à travers le placenta durant toute la grossesse, mais le taux de transmission verticale varie selon le terme. Le risque pour le fœtus est de développer un syndrome de varicelle congénitale. Ce risque existe jusqu'à 24 SA et devient quasi nul au-delà de ce terme. Les risques liés à la varicelle maternelle à proximité du terme sont différents, l'enjeu étant celui d'une transmission périnatale du virus avec les risques de varicelle néonatale.

L'incidence de la varicelle pergravidique est de l'ordre de 0,7 pour 1 000 grossesses [3] dans les pays occidentaux, ce qui correspond en France à environ 500 cas par an.

L'incidence du zona en cours de grossesse est estimée à 1,5/10 000 [4]. Il est classiquement reconnu que le zona maternel n'expose pas le fœtus aux pathologies malformatives, même si quelques associations ont été rapportées [5].

Dans la physiopathologie de l'infection à VZV, il existe une première virémie environ 6 jours après le contage. Le virus poursuit ensuite sa réplication dans les tissus avant qu'une deuxième virémie ne survienne [6]. L'infection fœtale peut résulter de l'une ou l'autre des deux virémies. Lors des phases de zona, il n'existe pas de virémie à l'exception des sujets immunodéprimés. La réponse immunitaire avec synthèse d'anticorps spécifiques (IgG et IgM) apparaît entre 2 et 5 jours après le début de l'éruption, avec un pic atteint en 2 à 3 semaines [7]. Une immunité passive peut protéger le fœtus, par transfert transplacentaire d'IgG.

Diagnostic chez la mère

Diagnostic clinique

La présentation clinique de la varicelle chez la femme enceinte est similaire à celle de l'adulte hors grossesse. L'incubation dure 14 jours (extrêmes : 10-21). Des formes pauci-symptomatiques peuvent exister, même si elles sont exceptionnelles à l'âge adulte. Une phase d'invasion brève associe fébricule, signes généraux et parfois douleurs abdominales. L'éruption apparaît ensuite au niveau du tronc, s'étendant rapidement à tout le corps, y compris les paumes, les plantes, le cuir chevelu et les muqueuses. La lésion élémentaire est une macule érythémateuse, surmontée d'une vésicule à contenu clair en « goutte de rosée », qui se trouble ensuite, formant une croûte. Plusieurs poussées se succèdent entraînant des lésions d'âge différent. Un prurit intense peut causer des lésions de grattage.

La varicelle de l'adulte est souvent plus sévère et expose davantage au risque de pneumopathie varicelleuse de mortalité non négligeable. Sa fréquence chez l'adulte sain est de l'ordre de 13 à 16 % avec seulement 2 % de forme avec traduction clinique [8–10]. Harris et Rhoades [11] en 1965 rapportaient ainsi une mortalité de 40 % parmi 17 femmes enceintes atteintes de varicelle contre 17 % dans une population de 156 cas. Les méthodes de réanimation respiratoire ayant considérablement progressé depuis cette époque, les taux de mortalité rapportés ultérieurement semblent nettement plus faible (2 % pour Paryani et Arvin en 1986 [12], 3 % pour Stagno et Whitley [13], 11 % pour Esmonde et al. en 1989 [10]). Pierre et al. [14] en 1986 ont repris l'ensemble des publications concernant la mortalité de la pneumopathie varicelleuse en cours de grossesse et ont constaté un taux de mortalité

proche 20 %. Dans l'étude d'Esmonde et al. [10], la mortalité liée à la pneumopathie varicelleuse chez la femme enceinte n'était pas différente de celle observée en dehors de la grossesse. En plus de la surmortalité liée à la pneumopathie varicelleuse, la fréquence de cette complication chez la femme enceinte est également débattue. On estime cependant que ce risque serait un peu augmenté, supérieur à 16 %, particulièrement au 3e trimestre de la grossesse. La survenue préférentielle au 3e trimestre pourrait être liée à la baisse relative de l'immunité cellulaire à cette période de la grossesse. Parmi les facteurs de risque de cette complication figure le tabagisme qui augmenterait d'un facteur 15 le risque de survenue de pneumopathie varicelleuse chez l'adulte sain [15]. Classiquement, la pneumopathie apparaît dans la semaine (2 à 5 jours) qui suit le début de l'éruption, allant d'une atteinte radiologique isolée à une symptomatologie respiratoire allant jusqu'à une détresse respiratoire aiguë. Toutefois, plus de 75 % des pneumopathies varicelleuses sont asymptomatiques. La réalisation systématique d'une radiographie pulmonaire en cas de varicelle chez la femme enceinte a été discutée par certains auteurs [14].

Lorsqu'elle est symptomatique, la pneumopathie varicelleuse peut se manifester par une toux sèche, une dyspnée, une hémoptysie ou une douleur thoracique. L'auscultation pulmonaire objective la présence de râles crépitants bilatéraux et/ou des signes d'épanchement pleural [16]. Il s'agit d'une atteinte interstitielle prédominante liée à un œdème et un infiltrat de cellules inflammatoires, associée à une desquamation épithéliale des voies respiratoires.

L'aspect radiologique comprend des infiltrats nodulaires et réticulonodulaires à distribution péribronchique.

L'évolution simple est une guérison en 7 à 10 jours. Des calcifications séquellaires peuvent exister.

Diagnostic biologique de la varicelle maternelle

La varicelle dans sa forme clinique classique ne nécessite pas de confirmation biologique du diagnostic. En cas de doute, une PCR-VZV sur produit de grattage d'une vésicule peut être effectuée. La sérologie maternelle associant la détection d'IgG et IgM spécifiques peut également être utile pour apporter la preuve formelle de l'infection.

L'exposition d'une femme enceinte au VZV impose de déterminer en urgence son statut immunitaire.

Retentissement fœtal et néonatal

Fausses couches spontanées et morts fœtales *in utero*

Elles sont classiquement décrites en association avec la varicelle maternelle (3 % pour Enders et al. [17], 7 % pour Balducci et al. [3]). Cependant dans une étude prospective comprenant 106 femmes enceintes ayant présenté une varicelle en cours de grossesse, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative du taux de fausse couche (5,6 %) par rapport à une population témoin [18].

Accouchement prématuré

Pour Pasturszak et al. [18], le taux d'accouchement prématuré est de 14,3 % (parmi 106 femmes enceintes ayant présenté une varicelle pergravidique), ce qui était statistiquement supérieur au taux constaté dans une population témoin (5,6 %). Pour Smego et Asperilla [19], cette augmentation concernerait surtout les formes compliquées d'une pneumopathie varicelleuse. Les taux d'accouchement prématuré rapportés dans plusieurs études de petits effectifs étaient compris entre 10 et 14 % [3, 12].

Varicelle congénitale

Lorsque la femme enceinte présente une varicelle durant la première moitié de la grossesse, le fœtus est exposé au risque de syndrome de varicelle congénitale.

Ce syndrome a été décrit par Laforêt et al. en 1947. Les anomalies fœtales s'intégrant dans ce syndrome sont rapportées dans le tableau 33.1. Alkalay et al. [20] ont proposé en 1987 de définir le syndrome de varicelle congénitale devant l'association :

- d'une infection varicelleuse pergravidique maternelle ;
- de lésions cutanées congénitales distribuées en dermatome ;
- de la preuve immunologique de l'origine varicelleuse des lésions par la persistance des IgG ou la présence d'IgM ou l'apparition d'un zona postnatal.

En italique, sont indiqués les signes pouvant être visualisés par échographie anténatale.

Le risque de varicelle congénitale est lié au terme de l'infection maternelle. Enders et al. [17], dans une vaste étude prospective de 1 739 cas de varicelle pergravidique, ont montré que le risque est le plus élevé entre 13 et 20 SA. Les auteurs montrent ainsi que, lors d'une varicelle maternelle survenant entre 0 et 36 SA, au moins 7 % des fœtus sont contaminés, 1,2 % des fœtus dont les mères sont infectées avant 20 SA font un syndrome de varicelle congénitale et 0,8 % font un zona dans la première année de vie.

Il convient par ailleurs de différencier contamination fœtale et risque malformatif fœtal (notion assez habituelle en pathologie infectieuse fœtale). En effet, Mouly et al. [31] ont estimé à 8,4 % le taux de contamination fœtale (évaluée par PCR dans le liquide amniotique) lors des infections maternelles survenant entre 0 et 24 SA. Cependant, dans cette série, le risque de varicelle congénitale n'était que de 2,8 %. Le risque de zona dans la première année de vie était, dans cette étude, de 3,8 %.

L'immense majorité des cas de varicelle congénitale décrits dans la littérature concerne donc des varicelles maternelles survenues avant 24 SA.

TABLEAU 33-1

Lésions observées en anténatal et en postnatal en cas de fœtopathies varicelleuses.

Lésions observées		*Fréquence**
Cutanées [21, 22]	Cicatrices, atrophies, défects, bulles nécrotico-hémorragiques, distribution unilatérale en dermatome	100 %**
Neurologiques [23–28]	*Microcéphalie*, *hydrocéphalie*, atrophie corticale et cérébelleuse, *paralysie des membres*, atteinte des nerfs crâniens, nystagmus, troubles sphinctériens, syndrome de Claude-Bernard-Horner, anisocorie, *calcifications*	77 %
Ophtalmologiques [29, 30]	*Microphtalmie*, cataracte, choriorétinite, opacités cornéennes	68 %
Musculo-squelettiques [22]	Hypotrophies et hypoplasies musculaires, *hypoplasies des membres*, des clavicules, des mandibules ou d'un hémithorax, *malpositions des extrémités*, retard de développement osseux radiologique	68 %
Viscérales	Sténoses duodénales, *dilatations digestives*, atrésie du sigmoïde, *calcifications hépatiques, spléniques, myocardiaques*	23 %
Génito-urinaires	*Hydronéphroses*, reflux vésico-urétéraux	23 %
Autres	*Retard de croissance, hydramnios, anasarque, diminution des mouvements actifs*	

* Selon Alkalay et al. [20].
** Plusieurs cas de varicelle congénitale sans lésions cutanées ont été publiés depuis l'article d'Alkalay et al.

Zona de la petite enfance

Il s'agit d'une éruption typique du zona survenant durant les premières années de vie. Il n'existe pas de signe systémique. Elle est attribuée à une varicelle pergravidique survenue entre le 3e et le 7e mois de la grossesse [32–35].

Varicelle néonatale

Le nouveau-né est exposé au risque de varicelle néonatale survenant dans les 10 premiers jours de vie en cas de varicelle maternelle dans les 3 semaines précédant l'accouchement. Le risque de transmission au nouveau-né est dans ce cas de 25 à 50 %. Cette transmission est hématogène transplacentaire, à l'occasion d'une des virémies maternelles. La mère commence à transmettre au fœtus des IgG protecteurs 5 à 6 jours après l'éruption, la protection maximale étant atteinte en 3 semaines. Le risque néonatal est fonction du délai entre l'éruption maternelle et la naissance [36, 37].

Si l'éruption a lieu entre 3 semaines et 5 jours avant l'accouchement, le fœtus a pu être contaminé au moment de la virémie, mais il aura bénéficié de la transmission d'anticorps maternels protecteurs, ce qui lui conférera une immunité partielle. Dans l'étude de Meyers [38], à propos de 36 cas de varicelle périnatale, aucun décès n'a été constaté parmi les 23 cas pour lesquels l'éruption maternelle datait de plus de 5 jours. Si l'éruption a lieu dans les 5 jours précédant l'accouchement, la production d'IgG a été insuffisante, il n'y a pas eu de passage d'IgG de la mère au fœtus, celui-ci n'est donc pas protégé, le risque est maximal. Si l'éruption a lieu entre l'accouchement et les 2 premiers jours du post-partum, le fœtus peut être contaminé à l'occasion de la seconde virémie qui précède de peu le début de l'éruption. Là encore, les IgG n'ont pu être produits et le nouveau-né n'a aucune protection. Dans l'étude de Meyers sus-citée, le taux de mortalité était de 31 % dans les 13 cas pour lesquels l'éruption maternelle datait de moins de 4 jours avant l'accouchement.

Si l'éruption a lieu au-delà de 2 jours après l'accouchement, le fœtus n'a pas été exposé à la seconde virémie maternelle.

Le risque est donc maximal lorsque la mère présente une éruption 5 jours avant et jusqu'à 2 jours après l'accouchement.

Le tableau clinique de l'infection néonatale est caractérisé par une éruption cutanéomuqueuse généralisée avec lésions ulcéronécrotiques, voire hémorragiques, et atteinte pluriviscérale. La mortalité est estimée de 0 à 30 % des cas selon les études et les traitements instaurés, notamment en fonction de l'usage ou non des gammaglobulines spécifiques [39].

Diagnostic prénatal

L'échographie est l'élément clé du diagnostic prénatal. La présence de signes évoquant une varicelle congénitale est de mauvais pronostic. Pretorius et al. [40] ont décrit les signes échographiques présents chez 5 fœtus atteints de varicelle congénitale parmi 37 cas d'infection maternelle pergravidique (28 cas au 1er trimestre et 9 cas au 2e trimestre), et les anomalies les plus fréquentes étaient le retard de croissance *in utero* et l'excès de liquide amniotique. Les signes théoriquement accessibles au diagnostic prénatal

échographique sont rapportés dans le tableau 33.1 [31, 41–43]. Il existe par ailleurs probablement une place pour l'IRM fœtale même si la rareté de cette pathologie empêche toute évaluation dans cette indication.

La confirmation virologique du diagnostic d'infection fœtale est obtenue par la recherche de l'ADN viral par PCR [44] sur trophoblaste [45] ou sur liquide amniotique [46]. La recherche du génome viral est nettement supérieure à la détection du virus par les techniques de culture [47]. Un délai de 4 semaines après l'éruption doit être respecté avant de réaliser une amniocentèse et l'absence de virémie maternelle (PCR sur sang total maternel) doit être vérifiée avant de pratiquer celle-ci. Une cordocentèse peut également permettre de rechercher les signes non spécifiques d'infection fœtale. La recherche d'IgM spécifiques dans le sang fœtal est très inconstante et fonction du terme (environ 25 % entre 25 et 36 SA, 5 % avant 12 SA et 10 % entre 13 et 24 SA [17]).

Conduite à tenir

L'enjeu diffère selon le terme de survenue de la varicelle maternelle. Avant 24 SA, le risque est celui de la fœtopathie varicelleuse. Près du terme, le risque est néonatal.

En cas de contage en cours de grossesse

La première étape consiste à vérifier rapidement le statut sérologique de la patiente (la varicelle durant l'enfance est parfois méconnue par les patientes). Dans la majorité des cas, la patiente est séropositive, elle est protégée et il n'y a pas de risque fœtal.

Si la patiente est séronégative, au-delà du 1er trimestre il est recommandé de débuter un traitement par aciclovir (5 × 800 mg/j pendant 8 jours, à partir du 7e jour après le contage afin de couvrir la période de la seconde virémie). L'innocuité de l'aciclovir est reconnue pendant la grossesse. On peut escompter de cette prescription une diminution du taux de varicelle grave chez la femme enceinte [48]. Concernant son intérêt dans la limitation du risque d'infection fœtale symptomatique, celui-ci n'est que théorique et n'a pas été prouvé.

Il est également possible d'administrer des immunoglobulines anti-VZV (Varitect®) dont l'injection précoce (dans les 4 jours) suivant le contage pourrait limiter l'infection maternelle [49]. Concernant leur utilité dans la prévention de l'atteinte fœtale, là encore il n'existe pas d'étude permettant de prouver leur efficacité. Cependant, dans l'étude d'Enders et al. [17], aucun des 97 enfants nés de femmes ayant eu une varicelle pergravidique n'a présenté de varicelle congénitale ou de zona dans la première année de vie après administration d'immunoglobulines durant la grossesse.

En cas de contage à proximité du terme (>37 SA), il peut être proposé de déclencher l'accouchement dans les 10 jours (afin que l'enfant naisse avant la seconde virémie).

En cas d'éruption varicelleuse en cours de grossesse

Mesures concernant la mère

- Éviction de la maternité.
- Soins locaux.
- Recherche des signes de pneumopathie. Information de la patiente quant à ces signes.
- Pas d'hospitalisation s'il s'agit d'une varicelle simple.
- Si la varicelle est compliquée, une hospitalisation s'impose en dehors du service de maternité. Un traitement par aciclovir intraveineux doit être alors débuté, ainsi qu'une antibiothérapie probabiliste contre les surinfections bactériennes.

Mesures concernant le fœtus

Avant 24 SA

Le risque est celui du syndrome de varicelle congénitale même si l'on doit garder en mémoire sa relative rareté (2 % environ).

- Une surveillance échographique bimensuelle est nécessaire.
- Si aucune malformation n'est détectée, aucun geste invasif n'est à envisager.
- Si une ou des anomalies morphologiques sont dépistées, se pose le problème du pronostic fonctionnel, très souvent réservé, aboutissant parfois à une interruption médicale de grossesse après confirmation virologique du diagnostic d'infection fœtale par réalisation d'une PCR dans le liquide amniotique.

Après 24 SA

- Le risque malformatif est quasi nul.
- Aucune procédure de diagnostic prénatal n'est à envisager.
- Une surveillance échographique est suffisante.

En période périnatale

- Hospitaliser la patiente hors de la maternité si nécessaire ou instaurer des mesures d'isolement.
- Débuter un traitement par aciclovir en intraveineux.
- Retarder l'accouchement au maximum afin que le fœtus soit protégé par les anticorps maternels.
- Une surveillance du nouveau-né est indispensable même s'il est asymptomatique.

Vaccination

Le vaccin contre la varicelle est constitué de virus vivants atténués.

La vaccination contre la varicelle est recommandée [50] pour les adolescents de 12 à 18 ans et les femmes en âge de procréer n'ayant pas d'antécédent clinique de

varicelle (ou dont l'histoire est douteuse). Dans ce cas, un contrôle sérologique préalable peut être effectué.

Elle est également conseillée dans les suites d'une première grossesse, la période des suites de couche constituant alors une période idéale pour envisager cette vaccination.

Par ailleurs, l'Institut de veille sanitaire (InVS) recommande cette vaccination chez les adultes de plus de 18 ans immunocompétents exposés à la varicelle mais dont la sérologie est négative, dans les 3 jours suivant cette exposition, ainsi que toute personne en contact étroit avec des sujets immunodéprimés.

Concernant les risques professionnels, la vaccination contre la varicelle est recommandée pour les personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent des professions ou sont en cours de formation, et sont en contact avec la petite enfance ou avec des patients à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynécologie-obstétrique, néonatologie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie).

Seuls les enfants candidats receveurs (non immunisés), dans les 6 mois précédant une greffe d'organe solide, doivent être vaccinés.

Toute vaccination chez une jeune femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et, selon les données de l'AMM, une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin. Enfin, les données publiées chez les femmes enceintes exposées au vaccin contre la varicelle sont peu nombreuses chez des femmes séronégatives mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour (en particulier aucun syndrome de varicelle congénitale) (http : //www.lecrat.org/). En prévision d'une grossesse, le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) stipule qu'il est possible de vacciner contre la varicelle et qu'il est souhaitable d'éviter une conception dans les 3 mois qui suivent la vaccination. Lorsque la grossesse est débutée, il n'est pas recommandé de vacciner les femmes enceintes contre la varicelle. Cependant, en cas de découverte d'une grossesse après vaccination, la patiente peut être rassurée quant aux risques embryofœtaux du vaccin contre la varicelle [51]. Concernant la vaccination contre la varicelle dans le post-partum, il ne semble qu'il soit nécessaire de différer celle-ci en raison d'un allaitement maternel [52].

RÉFÉRENCES

[1] Salleras L, Dominguez A, Vidal J, et al. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. Vaccine 2000 ; 19 : 183–8.

[2] Thiry N, Beutels P, Shkedy Z, et al. The seroepidemiology of primary varicella-zoster virus infection in Flanders (Belgium). Eur J Pediatr 2002 ; 161 : 588–93.

[3] Balducci J, Rodis JF, Rosengren S, et al. Pregnancy outcome following first-trimester varicella infection. Obstet Gynecol 1992 ; 79 : 5–6.

[4] Higa K, Dan K, Manabe H. Varicella-zoster virus infections during pregnancy : hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. Obstet Gynecol 1987 ; 69 : 214–22.

[5] Brazin SA, Simkovich JW, Johnson WT. Herpes zoster during pregnancy. Obstet Gynecol 1979 ; 53 : 175–81.

[6] Grose C, Itani O, Weiner CP. Prenatal diagnosis of fetal infection : advances from amniocentesis to cordocentesis – congenital toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, varicella virus, parvovirus and human immunodeficiency virus. Pediatr Infect Dis J 1989 ; 8 : 459–68.

[7] Scott LL, Hollier LM, Dias K. Perinatal herpesvirus infections. Herpes simplex, varicella, and cytomegalovirus. Infect Dis Clin North Am 1997 ; 11 : 27–53.

[8] Haake D, Kennedy C, Goetz MB. Pyelonephritis, rash, and progressive respiratory failure in a pregnant woman. Clin Infect Dis 1992 ; 14 : 599–607.

[9] Haake DA, Zakowski PC, Haake DL, Bryson YJ. Early treatment with acyclovir for varicella pneumonia in otherwise healthy adults : retrospective controlled study and review. Rev Infect Dis 1990 ; 12 : 788–98.

[10] Esmonde TF, Herdman G, Anderson G. Chickenpox pneumonia : an association with pregnancy. Thorax 1989 ; 44 : 812–5.

[11] Harris RE, Rhoades ER. Varicella pneumonia complicating pregnancy. Report of a case and review of literature. Obstet Gynecol 1965 ; 25 : 734–40.

[12] Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. N Engl J Med 1986 ; 314 : 1542–6.

[13] Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part II : Herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. N Engl J Med 1985 ; 313 : 1327–30.

[14] Pierre JC, Senneville E, Ajana F, et al. Varicella in pregnancy after the 20th week of amenorrhea. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1992 ; 21 : 935–42.

[15] Ellis ME, Neal KR, Webb AK. Is smoking a risk factor for pneumonia in adults with chickenpox ? Br Med J (Clin Res Ed) 1987 ; 294 : 1002.

[16] Zambrano MA, Martinez A, Minguez JA, et al. Varicella pneumonia complicating pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1995 ; 74 : 318–20.

[17] Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. Lancet 1994 ; 343 : 1548–51.

[18] Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. N Engl J Med 1994 ; 330 : 901–5.

RÉFÉRENCES

[19] Smego RA, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 78 : 1112–6.

[20] Alkalay AL, Pomerance JJ, Rimoin DL. Fetal varicella syndrome. J Pediatr 1987; 111 : 320–3.

[21] Al-Qattan MM, Thomson HG. Congenital varicella of the upper limb. A preventable disaster. J Hand Surg 1995; 20 : 115–7.

[22] Bai PV, John TJ. Congenital skin ulcers following varicella in late pregnancy. J Pediatr 1979; 94 : 65–7.

[23] Magliocco AM, Demetrick DJ, Sarnat HB, Hwang WS. Varicella embryopathy. Arch Pathol Lab Med 1992; 116 : 181–6.

[24] Scheffer IE, Baraitser M, Brett EM. Severe microcephaly associated with congenital varicella infection. Dev Med Child Neurol 1991; 33 : 916–20.

[25] Rinvik R. Congenital varicella encephalomyelitis in a surviving newborn infant. Tidsskr Nor Laegeforen 1969; 89 : 629–31.

[26] Savage MO, Moosa A, Gordon RR. Maternal varicella infection as a cause of fetal malformations. Lancet 1973; 1 : 352–4.

[27] Randel RC, Kearns DB, Nespeca MP, et al. Vocal cord paralysis as a presentation of intrauterine infection with varicella-zoster virus. Pediatrics 1996; 97 : 127–8.

[28] Frey HM, Bialkin G, Gerson AA. Congenital varicella : case report of a serologically proved long-term survivor. Pediatrics 1977; 59 : 110–2.

[29] Lambert SR, Taylor D, Kriss A, et al. Ocular manifestations of the congenital varicella syndrome. Arch Ophthalmol 1989; 107 : 52–6.

[30] Andreou A, Basiakos H, Hatzikoumi I, Lazarides A. Fetal varicella syndrome with manifestations limited to the eye. Am J Perinatol 1995; 12 : 347–8.

[31] Mouly F, Mirlesse V, Meritet JF, et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. Am J Obstet Gynecol 1997; 177 : 894–8.

[32] Lyday JH. Report of severe herpes zoster in a 13 and one-half-year-old boy whose chickenpox infection may have been acquired in utero. Pediatrics 1972; 50 : 930–1.

[33] Lewkonia IK, Jackson AA. Infantile herpes zoster after intrauterine exposure to varicella. Br Med J 1973; 3 : 149.

[34] Vachvarichsanong P. Herpes zoster in a five-month-old infant after intrauterine exposure to varicella. Pediatr Infect Dis J 1991; 10 : 412–3.

[35] Loras-Duclaux I, Roy P, Lachaux A, et al. Zona in a 6-month-old infant. A propos of one case. Pediatrie 1989; 44 : 645–7.

[36] Preblud SR. Age-specific risks of varicella complications. Pediatrics 1981; 68 : 14–7.

[37] Preblud SR, Bregman DJ, Vernon LL. Deaths from varicella in infants. Pediatr Infect Dis 1985; 4 : 503–7.

[38] Meyers JD. Congenital varicella in term infants : risk reconsidered. J Infect Dis 1974; 129 : 215–7.

[39] Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. Lancet 1989; 2 : 371–3.

[40] Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, Stamm E. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection. J Ultrasound Med 1992; 11 : 459–63.

[41] Lecuru F, Bernard JP, Parrat S, Taurelle R. Varicella in pregnancy. Presse Med 1995; 24 : 1352–7.

[42] Lecuru F, Taurelle R, Bernard JP, et al. Varicella zoster virus infection during pregnancy : the limits of prenatal diagnosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994; 56 : 67–8.

[43] Hofmeyr GJ, Moolla S, Lawrie T. Prenatal sonographic diagnosis of congenital varicella infection – a case report. Prenat Diagn 1996; 16 : 1148–51.

[44] Puchhammer-Stockl E, Kunz C, Wagner G, Enders G. Detection of varicella zoster virus (VZV) DNA in fetal tissue by polymerase chain reaction. J Perinat Med 1994; 22 : 65–9.

[45] Isada NB, Paar DP, Johnson MP, et al. In utero diagnosis of congenital varicella zoster virus infection by chorionic villus sampling and polymerase chain reaction. Am J Obstet Gynecol 1991; 165 : 1727–30.

[46] Pons JC, Rozenberg F, Imbert MC, et al. Prenatal diagnosis of second-trimester congenital varicella syndrome. Prenat Diagn 1992; 12 : 975–6.

[47] Nahass GT, Goldstein BA, Zhu WY, et al. Comparison of Tzanck smear, viral culture, and DNA diagnostic methods in detection of herpes simplex and varicella-zoster infection. JAMA 1992; 268 : 2541–4.

[48] Broussard RC, Payne DK, George RB. Treatment with acyclovir of varicella pneumonia in pregnancy. Chest 1991; 99 : 1045–7.

[49] Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy : revisited. Reprod Toxicol 2006; 21 : 410–20.

[50] Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la Santé publique. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 2010; 14–15.

[51] Wilson E, Goss MA, Marin M, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy : data from 10 years of the pregnancy registry. J Infect Dis 2008; 197 (Suppl. 2) : S178–84.

[52] Bohlke K, Galil K, Jackson LA, et al. Postpartum varicella vaccination : is the vaccine virus excreted in breast milk ? Obstet Gynecol 2003; 102 : 970–7.

CHAPITRE

34

Toxoplasmose

B. Cimon, F. Biquard

Parasitose fréquente due à *Toxoplasma gondii*, la toxoplasmose est une affection souvent bénigne mais potentiellement grave chez le patient immunodéprimé et le fœtus. La toxoplasmose congénitale est la conséquence d'une transmission maternofœtale du parasite qui résulte elle-même d'une primo-infection toxoplasmique survenue en cours de grossesse. L'atteinte fœtale est très variable, allant de formes asymptomatiques à une mort *in utero* en passant par des atteintes oculaires retardées survenant pendant l'enfance ou l'adolescence. La prévalence des atteintes oculaires est d'environ 1 % des sujets atteints en Europe et en Amérique du Nord, tandis qu'elle peut atteindre jusqu'à 20 % des personnes infectées en Amérique du Sud où les lésions oculaires sévères potentiellement responsables de cécité semblent aussi plus fréquentes.

En France, la prévention de la toxoplasmose congénitale, qui fait l'objet d'une législation depuis 1978, repose d'abord sur un programme de dépistage et de surveillance sérologique des femmes enceintes. En cas de séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse, un diagnostic prénatal est proposé, s'appuyant alors sur l'exploration échographique du fœtus et l'analyse biologique du liquide amniotique. Les progrès de l'échographie et des techniques biologiques, ajoutés à un cadre législatif mieux défini, ont permis d'optimiser ce diagnostic prénatal et ainsi d'ajuster la stratégie thérapeutique initiée pendant la grossesse.

Données épidémiologiques

La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite mais sa fréquence varie beaucoup selon les pays. En France, la séroprévalence est assez élevée, même si elle tend à régresser. En effet, les enquêtes nationales réalisées en 1995 puis en 2003 montrent une diminution significative de la séroprévalence chez les femmes enceintes, passée respectivement de 54 à 45 %, alors qu'elle atteignait 80 % dans les années 1960 [1]. La séroprévalence augmente progressivement avec l'âge et la primo-infection toxoplasmique survient assez fréquemment chez des femmes en âge de procréer.

L'incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes est ainsi estimée entre 6,1 et 7,2 pour 1000 grossesses [1]. Ces chiffres issus de l'enquête nationale de 2003 ont été obtenus par modélisation à partir de la séroprévalence et de l'âge des patientes et doivent donc être confirmés. Le Centre national de référence de la toxoplasmose mis en place récemment a notamment pour objectif d'actualiser ces données épidémiologiques [2]. L'incidence de la toxoplasmose congénitale en France en 2007 était de 2,9 pour 10000 naissances vivantes, soit inférieure aux estimations antérieures [3].

Transmission maternofœtale

Seuls le chat et les félidés sauvages constituent les hôtes définitifs de *T. gondii*. Le cycle sexué du parasite se déroule dans leur tube digestif et conduit à l'excrétion d'oocystes dans le milieu extérieur. L'homme ainsi que l'ensemble des animaux à sang chaud sont des hôtes intermédiaires, hébergeant le parasite sous sa forme asexuée (fig. 34.1)

En France, le principal mode de contamination des femmes enceintes est lié à l'absorption de kystes (formes quiescentes du parasite) contenus dans la viande insuffisamment cuite et n'ayant pas subi de congélation. L'infestation peut également résulter de l'absorption d'oocystes lors de la consommation de fruits et légumes crus mal lavés, ou d'une hygiène des mains insuffisante après contact avec la terre (jardinage) ou les chats. Paradoxalement, la présence d'un chat dans l'entourage d'une femme enceinte n'apparaît pas aujourd'hui comme un facteur de risque majeur, compte tenu à la fois de la

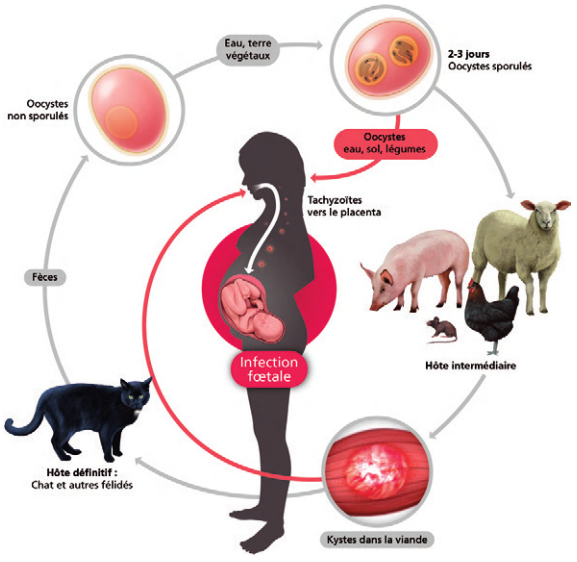


Fig. 34.1. – *Cycle parasitaire de Toxoplasma gondii.*

période très courte d'émission des oocystes chez les jeunes chats, de la part plus importante dans l'alimentation des chats de produits industriels contrôlés, mais aussi des conseils prophylactiques donnés aux femmes enceintes. Dans les pays en voie de développement, la consommation d'une eau non filtrée est une source de contamination.

Après l'étape digestive qui suit la contamination orale survient une phase de parasitémie habituellement de courte durée et au cours de laquelle peut se produire la transmission maternofœtale du parasite. Cette phase de parasitémie n'est généralement présente que lors de la primo-infection toxoplasmique, sauf en cas d'immunodépression où des récurrences parasitémiques peuvent être observées par réactivation d'une toxoplasmose ancienne. Une fois dans le sang maternel, le parasite infecte d'abord le placenta avant de passer secondairement dans la circulation fœtale. Cette phase placentaire précédant l'éventuelle atteinte fœtale est un élément physiopathologique pris en compte pour établir la date de l'amniocentèse, fixée 4 semaines au moins après la date présumée de la contamination.

En cas de primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse, le risque de transmission maternofœtale du parasite est d'autant plus élevé que l'infection survient tardivement pendant la grossesse. Évalué à 6 % à 13 semaines de grossesse, ce risque augmente progressivement pour atteindre environ 70 % à 36 semaines, avec un risque global estimé à 29 % [4]. À l'inverse, la gravité de l'atteinte diminue avec le terme. Ainsi, une contamination maternelle au cours du 1er trimestre expose aux lésions fœtales les plus graves, tandis qu'une contamination tardive ne provoque que des formes dégradées, retardées ou mêmes inapparentes de toxoplasmose congénitale. Les réinfections ne sont que très exceptionnellement à l'origine de toxoplasmose congénitale [5].

Diagnostic chez la mère

Diagnostic clinique

Dans la majorité des cas, la toxoplasmose reste asymptomatique. Parmi les formes apparentes qui représentent environ 10 % des cas, la plus classique associe adénopathies, fièvre et asthénie. Les adénopathies sont avant tout cervicales, sans caractère inflammatoire. La fièvre est habituellement modérée et l'asthénie, parfois intense, peut persister plusieurs mois. L'évolution est en règle bénigne et la guérison survient spontanément.

Diagnostic sérologique

Règles générales du sérodiagnostic

La fréquence des formes inapparentes place le sérodiagnostic au premier plan dans la surveillance des femmes enceintes. Il vise tout d'abord à détecter les femmes enceintes séronégatives, donc exposées au risque d'infection toxoplasmique pendant la grossesse. Une fois identifiées, ces patientes à risque doivent être informées des mesures prophylactiques et surveillées sérologiquement à raison d'une sérologie mensuelle jusqu'à l'accouchement selon le programme officiel de prévention actuellement en vigueur en France. L'objectif est alors de déceler le plus tôt possible une séroconversion de façon à engager précocement les mesures diagnostiques et thérapeutiques adaptées. L'indication d'une amniocentèse pour diagnostic biologique prénatal de la toxoplasmose ne pourra être discutée qu'après expertise sérologique approfondie, permettant d'une part d'authentifier la primo-infection toxoplasmique et d'autre part de la dater par rapport à la grossesse en cours.

Le sérodiagnostic de la toxoplasmose associe au minimum un dosage des IgG antitoxoplasmiques, avec expression des résultats en unités internationales, et un test de détection des IgM. Le laboratoire doit en outre mentionner sur son compte rendu la nature exacte des techniques utilisées avec leur seuil significatif, et a l'obligation de conserver pendant un an les échantillons de sérum analysés.

Techniques de sérodiagnostic

Aujourd'hui, les techniques de première intention habituellement employées dans les laboratoires sont des techniques immuno-enzymatiques automatisées détectant IgG et IgM antitoxoplasmiques. Lorsque les résultats obtenus par ces tests de dépistage soulèvent un problème d'interprétation, des techniques de seconde intention réalisées habituellement dans un laboratoire spécialisé sont nécessaires pour clarifier le profil sérologique [6].

Des tests complémentaires doivent ainsi être entrepris devant un profil associant IgG et IgM antitoxoplasmiques de façon à préciser le stade évolutif de l'infection toxoplasmique. La détermination de l'avidité des IgG utilisée comme test d'exclusion d'une infection toxoplasmique récente est un bon outil pour dater la contamination par rapport au début de la grossesse [7]. De même, la détection des IgA antitoxoplasmiques peut contribuer à cette datation. La présence simultanée d'IgA et d'IgM spécifiques est en effet en faveur d'une infection toxoplasmique à la phase aiguë [8]. Toutefois, ce marqueur sérologique doit être interprété avec prudence car, s'il est présent habituellement dans les premiers mois après la séroconversion, il est parfois absent lors d'une primo-infection et, à l'inverse, peut persister au-delà d'un an dans certains cas.

Des tests de seconde intention sont également nécessaires pour préciser le statut immunitaire d'une patiente dont le taux sérique d'IgG antitoxoplasmiques est égal ou très légèrement supérieur au seuil significatif de la technique utilisée [9]. Le dye-test ou l'immunofluorescence indirecte peuvent alors être employés, mais ces techniques, bien que de grande valeur diagnostique, sont difficiles à mettre en œuvre et de moins en moins pratiquées. Des méthodes telles que l'agglutination directe hypersensible ou l'immunoblot, de réalisation plus aisée et qui possèdent une très bonne sensibilité dans la détection des IgG, constituent des alternatives de choix dans ce contexte.

Une expertise sérologique est également indiquée face à une positivité du seul test de détection IgM antitoxoplasmiques qui peut traduire une infection toxoplasmique débutante ou une réaction non spécifique dans la détection des IgM. Il convient alors de réaliser une seconde technique de détection des IgM telle que la méthode d'immunocapture-agglutination qui se positive habituellement très tôt en début d'infection et possède par ailleurs une bonne spécificité [10]. Une recherche d'IgA spécifiques, marqueur d'apparition précoce lors d'une primo-infection toxoplasmique, peut venir compléter l'expertise.

Interprétation du sérodiagnostic

L'interprétation du sérodiagnostic, qui nécessite de bien connaître les limites propres à chaque méthode, est une étape essentielle car elle conditionne toute la conduite à tenir ultérieure, à la fois prénatale et postnatale, dans la prévention de la toxoplasmose congénitale. Un guide simplifié d'interprétation du sérodiagnostic est proposé dans la figure 34.2.

La multiplicité des trousses de sérodiagnostic actuellement sur le marché est source de difficultés dans l'interprétation des résultats. En effet, quelle que soit la trousse employée, les résultats sont exprimés en unités internationales (UI), ce qui suggère une standardisation des valeurs observées. Or, il n'existe pas actuellement de correspondance entre les titres obtenus par les différentes techniques commercialisées qui font appel à des principes immunologiques et à des réactifs différents. Cette donnée doit impérativement être prise en compte lorsqu'il convient de comparer les titres en anticorps de sérums successifs qui ne pourront être interprétés qu'au sein d'un même système analytique.

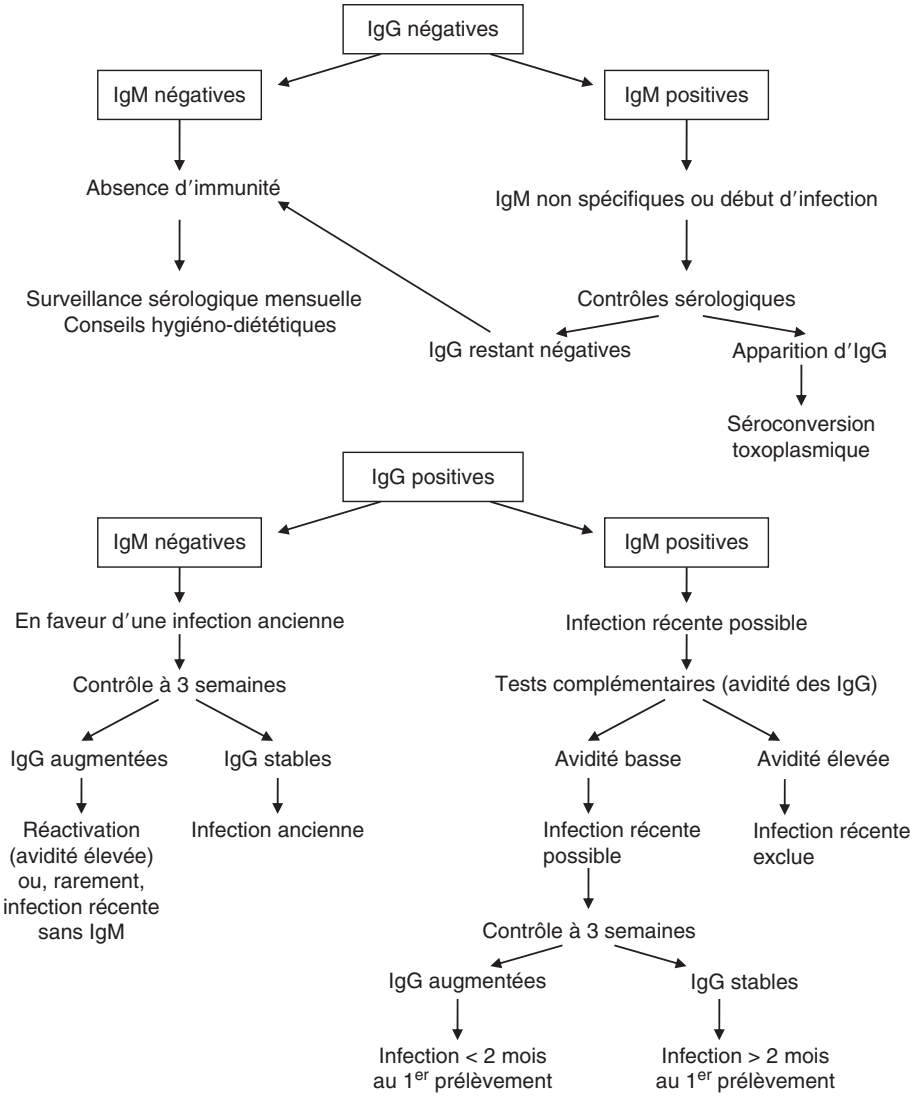


Fig. 34.2. – *Guide simplifié d'interprétation du sérodiagnostic de la toxoplasmose chez une femme enceinte immunocompétente.*

Concernant l'interprétation des marqueurs, la présence d'IgM doit être considérée comme un signal d'alarme mais ne peut constituer à elle seule un argument suffisant pour affirmer le caractère récent de la toxoplasmose [11]. En effet, les IgM peuvent être détectées parfois plus d'un an après le début de l'infection, et des réactions non spécifiques peuvent être observées dans certains cas. Par conséquent, en présence d'IgM et IgG chez une femme enceinte à la déclaration de grossesse, sans antécédent sérologique connu ou avec un antécédent de sérologie ancienne négative, une datation précise de l'infection toxoplasmique par rapport au début de la grossesse s'impose. Elle requiert l'utilisation de tests sérologiques complémentaires spécifiques et l'analyse de la cinétique des marqueurs sur des échantillons de sérum prélevés à 3 semaines d'intervalle.

Les taux faibles d'IgG antitoxoplasmiques, voisins du seuil significatif, sont également à l'origine de fréquentes difficultés d'interprétation [6]. Dans cette situation, si des analyses successives sont effectuées dans différents laboratoires, le statut immunitaire des patientes peut apparaître « fluctuant ». En fait, ces apparentes fluctuations sont liées aux techniques utilisées qui varient d'un laboratoire à un autre, et pour lesquelles il existe une hétérogénéité des valeurs seuils. Les taux faibles d'IgG entretiennent aussi une ambiguïté sur la notion d'immunité protectrice. En fait, les anticorps circulants, s'ils sont largement utilisés pour le diagnostic, jouent en réalité un rôle mineur dans les mécanismes de défense contre le toxoplasme qui dépendent avant tout de l'immunité à médiation cellulaire. En pratique, en présence d'un titre faible d'IgG, il convient de réaliser une seconde technique de détection des anticorps comme le prévoit la législation actuelle, et de contrôler ce résultat sur un second sérum prélevé 3 semaines plus tard. Si les deux tests sont positifs et que l'analyse du second échantillon confirme la stabilité, la notion d'infection toxoplasmique ancienne est confirmée et la surveillance sérologique ultérieure est alors inutile. Dans le cas d'une discordance entre les techniques, il paraît en revanche souhaitable d'inclure la patiente dans le groupe à risque et de la surveiller sérologiquement pendant la grossesse.

Des examens complémentaires sont également nécessaires devant une augmentation significative du taux d'IgG sans IgM chez une patiente sans antécédent sérologique connu. Il convient ici de discriminer une séroréactivation d'une séroconversion toxoplasmique avec IgM fugaces, non détectables à la date de l'analyse. Dans notre expérience, la détermination de l'avidité des IgG peut présenter un intérêt dans cette situation, en écartant l'hypothèse d'une séroconversion récente sans IgM, si l'indice d'avidité est élevé [6].

Atteinte fœtale

L'atteinte fœtale dépend du terme de transmission du parasite pendant la phase de parasitémie. On distingue les séroconversions périconceptionnelles entre 2 semaines avant et après le début de la grossesse, où le risque de transmission maternofœtale est faible mais l'atteinte embryonnaire grave avec arrêt spontané précoce de la grossesse. Les séroconversions maternelles du 1er trimestre et du début du 2e sont les plus à risque de lésions fœtales graves, à savoir des lésions cérébrales avec nécrose tissulaire responsables de dilatation ventriculaire et de calcifications intracrâniennes (fig. 34.3). La triade classique de la toxoplasmose congénitale associe calcifications intracrâniennes, hydrocéphalie et choriorétinite maculaire. Les formes sévères septicémiques se manifesteront plutôt par une hépatosplénomégalie, un épanchement des séreuses, des calcifications intra-abdominales et une atteinte hématopoïétique (fig. 34.4). Les lésions oculaires de choriorétinites peuvent survenir quel que soit le terme de l'infection fœtale et leur survenue peut être retardée après la naissance. À 4 ans, 16,5 à 18 % des enfants dépistés et traités en période prénatale ont une atteinte oculaire rétinienne [12, 13]. À côté de l'âge gestationnel de survenue de l'infection maternelle, d'autres facteurs de gravité sont le type, la virulence de la souche de toxoplasme et la réaction immunitaire maternelle. Une étude européenne

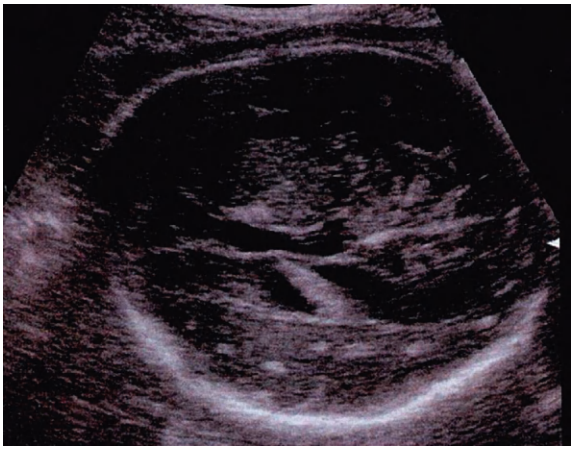


Fig. 34.3. – *Calcifications intracérébrales toxoplasmiques (cliché du docteur Lépinard).*



Fig. 34.4. – *Hépatomégalie, ascite et calcifications intra - abdominales (cliché du docteur Boussion).*

prospective a observé 19 % d'enfants symptomatiques à un an ; dans cette étude, il a été retrouvé 9 % de lésions cérébrales, 14 % de choriorétinites, tandis que 5 % des enfants présentaient des séquelles neurologiques [14].

Diagnostic prénatal

Une fois la primo-infection toxoplasmique confirmée et datée par rapport à la grossesse en cours, le diagnostic prénatal doit permettre de savoir si le fœtus a été infecté de façon à guider l'attitude thérapeutique ultérieure. Le diagnostic prénatal de la toxoplasmose repose sur l'analyse biologique du liquide amniotique et sur une surveillance échographique du fœtus.

Diagnostic biologique prénatal

Modalités pratiques

L'amniocentèse peut être réalisée à partir de 18 SA, en respectant un délai d'au moins 4 semaines après la date présumée de la contamination maternelle. Actuellement, la date limite pour réaliser cette amniocentèse ne fait pas l'objet d'un consensus en France, et certains centres la pratiquent jusqu'au terme de la grossesse. L'analyse biologique est effectuée dans un laboratoire agréé, soumis à autorisation ministérielle. Une fois prélevé, le liquide amniotique, accompagné des documents légaux, doit parvenir le plus rapidement possible au laboratoire. Un volume maximal de 20 mL de liquide amniotique est prélevé puis réparti dans deux flacons qui permettent de réaliser les deux techniques d'analyse, la PCR (*polymerase chain reaction*) et l'inoculation à la souris. La ponction de sang fœtal n'est plus utilisée pour le diagnostic de toxoplasmose congénitale compte tenu des risques imputables à ce prélèvement par rapport à l'amniocentèse. Elle permettrait encore de rechercher des signes biologiques aspécifiques d'infection fœtale disséminée comme l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie et l'atteinte hépatique fœtale.

Techniques d'analyse parasitologique

La recherche d'ADN toxoplasmique par PCR est aujourd'hui la méthode de choix pour rechercher le parasite dans le liquide amniotique. Elle est réalisée dans tous les laboratoires français autorisés à pratiquer ce diagnostic prénatal, mais il existe une grande diversité dans les protocoles employés selon les laboratoires [15]. La technique repose sur une amplification de séquences d'ADN spécifiques du génome de *T. gondii*. Différentes cibles peuvent être recherchées mais, actuellement, les séquences d'ADN situées sur le gène B1 et une séquence de 529 paires de bases fortement répétée dans le génome (REP 529) sont les cibles qui se montrent les plus performantes [16]. Techniquement, les méthodes de PCR dites conventionnelles sont dorénavant supplantées par des méthodes de PCR quantitatives qui permettent une mesure en temps réel des produits amplifiés directement dans le tube réactionnel, réduisant ainsi le risque de contamination.

Conjointement à la PCR, le parasite est recherché par inoculation du liquide amniotique à un lot de souris. L'inoculation est réalisée par voie intrapéritonéale dans les 4 heures qui suivent le prélèvement, et l'infection toxoplasmique est détectée chez les souris par recherche d'anticorps sériques 3 et 6 semaines après l'inoculation. Si la sérologie est positive, le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de kystes dans le cerveau des souris.

Valeur du diagnostic biologique prénatal

La PCR, plus rapide et plus sensible que l'inoculation à la souris, est la méthode la plus performante dans le diagnostic prénatal de la toxoplasmose. Toutefois, la négativité de la PCR ne permet pas d'exclure de manière formelle le diagnostic. En effet, la sensibilité de cette technique rapportée dans les études publiées au cours des 10 dernières années n'est pas parfaite, souvent comprise entre 70 et 80 % [17, 18]. L'utilisation conjointe de l'inoculation à la souris permet d'augmenter cette sensibilité, ce qui a justifié jusqu'alors de conserver cette technique en complément de la PCR [17, 19]. La spécificité de la PCR et plus globalement des techniques parasitologiques est en revanche très satisfaisante, souvent proche de 100 %, même si des résultats faussement positifs par PCR ont été rapportés [16].

Par ailleurs, des différences en termes de sensibilité et de spécificité existent entre les laboratoires compte tenu de la multiplicité des protocoles techniques employés [20]. En France, une démarche a été entreprise au sein du Centre national de référence de la toxoplasmose afin d'évaluer les pratiques et méthodes de diagnostic moléculaire dans les laboratoires, et proposer à terme des recommandations pour améliorer globalement les performances du diagnostic prénatal de la toxoplasmose [15].

Surveillance échographique

La surveillance échographique devient spécifique à partir du diagnostic de séroconversion toxoplasmique maternelle quel que soit le résultat de la recherche du toxoplasme sur le liquide amniotique, la sensibilité de ces examens étant incomplète. Elle doit être réalisée par un échographiste ayant l'expérience du diagnostic des lésions fœtales d'origine infectieuse et travaillant dans le cadre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Cette surveillance est mensuelle jusqu'à la fin de la grossesse. Le recours à l'échographie par voie vaginale est intéressant selon la position fœtale, lorsque le fœtus est en présentation céphalique. Les éléments de surveillance fœtale sont la croissance fœtale, la quantité de liquide amniotique, l'aspect et la taille du placenta, la recherche d'une hépatosplénomégalie fœtale ou d'un épanchement des séreuses, les yeux et le cerveau fœtal. Les lésions sont d'autant plus sévères que la contamination est précoce. Les lésions sévères sont cérébrales et font le pronostic. On recherche une dilatation ventriculaire uni- ou bilatérale, postérieure

ou antérieure, des calcifications intracérébrales périventriculaires ou intraparenchymateuses typiquement hyperéchogènes sans cône d'ombre et des kystes périventriculaires. Toute mise en évidence de lésions échographiques cérébrales incite à réaliser une imagerie cérébrale fœtale par résonance magnétique nucléaire ; elle permet de compléter le bilan en visualisant des zones difficilement explorables par l'examen échographique en fonction de la position fœtale et précise d'éventuelles anomalies de la gyration ou de la migration neuronale. En revanche, les calcifications intracrâniennes fœtales (voir fig. 34.3) ne sont pas visibles en IRM. Dans l'étude européenne prospective, 7 % des fœtus infectés présentaient des images cérébrales, essentiellement à type de dilatation ventriculaire ou de calcifications intracrâniennes [14].

Conduite à tenir pendant la grossesse

Femme non immunisée

Les femmes séronégatives doivent faire une sérologie toxoplasmose tous les mois jusqu'à l'accouchement. Il s'agit d'une obligation légale – arrêté du 19 avril 1985 et décret 92–144 du 14 février 1992. Cette sérologie est de préférence réalisée régulièrement et dans le même laboratoire qui peut ainsi traiter deux examens successifs en parallèle pour juger de l'évolutivité des taux si nécessaire. Ces femmes doivent par ailleurs respecter des règles hygiénodiététiques spécifiques pour éviter de se contaminer par ingestion d'aliments contaminés par des kystes, le médecin devant leur remettre une liste de recommandations selon la circulaire du 27 septembre 1983 (tableau 34.1).

TABLEAU 34-1

Conseils hygiénodiététiques chez une femme enceinte non immunisée.

Bien cuire la viande dans toute son épaisseur (bœuf, mouton, porc, cheval) Éviter la consommation de viande salée, marinée ou fumée
Lors de la préparation des repas, laver soigneusement les légumes et les plantes aromatiques consommés crus Laver soigneusement les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail
Se laver les mains après contact avec des légumes, des fruits ou de la viande crue et avant de passer à table
Éviter les contacts avec les objets qui pourraient être en contact avec les excréments de chat (comme les bacs des litières, la terre) et porter chaque fois des gants en cas de manipulation de ces objets
Éviter le contact direct avec la terre et porter des gants pour jardiner Se laver les mains après des activités de jardinage même si elles sont protégées par des gants

Séroconversion en cours de grossesse

La prise en charge en cas de séroconversion toxoplasmique per-gravidique est issue d'une étude datant de 1974 qui concluait que la spiramycine diminuait le risque de transmission maternofœtale du toxoplasme [21]. Cette donnée n'est pas confirmée. Il n'existe pas d'essai randomisé l'évaluant. Le traitement instauré dans les 3 semaines après l'infection maternelle réduirait le taux de transmission de la mère à l'enfant [22], qui serait dans la grande majorité des cas précoce. Aucun protocole de traitement n'est prouvé comme supérieur à un autre pour réduire le taux de transmission et le nombre d'enfants infectés symptomatiques.

En France, dès la suspicion de toxoplasmose évoquée, la femme enceinte doit bénéficier d'un traitement prophylactique de la transmission maternofœtale par spiramycine 9 millions UI/j en 3 prises. Si la séroconversion maternelle n'est pas confirmée, le traitement est interrompu. La séroconversion toxoplasmique d'une femme enceinte étant avérée, dépistée par à un laboratoire à deux examens successifs et confirmée et datée par un laboratoire de référence, la question du diagnostic prénatal fœtal se pose. Celui-ci est possible sur liquide amniotique prélevé par une amniocentèse qui est programmée avec un délai supérieur à 4 semaines après la date supposée de l'infection maternelle et dans tous les cas après 18 SA. Si la recherche du toxoplasme est négative sur liquide amniotique, la surveillance échographique est poursuivie, le traitement par spiramycine aussi et le bilan néonatal réalisé. Si la recherche sur liquide amniotique est positive, un traitement associant la sulfadiazine 3 g/j et la pyriméthamine 50 mg/j pendant 4 semaines en alternance avec la spiramycine pendant 2 semaines est proposé. D'autres auteurs suggèrent d'associer la sulfadiazine et la pyriméthamine en continu (sans alternance avec la spiramycine). Il s'agit d'un traitement paraciticide ; l'objectif est de traiter *in utero* le fœtus mais le bénéfice attendu en termes de diminution du nombre de choriorétinites ou de lésions cérébrales postnatales de cette stratégie n'a pas été clairement démontré [23]. La pyriméthamine est un antimétabolite qui présente un risque d'aplasie par dépression du fonctionnement de la moelle osseuse, et a comme autre effet secondaire notable la possibilité d'entraîner des troubles digestifs. Il est conseillé de vérifier la numération-formule sanguine maternelle une fois par semaine et de supplémenter en acide folinique à la dose de 50 mg hebdomadaire. La sulfadiazine présente des risques cutanés à type d'éruption jusqu'au syndrome de Lyell. Dans environ 3 % des cas, il est nécessaire d'interrompre le traitement.

L'interruption médicale de grossesse est envisagée avec les parents lorsque l'infection fœtale est avérée et qu'il existe des lésions cérébrales fœtales à l'examen échographique et/ou IRM ou des arguments échographiques en faveur d'une forme disséminée (fig. 34.5). En 2007 en France [3], les interruptions médicales de grossesse et les morts fœtales *in utero* étaient toutes secondaires à une infection maternelle

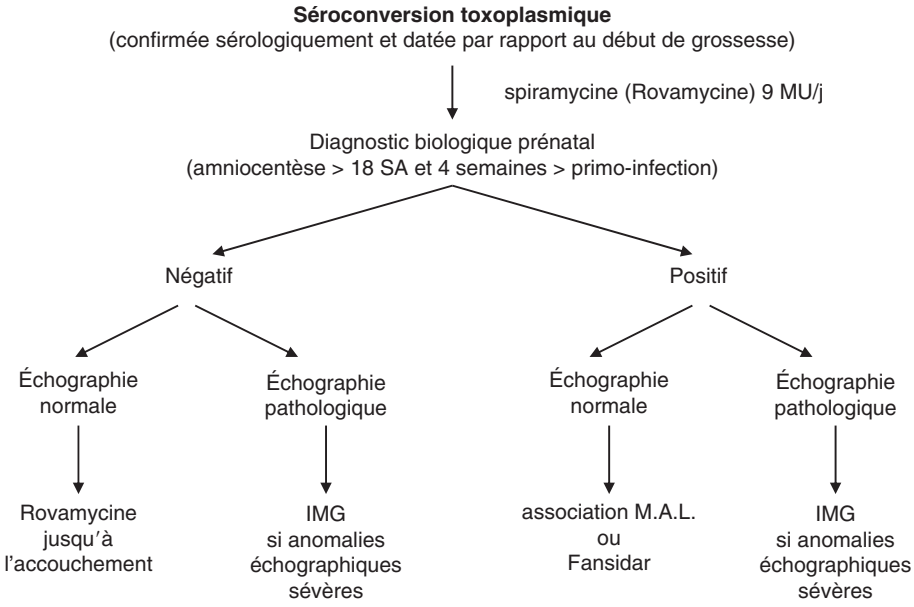


Fig. 34.5. – *Prise en charge d'une femme enceinte après séroconversion toxoplasmique.*

du 1er ou du 2e trimestre de la grossesse. Les infections de la fin du 2e trimestre et du 3e trimestre n'ont abouti à aucune interruption médicale de grossesse.

Bilan néonatal et conduite à tenir chez l'enfant

Bilan néonatal

Un bilan néonatal complet à la fois clinique, paraclinique et biologique doit être réalisé systématiquement chez tout enfant né de mère ayant présenté une primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse (y compris les séroconversions pendant la période périconceptionnelle), que le diagnostic biologique prénatal ait été pratiqué ou pas et quel que soit son résultat.

L'examen clinique du nouveau-né qui recherche notamment des signes neurologiques est complété par un bilan paraclinique comprenant systématiquement un fond d'œil, une échographie transfontanellaire et une radiographie du crâne. L'examen du fond d'œil, difficile chez le nouveau-né, permet la détection de foyers choriorétiniens uni- ou bilatéraux. L'échographie transfontanellaire a pour but de mettre en évidence des lésions cérébrales méconnues pendant la grossesse, et la radiographie du crâne dépiste en particulier des calcifications intracrâniennes (voir fig. 34.3), périventriculaires ou intraparenchymateuses. En cas de choriorétinite, de calcifications cérébrales ou de signe d'appel échographique, ce bilan paraclinique peut être complété par une ponction lombaire à la recherche d'une hyperprotéinorachie et par un scanner cérébral.

Le bilan biologique néonatal, à la fois parasitologique et sérologique, est indispensable car il permet de confirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale, même si elle reste cliniquement asymptomatique à la naissance.

Le parasite peut être recherché à partir du placenta, et éventuellement à partir du sang de cordon, par inoculation à la souris et/ou PCR. Le placenta doit être recueilli dans sa totalité et conservé à 4 °C sans congélation ni agent fixateur, puis transmis le plus rapidement possible au laboratoire.

Les analyses sérologiques réalisées sur sang de cordon et sang de l'enfant ont pour objectif de mettre en évidence des anticorps de type IgG, IgM ou IgA synthétisés par le fœtus en réponse à une contamination toxoplasmique *in utero*. La recherche des marqueurs sérologiques à la période néonatale doit reposer sur des techniques très sensibles et validées dans ce contexte [24]. Du fait de la sensibilité des tests employés, une légère contamination du sang de cordon par du sang maternel, due à une effraction placentaire à l'accouchement, peut suffire à positiver les tests de détection des IgM et/ou des IgA. L'analyse du sang de cordon doit donc être systématiquement complétée par une analyse du sang du nouveau-né. Effectué habituellement entre le 4e et le 10e jour de vie, ce contrôle permet de réaliser la comparaison des profils immunologiques mère/enfant par immuno-empreinte (western-blot) ou par méthode ELIFA (enzyme-linked immunofiltration assay), capables de différencier les anticorps maternels transmis des anticorps néosynthétisés par l'enfant [24, 25].

La recherche simultanée des différents marqueurs biologiques par des techniques adaptées permet de confirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale à la période néonatale dans près de 90 % des cas [17]. Les cas de toxoplasmose congénitale non diagnostiqués à la période néonatale sont confirmés par le suivi sérologique ultérieur,

ce qui impose une surveillance pendant une période minimale d'un an de tous les enfants nés de mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique per-gestationnelle.

Surveillance de l'enfant

La surveillance à la fois clinique, ophtalmologique et sérologique se déroule au cours de la première année selon un calendrier présenté dans la figure 34.6. En l'absence de toxoplasmose congénitale, les anticorps maternels transmis disparaissent en 5 à 10 mois et la sérologie de contrôle réalisée à l'âge d'un an est totalement négative. En revanche, la persistance, voire l'augmentation, des IgG au cours de la première année de vie confirme le diagnostic dans les quelques cas où celui-ci n'a pas été posé à la période anténatale ou néonatale. Mais quelle que soit la période du diagnostic, la surveillance de l'enfant doit être poursuivie au-delà de la 1re année si la toxoplasmose congénitale a été confirmée biologiquement, même si l'affection reste initialement asymptomatique. Cette surveillance clinicobiologique sur le long terme, prolongée jusqu'à l'âge adulte, a pour objectif de dépister des atteintes oculaires retardées ou secondaires.

L'attitude thérapeutique postnatale va être guidée par les résultats des différents bilans cliniques et biologiques entrepris chez l'enfant depuis sa naissance. Certaines situations (séroconversion toxoplasmique survenue en fin de grossesse, positivité du diagnostic biologique prénatal) conduisent à engager le traitement dès la naissance de l'enfant (voir fig. 34.6).

Cas cliniques

À titre d'exemple, voici deux cas cliniques issus de la pratique qui mettent en évidence l'importance de l'expertise sérologique pour infirmer, affirmer et dater une séro-

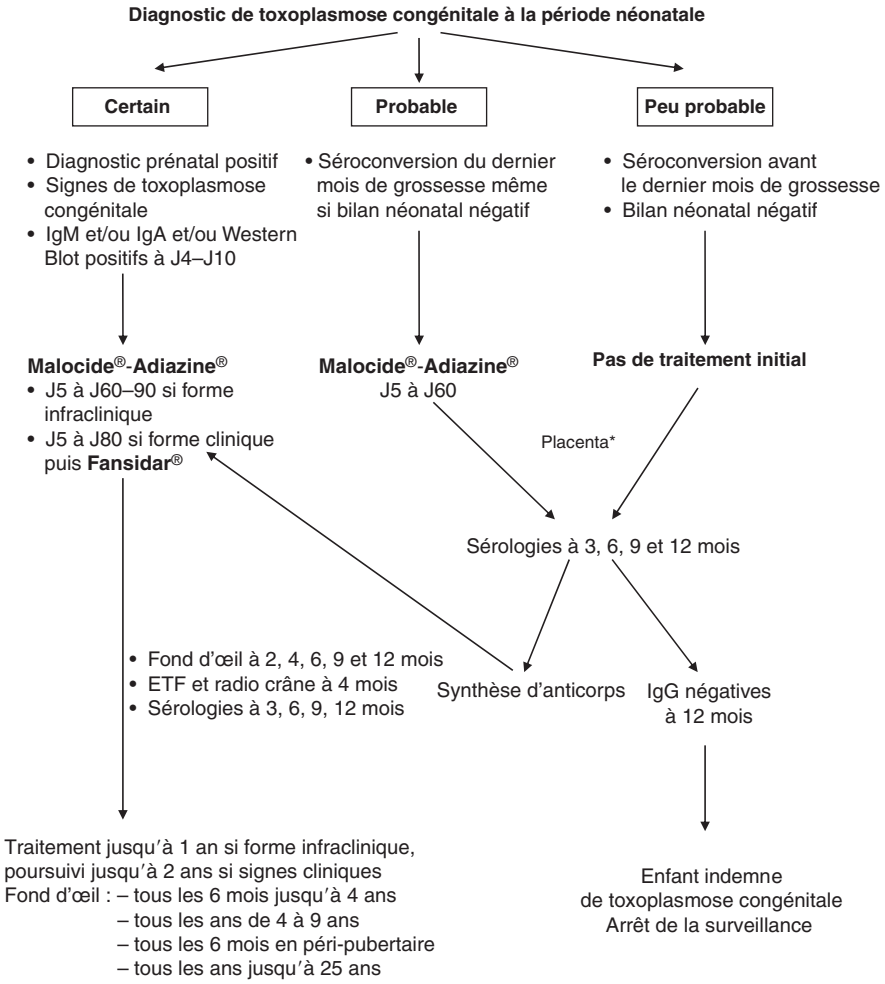


Fig. 34.6. – *Stratégie diagnostique et thérapeutique chez un enfant à risque de toxoplasmose congénitale. (*Si le placenta a été analysé par inoculation à la souris, sa positivité à 6 semaines conduit à appliquer le protocole de traitement et de surveillance tel que défini pour un diagnostic « certain ».)*

TABLEAU 34-2

Résultats des sérologies toxoplasmiques de madame B.

Date du prélèvement	*IgG (seuil = 3 UI/mL)*	*IgM (seuil = 0,600)*	*Avidité des IgG (seuil = 0,3)*	*IgA (seuil = 8)*
20/11/2008	0	0,095		
03/01/2009	41	6,358	0,065	8
,	148	6.258		12

conversion maternelle toxoplasmique supposée. De cette étape essentielle dépend la mise en route d'un protocole de surveillance et de soins associant prélèvement fœtal et traitement antiparasitaire qui présentent des complications graves potentielles.

Observation 1

Madame B., 31 ans, débute une grossesse le 2 août 2008. La sérologie de la toxoplasmose négative lors de la première analyse en novembre se positive lors du contrôle réalisé le 3 janvier 2009 (tableau 34.2). Les résultats des tests complémentaires ainsi que l'étude de la cinétique des marqueurs à l'aide d'un nouveau prélèvement le 21 janvier permettent de situer le début de l'infection toxoplasmique autour du 15 décembre 2008, soit à 21 SA. Un traitement par Rovamycine® est débuté le 6 janvier 2009 et une surveillance échographique régulière est instituée.

Une amniocentèse pour diagnostic de la toxoplasmose, proposée par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, est réalisée le 21 janvier 2009, à 26 SA. À cette date, l'examen échographique est normal. La positivité de la PCR, témoignant de la présence de *T. gondii* dans le liquide amniotique, conduit à modifier le traitement, et des cures de Malocide®, Adiazine® et Lederfoline® sont alors mises en place en alternance avec le traitement par Rovamycine®.

À 33 SA, l'échographie met en évidence des kystes sous-épendymaires bilatéraux, principalement à gauche, et une ventriculomégalie modérée. Une interruption médicale de grossesse est alors proposée et réalisée le 1er avril 2009 à 36 SA. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale est confirmé par l'analyse du sang fœtal, qui révèle la présence d'IgM et d'IgA antitoxoplasmiques, et par la détection du parasite à partir d'un échantillon de placenta.

Observation 2

Madame P., 33 ans, accouche à terme le 27 novembre 2008 d'un garçon dont l'examen pédiatrique à la naissance est strictement normal. Deux jours après la naissance de l'enfant, le pédiatre est informé par le laboratoire de la positivation de la sérologie toxoplasmique chez la mère. La patiente connue négative pendant toute sa grossesse présente en effet un taux élevé d'IgG antitoxoplasmiques, mais sans IgM associées, lors du contrôle effectué à l'accouchement (tableau 34.3).

Devant ce résultat qui peut laisser supposer une séroconversion toxoplasmique de fin grossesse, un traitement

TABLEAU 34-3

Résultats des sérologies toxoplasmiques de madame P.

Date du prélèvement	*IgG (seuil = 8 UI/mL) Zone grise : 4 à 8 UI/mL*	*IgM (seuil = 0,65)*
31/05/08	6	0,190
22/06/08	7	0,220
04/08/08	5	0,190
16/10/08	7	0,180
27/11/08	215	0,230

associant Malocide®, Adiazine® et Lederfoline® est débuté chez l'enfant. En outre, un bilan biologique néonatal spécifique pour recherche de toxoplasmose congénitale est demandé avec analyse du sang de l'enfant à J4. Une expertise des sérologies maternelles est également engagée avec reprise de différents échantillons de sérums prélevés pendant la grossesse et à l'accouchement.

L'expertise de ces sérums révèle d'abord que la patiente, considérée pendant sa grossesse comme « non immunisée » vis-à-vis du toxoplasme, possède en réalité des anticorps spécifiques, à taux faible mais néanmoins significatif, comme le montre la positivité du test d'agglutination directe haute sensibilité sur tous les échantillons de sérums repris. Cette patiente est donc anciennement immunisée et l'augmentation du taux des IgG observée à l'accouchement correspond en fait à une séroréactivation et non à une primo-infection toxoplasmique, d'où l'absence d'IgM et la valeur élevée de l'avidité des IgG confirmées lors de l'expertise sérologique. L'hypothèse d'une séroconversion toxoplasmique de fin de grossesse évoquée au départ est donc écartée, et ce contexte de séroréactivation chez la patiente qui n'est pas immunodéprimée ne constitue pas classiquement une situation à risque de toxoplasmose congénitale.

Le bilan biologique réalisé chez l'enfant à J4 montre l'absence d'IgM et d'IgA antitoxoplasmiques par technique d'immunocapture-agglutination, et la négativité de l'analyse western-blot comparant les profils immunologiques mère/enfant. À l'issue de ce bilan, le traitement antiparasitaire est arrêté. Un contrôle sérologique réalisé chez l'enfant en octobre 2009 montre la disparition complète des anticorps maternels transmis, confirmant de manière définitive l'absence de toxoplasmose congénitale.

RÉFÉRENCES

[1] Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC. Toxoplasmosis among pregnant women in France : risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. Rev Epidemiol Sante Publique 2009 ; 57 : 241–8.

[2] Villena I. Enjeux et missions du Centre national de référence de la toxoplasmose. Spectra Biologie 2008 ; 165 : 17–22.

[3] Villena I, Ancelle T, Delmas C, et al. Toxosurv Network and National Reference Centre for Toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis in France in 2007 : first results from a national surveillance system. Euro Surveill 2010 ; 15 (25) : pii=19600.

[4] Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother to child transmission of toxoplasmosis : risk estimates for clinical counselling. Lancet 1999 ; 353 : 1829–33.

[5] Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardle ML, et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy : case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. J Infect Dis 2009 ; 199 : 280–5.

[6] Cimon B, Penn P, Brun S, Chabasse D. Comment résoudre les difficultés du sérodiagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte. Immun Biol Spécial 2002 ; 17 : 143–7.

[7] Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen AG. Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. J Clin Microbiol 1997 ; 35 : 1972–7.

[8] Foudrinier F, Marx-Chemla C, Aubert D, et al. Value of specific immunoglobulin A detection by two immunocapture assays in the diagnosis of toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995 ; 14 : 585–90.

[9] Cimon B, Marty P, Morin O, et al. Specificity of low anti-Toxoplasma IgG titers with IMx and AxSYM Toxo IgG assays. Diagn Microbiol Infect Dis 1998 ; 32 : 65–7.

[10] Desmonts G, Naot Y, Remington JS. Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases : diagnosis of acute, congenital and acquired toxoplasma infections. J Clin Microbiol 1981 ; 14 : 486–91.

[11] Bessières MH, Chemla C, Cimon B, et al. Les difficulté d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose. Rev Fr Lab 2006 ; 383 : 43–9.

[12] Freeman K, Tan HK, Prusa A, et al. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis : European Prospective Cohort Study. Pediatrics 2008 ; 121 : e1215–22.

[13] Binquet C, Wallon M, Quantin C, et al. Prognostic factors for the long-term development of ocular lesions in 327 children with congenital toxoplasmosis. Epidemiol Infect 2003 ; 131 : 1157–68.

[14] Gras L, Wallon M, Pollak A, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy : a cohort study in 13 european centers. Acta Paediatr Scand 2005 ; 94 : 1721–31.

[15] Bastien P, Jumas-Bilak E, Varlet-Marie E, Marty P. On behalf of the ANOFEL Toxoplasma-PCR Quality Control Group. Three years of multi-laboratory external quality control for the molecular detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid in France. Clin Microbiol Infect 2007 ; 13 : 430–33.

[16] Kasper DC, Sadeghi K, Prusa AR, et al. Quantitative real-time polymerase chain reaction for the accurate detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. Clin Microbiol Infect 2009 ; 63 : 10–5.

[17] Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, et al. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis : retrospective study of 110 cases. J Clin Microbiol 1999 ; 37 : 2893–8.

[18] Thalib L, Gras L, Romand S, et al. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. Br J Obstet Gynaecol 2005 ; 112 : 567–74.

[19] Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Prenat Diagn 2002 ; 22 : 1107–11.

[20] Kaiser K, Van Loon AM, Pelloux H, et al. Multicenter proficiency study for detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid by nucleic acid amplification methods. Clin Chim Acta 2007 ; 375 : 99–103.

[21] Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. N Engl J Med 1974 ; 290 : 1110–6.

[22] Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis : a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007 ; 369 : 115–22.

[23] Peyron F, Wallon M, Lou C, Garner P. Treatment for toxoplasmosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; 5.

[24] Pinon JM, Dumon H, Chemla C, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis : evaluation of methods comparing mother and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and A antibodies. J Clin Microbiol 2001 ; 39 : 2267–71.

[25] Tridapalli E, Capretti MG, Farneti G, et al. Congenital toxoplasmosis : the importance of the western blot method to avoid unnecessary therapy in potentially infected newborns. Acta Paediatr 2008 ; 97 : 1298–300.

CHAPITRE

35

Autres infections virales et grossesse

G. Benoist, I. Ollivier, B. Viaris de Lesegno, S. Gouarin, M. Herlicoviez

Hépatite B

L'hépatite aiguë B se complique d'infection chronique dans 10 % des cas chez l'adulte, dont 8 à 20 % évolueront vers la cirrhose 5 ans après le diagnostic, avec une incidence annuelle de carcinome hépatocellulaire évaluée de 2 à 5 % par an [1]. Pendant la grossesse il existe un risque de transmission maternofœtale ou néonatale, le plus souvent lors de l'accouchement, par contact avec le sang et les autres fluides corporels d'une mère porteuse de l'antigène HBs. L'infection virale B chez l'enfant se chronicise dans 80 % des cas.

Rappels de virologie

Le virus de l'hépatite B (VHB) fait partie du groupe des *Hepadnaviridae*, genre *Orthohepadnavirus*. Il s'agit d'un virus enveloppé, dont le génome est de type acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire (particule de Dane).

Il existe trois antigènes structuraux : l'antigène de surface (Ag HBs), l'antigène du noyau (Ag HBc) et l'antigène e (Ag HBe). L'Ag HBs est présent dans l'enveloppe qui entoure le noyau et circule librement dans le sang. L'Ag HBc se trouve dans le noyau, au niveau de la capside virale. Il interagit avec l'ADN ou l'ARN viral. Il n'est présent que dans les hépatocytes de l'hôte infecté. L'Ag HBe est aussi associé au noyau viral ; il est également présent dans la circulation et signe la réplication virale.

Épidémiologie

On estime à 350 millions le nombre de porteurs chroniques de l'Ag HBs dans le monde. En fonction de la prévalence du portage de l'Ag HBs, trois zones, correspondant à des niveaux de prévalence et à des modes de contamination prépondérants, ont été définies. Environ 45 % de la population du globe vit dans un des pays de la zone de haute endémicité avec une prévalence de l'Ag HBs de 8 à 20 % (Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Chine méridionale et bassin amazonien). Dans ces régions, l'hépatite B est une infection de la petite enfance, transmise le plus souvent de la mère à l'enfant lors de l'accouchement ou du maternage ; le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est supérieur à 60 %.

Quarante-trois pour cent de la population vivent dans des zones de prévalence intermédiaire, comprise entre 2 et 7 % (Afrique du Nord, Amérique du Sud, Moyen-Orient, certains pays d'Europe de l'Est et du Sud). Dans cette zone intermédiaire, le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est compris entre 20 et 60 % et la contamination survient à tous les âges de la vie.

Enfin, 12 % de la population vit en zone de faible endémicité, avec une prévalence inférieure à 2 %, zone incluant essentiellement les pays industrialisés (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie et le sud de l'Amérique du Sud). Dans ces zones de faible endémie, l'hépatite B survient le plus souvent chez l'adolescent ou l'adulte par transmission sexuelle ou parentérale, et le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est inférieur à 20 %.

En France, la prévalence de l'antigène HBs est estimée à 0,65 %, et il existe environ 280 800 porteurs chroniques [2, 3] (rapport InVS : « Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 » mars 2007, http : //www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf). Chez la femme enceinte, la prévalence, qui varie de 0,54 à 1,56 % selon les régions, est plus forte chez les femmes immigrées (2,56 *vs* 0,15 %) que chez les femmes françaises [4]. Ainsi, une à deux grossesses sur 1 000 sont compliquées par des hépatites B aiguës, et 5 à 15 sur 1 000 par des hépatites B chroniques.

Diagnostic de l'hépatite B

Clinique

La période d'incubation varie de 50 à 150 jours. L'hépatite aiguë B est asymptomatique dans la majorité des cas. Les symptômes pré-ictériques les plus fréquents sont des céphalées, une asthénie, une anorexie, la fièvre, plus rarement des arthralgies, des myalgies, des nausées, une gêne de l'hypocondre droit, un foie sensible à la palpation ou une éruption cutanée. L'ictère, qui dure 2 à 6 semaines, s'accompagne d'un prurit, d'urines foncées et de selles décolorées. Une forme fulminante

avec insuffisance hépatocellulaire survient dans 0,1 à 1 % des cas, pouvant nécessiter une transplantation hépatique. Dans 5 à 10 % des cas, l'infection devient chronique, avec un risque de cirrhose d'environ 20 % et de carcinome hépatocellulaire de 2 à 5 % par an. En France, une enquête nationale sur la mortalité réalisée en 2004–2005 a permis d'estimer que 1 507 décès (IC 95 % : 640–2 373) étaient associés au VHB (Ag HBs trouvé positif), soit un taux de mortalité de 2,2 pour 100 000 (IC 95 % : 0,8–3,7) (http : //www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf). Le stade de la maladie au moment du décès est au moins une cirrhose dans 93 % des cas et un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose dans 35 % des cas.

Biologie

Au stade aigu de l'infection, le premier marqueur détectable dans le sang est l'ADN viral par PCR ultrasensible. L'Ag HBs apparaît 2 à 7 semaines avant les signes cliniques ou biologiques (élévation des transaminases, de la bilirubinémie). L'hépatite est dite chronique si l'Ag HBs est détectable au-delà de 6 mois. Au stade aigu, les anticorps anti-HBc de type IgM sont positifs, remplacés par des anticorps anti-HBc de type IgG à partir du 6e mois. L'Ag HBe, marqueur de réplication virale, est également présent précocement au stade aigu. La séroconversion HBe survient le plus souvent vers le 4e mois en cas de guérison. Cependant les anticorps anti-HBe peuvent également être présents alors que l'Ag HBs persiste. Il s'agit soit d'un portage inactif de l'Ag HBs, soit d'une mutation virale appelée précore. L'apparition d'anticorps anti-HBs signe la guérison.

Les tableaux 35.1 et 35.2 résument les différentes situations sérologiques et leur interprétation.

Hépatite B et grossesse

Influences respectives

L'infection virale B n'est pas une cause connue de malformation fœtale. Cependant, un risque accru de menace d'accouchement prématuré et de diabète gestationnel a été mis en évidence dans une étude cas-témoin chinoise [5].

La grossesse n'augmente pas les risques d'hépatite aiguë sévère, et modifie peu l'évolution naturelle d'une hépatite chronique. Cependant, des phénomènes de réactivation du VHB ont été rarement rapportés, ainsi qu'une augmentation de la charge virale en fin de grossesse ou dans le post-partum [6, 7]. À l'inverse, des séroconversions HBe et HBs ont également été observées dans le post-partum [6]. En pratique, il faut réévaluer la situation après l'accouchement.

Transmission mère-enfant du VHB

Le principal risque en période périnatale est la transmission verticale. Le nouveau-né est contaminé par le sang ou les sécrétions du tractus vaginal de la mère infectée pendant le travail, par le biais d'un traumatisme natal, d'abrasions épidermiques mineures ou de l'ingestion des liquides infectés. La voie de contamination hématogène est nettement plus rare mais bien documentée [8–11]. Le risque de transmission à l'enfant dépend du type d'infection maternelle et du terme. Dans les hépatites aiguës survenant au cours du 1er ou du 2e trimestre de la grossesse, l'enfant sera rarement infecté, alors qu'au cours du 3e trimestre, le risque de transmission est d'environ 70 % [12, 13]. Lors des infections chroniques sans marqueur de réplication (Ag HBs positif, Ag HBe négatif, ADN néga-

TABLEAU 35-1

Différentes situations sérologiques dans la détection de l'hépatite B.

Transaminases	*Ag HBe*	*Anticorps anti-HBe*	*ADN du VHB*	*Interprétation*
Fluctuantes	+	–	>5 Log	Hépatite chronique B (virus sauvage)
Fluctuantes	–	+	>5 Log	Hépatite chronique B (virus mutant précore)
Normales (constantes)	–	+	<4 Log*	Portage inactif

* Plusieurs dosages nécessaires.

TABLEAU 35-2

Différentes situations sérologiques dans la détection de l'hépatite B.

	*Hépatite**	*Vaccin*	*Guérison*
Ag HBs	+	–	–
Anticorps anti-HBs	+ –	+	+ –
Anticorps anti-HBc	+	–	+

* IgM anti-HBc négatif si chronique.

tif), le risque de transmission à l'enfant à la naissance est d'environ 10 à 20 %, alors qu'il est de 90 % si la charge virale est élevée (> 10^{10} copies/mL) [14–16].

La transmission horizontale *via* l'allaitement maternel est également possible, le virus ayant été mis en évidence dans le lait maternel [17–19].

Prise en charge thérapeutique de l'hépatite B chronique en cours de grossesse

Avant la grossesse : procréation médicalement assistée

Si l'un ou l'autre ou les deux membres du couple sont atteints par le virus B, l'assistance médicale à la procréation ne peut être réalisée que dans les centres autorisés à cette pratique. Ces derniers doivent se conformer aux règles de bonnes pratiques spécifiques définies par l'arrêté du 10 mai 2001 (publié au *Journal Officiel* du 15 mai 2001 p. 7735).

Durant la grossesse

En France, le dépistage sérique de l'Ag HBs est obligatoire au 6e mois de grossesse depuis 1992 (même en cas de vaccination antérieure). En cas de découverte d'un Ag HBs positif, la première étape consiste à le confirmer sur un second prélèvement. En cas de confirmation, des co-infections par VIH, VHC et hépatite Delta doivent être recherchées, et l'enquête sérologique doit être complétée par la recherche des anticorps anti-HBs et anti-HBc chez la femme. L'entourage doit aussi être dépisté. Un bilan biologique complémentaire devra être effectué (NFS, plaquettes, taux de prothrombine et bilan hépatique). Selon le profil sérologique, le statut HBe et la charge virale seront déterminés. Des mesures de précaution devront être mises en œuvre pour le personnel soignant. Il n'existe aucune recommandation particulière de suivi clinique ou échographique de la grossesse en cas d'hépatite aiguë ou chronique B. En revanche, il est indispensable d'orienter la patiente vers un hépatologue avant le terme.

Le traitement antiviral n'est pas toujours indiqué dans l'hépatite B chronique, et presque jamais en cas d'hépatite B aiguë (il peut être discuté en cas d'hépatite fulminante). L'interféron est contre-indiqué pendant la grossesse, et les analogues nucléotidiques ou nucléosidiques ne doivent être employés qu'en cas de nécessité absolue pour la mère, justifiant le risque pour le fœtus [20]. Une étude récente rapportée par le registre APR (*Antiretroviral Pregnancy Registry*), portant sur 9 948 nouveau-nés de mères infectés par le VIH et/ou le VHB, vivants et exposés *in utero* à la lamivudine (n = 7 720) ou au ténofovir (n = 942), a montré que le risque de malformations était comparable à celui d'une cohorte témoin [21]. Le choix de première intention est donc la lamivudine. Si une grossesse débute alors que la patiente a déjà un traitement antiviral, le passage à la lamivudine peut être envisagé, mais ne peut être recommandé, et le risque de réactivation virale chez la mère doit être pris en compte. Enfin, plusieurs études suggèrent la possibilité d'une prévention de la transmission mère-enfant par l'usage de la lamivudine dans le dernier trimestre de la grossesse [22–24] chez les patientes avec une charge virale très élevée (> 10^8 copies/mL). Les gammaglobulines ont également été évaluées dans la prévention de la transmission *in utero* du VHB avec des résultats discordants selon les études [25, 26].

À l'accouchement

Il convient d'éviter un travail prolongé ainsi que les procédures invasives prénatales (électrodes au scalp, prélèvements de sang fœtal à des fins de détermination du pH ou des lactates). On ne considère pas que la césarienne offre une protection contre la transmission verticale, car une seule étude a montré des arguments en faveur de la césarienne [27]. Les extractions instrumentales doivent être limitées au maximum afin de limiter les altérations du cuir chevelu.

Après l'accouchement

La seule prévention efficace est l'association d'une immunoprophylaxie et d'une sérovaccination des nouveau-nés. L'immunoprophylaxie doit être effectuée même si l'Ag HBs a disparu au moment de l'accouchement. En l'absence de séroprophylaxie, le risque de transmission est de 90 % si l'ADN viral est positif (supérieur à 100 000 copies) et entre 10 et 20 % des cas s'il est négatif (inférieur à 10 000 copies) [28]. L'efficacité de la sérovaccination est d'environ 90 % [29]. Malgré les recommandations, elle ne serait effectuée que dans 60 % des cas. L'injection de gammaglobulines anti-HBs doit être réalisée idéalement avant la 12e heure de vie [30], en intramusculaire, avec une dose au mieux adaptée au statut de la mère vis-à-vis de la réplication virale et de l'Ag HBe (100 UI si ADN négatif et Ag HBe négatif, 200 UI sinon). La première dose de vaccin doit également être injectée en intramusculaire sur un autre site dès le premier jour de vie. Il s'agit d'un schéma à trois injections (J0, M1 et M6). Une dose supplémentaire de vaccin doit être administrée à 2 mois pour les prématurés et les enfants de faible poids (< 2 000 g). Dans tous les cas, le suivi sérologique (dosage de l'Ag HBs et de l'anticorps anti-HBs) de l'enfant devra être prolongé (à 1 an et 1 à 4 mois après la dernière dose de vaccin). En cas de non-réponse à la sérovaccination, l'enfant restera le plus souvent porteur chronique asymptomatique (même si une authentique hépatite néonatale est possible). Ses enfants doivent donc être suivis au long cours sur le plan viral. De la même façon, des cas d'exacerbation virale ayant été rapportés chez la mère dans le post-partum, les femmes doivent être suivies de près après l'accouchement par un hépatologue [31].

Allaitement

Le virus de l'HVB est présent dans le lait maternel. En fonction du stade l'hépatite B, il faut expliquer, voire déconseiller ou proscrire l'allaitement maternel. Cependant, si l'immunoprophylaxie a été bien conduite, et qu'il n'y a pas de lésions mammaires, l'allaitement maternel est possible. L'autorisation d'allaiter doit également tenir compte des co-infections éventuelles (VIH) et de la nécessité d'un traitement antiviral chez la mère.

Prévention de l'hépatite B

La prévention de l'hépatite B dans la population générale passe par l'identification des personnes à risque élevé d'exposition (partenaires multiples, institutions psychiatriques, toxicomanes, voyageurs en pays d'endémie, résidence en zone d'endémie, activités professionnelles à risque, patients à risque de transfusions massives et/ou itératives, entourage d'un sujet infecté, détenus). Par ailleurs, dans une perspective de contrôle à plus long terme, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus sont recommandés [32]. Ces recommandations d'ordre général s'appliquent à la femme enceinte. Ainsi, la découverte d'une hépatite aiguë B chez un membre du foyer familial d'une femme enceinte non immunisée est une indication à la sérovaccination immédiate de la future maman et à la sérovaccination de l'enfant à la naissance.

Le vaccin contre l'hépatite B est composé d'un antigène de surface. Il est dépourvu de pouvoir infectant. Il n'y a donc pas lieu de craindre une infection embryofœtale par le virus de l'hépatite B lors d'une vaccination en cours de grossesse. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au vaccin contre l'hépatite B sont peu nombreuses mais, à ce jour, aucun élément inquiétant n'a été rapporté. En pratique, le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) (http://www.lecrat.org/) stipule qu'en prévision d'une grossesse, il n'y a aucun délai à respecter entre une vaccination contre l'hépatite B et le début de la grossesse et que, concernant la vaccination chez une femme enceinte, celle-ci est possible, s'il y a une indication, quel que soit le terme de la grossesse. En ce qui concerne la découverte d'une grossesse après vaccination, la patiente peut être rassurée quant aux risques embryofœtaux du vaccin contre l'hépatite B. La vaccination peut même être poursuivie en cours de grossesse si toutes les doses n'ont pas été administrées. En cas d'allaitement, le vaccin contre l'hépatite B étant dépourvu de pouvoir infectant, il n'y a pas lieu de craindre une infection de l'enfant. Au vu de ces éléments, cette vaccination est possible pendant l'allaitement. La vaccination de la mère n'est pas un motif pour modifier la vaccination de l'enfant lorsqu'elle est prévue.

Hépatite C

L'hépatite aiguë C se complique d'infection chronique dans 70 % des cas chez l'adulte, dont 20 à 30 % évolueront vers la cirrhose en 20 ans, et 20 % d'entre eux développeront un carcinome hépatocellulaire, soit une incidence de 3 à 5 % par an. Pendant la grossesse, la transmission a lieu le plus souvent lors de l'accouchement. Chez l'enfant, l'évolution de l'hépatite virale C après transmission maternofœtale est généralement chronique, mais bénigne pendant plusieurs années.

Rappels de virologie

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus de la famille des *Flaviviridae*, genre *Hepacivirus*. C'est un virus enveloppé à capside icosaédrique, dont le génome est de type ARN simple brin linéaire. Actuellement, il existe six génotypes viraux, numérotés de 1 à 6, qui présentent entre eux moins de 70 % d'homologie de séquence. Au sein de chaque type existent des sous-types, désignés par des lettres minuscules. Actuellement, 80 sous-types ont été décrits. Si les génotypes 1, 2 et 3 sont mondialement répandus, et les plus fréquents en France, les autres génotypes ont des répartitions géographiques variables. Il existe une relation entre le génotype et la réponse au traitement par la bithérapie interféron pégylé + ribavirine. Les génotypes 1 répondent moins bien au traitement que les génotypes 2 et 3.

Épidémiologie

On estime que 180 millions de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) dans le monde, soit une prévalence d'environ 3 %. La France se situe dans le groupe des pays d'endémicité moyenne (comme les autres pays d'Europe de l'Ouest et les États-Unis), avec une prévalence de l'infection par le VHC de l'ordre de 1 % [33–36], dont 80 % ont une réplication virale active [37]. Il y aurait en France 500 000 à 600 000 porteurs chroniques du VHC. Cependant, la prévalence peut atteindre 30 % dans certains groupes exposés (VIH+ notamment) [38]. L'incidence estimée en France est de 5 000 à 6 000 nouveaux cas par an. La prévalence chez la femme enceinte est estimée à 1 % en France [39].

L'hépatite C est principalement transmise par voie parentérale. Si la transmission par voie transfusionnelle est maîtrisée, avec un risque résiduel estimé à 1 pour 7 millions de dons depuis la mise en œuvre du dépistage génomique viral, une transmission importante persiste chez les toxicomanes intraveineux. En cas de transmission nosocomiale (centres d'hémodialyse, gestes invasifs, endoscopie, utilisation inappropriée d'autopiqueurs, etc.), il existe toujours un non-respect des règles d'hygiène. La transmission sexuelle existe mais est très faible. La transmission de la mère à l'enfant est d'environ 3 % et concerne principalement les enfants nés de mères co-infectées par le VIH, tout comme celle des professionnels de santé lors des accidents d'exposition au sang. Le dépistage de

l'hépatite C est recommandé uniquement dans ces groupes à risque (anticorps anti-VHC) [40, 41].

Diagnostic de l'hépatite C

Clinique

Après 6 à 12 semaines d'incubation, l'hépatite C aiguë est en règle générale asymptomatique. Les symptômes, lorsqu'ils sont présents, sont non spécifiques, tels qu'un syndrome pseudo-grippal et une asthénie. L'ictère, présent dans 20 % des cas, est un facteur prédictif de guérison. Il n'y a pas de risque d'évolution fulminante. L'évolution est chronique dans 70 % des cas, avec une cirrhose dans 20 à 30 % des cas à 20 ans, d'autant plus rapidement qu'il existe une consommation d'alcool associée ou une co-infection avec le VIH ou le VHB. Vingt pour cent des cirrhotiques feront un carcinome hépatocellulaire, soit une incidence de 3 à 5 % par an.

Biologie

La présence d'anticorps anti-VHC signe uniquement un contact avec le virus, sans présumer de l'activité virale. Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'ARN viral détectable en PCR ultrasensible dans le sérum une semaine après l'infection. Les transaminases augmentent entre le 1er et le 2e mois. L'anticorps anti-VHC n'apparaît que 3 à 4 mois après le début de l'infection, et persiste à vie y compris chez les patients guéris.

Hépatite C et grossesse

Influences respectives

Le VHC n'est pas tératogène. L'hépatite aiguë C ne semble pas modifier le déroulement de la grossesse [42], à l'exception d'un taux accru de cholestase gravidique [40].

La grossesse ne modifie pas le profil évolutif de l'infection. La période du post-partum serait cependant marquée par une décroissance de la virémie chez ces patientes VHC+ [41].

Transmission mère-enfant du VHC

Il n'y a pas de transmission d'infection virale C en cas d'anticorps anti-VHC isolés (ARN négatif). La transmission se fait de façon verticale principalement à l'accouchement [42]. Des cas de contamination *in utero* ont cependant été décrits [43]. Le taux de transmission verticale du VHC se situe entre 3 et 10 % en cas d'infection par le VHC seul [44, 45]. Cependant, ce taux peut être multiplié par deux en cas de co-infection VIH (15–18 %) [46–48], et par trois en cas de co-infection virale B [42, 46, 49, 50] ou lorsque la charge virale est supérieure à 10^5–10^6 copies/mL. Le génotype ne semble pas influencer le risque [51]. Malgré la présence possible d'ARN viral dans le liquide amniotique, l'amniocentèse ne semble pas favoriser l'infection du fœtus. Delamare et al. [90] ont étudié la présence de l'ARN du VHC par PCR dans le liquide amniotique chez 22 femmes enceintes, dont 16 avaient une charge virale plasmatique positive. La recherche était positive dans un seul cas, mais l'enfant n'était pas infecté par le VHC à la naissance. Dans ce cas, le placenta était antérieur et la réalisation d'une procédure transplacentaire ne permet pas d'exclure la possibilité d'une contamination du liquide amniotique par du sang maternel lors de la ponction. Dans une série non publiée [52], 51 enfants issus de mères VHC-ARN positives étaient comparés à 110 enfants issus de mères VHC-ARN négatives. Le taux d'amniocentèse était comparable dans les deux groupes (16,6 *vs* 25,3 % ; p = 0,27). L'amniocentèse n'était pas un facteur de risque de transmission maternofœtale en analyse multivariée. Cependant, en 2001, Minola et al. [53] rapportaient un cas de transmission maternofœtale du VHC dans les suites d'une amniocentèse pour âge maternel à 19 semaines d'aménorrhée. À ce jour, le risque de contamination par le VHC lié à l'amniocentèse ne peut être totalement exclu. Il est donc nécessaire d'évaluer le bénéfice attendu avant de pratiquer ce type d'exploration. Enfin, il est possible que la co-infection VIH-VHC augmente le risque de transmission du VHC au moment de l'amniocentèse.

Le rôle du mode d'accouchement dans la prévention de la transmission du VHC est controversé [42, 47, 51, 54]. La césarienne ne semble pas prévenir la transmission maternofœtale de l'hépatite C [55] contrairement à celle de la co-infection VHC-VIH [56]. L'épisiotomie ne favorise pas la transmission, contrairement aux lacérations vaginales traumatiques [57]. Cependant, dans une étude récente, la césarienne élective, avant la rupture de membranes était associée à un risque moindre de transmission virale par rapport à l'accouchement par voie basse ou à la césarienne en urgence (odds ratio 0 [0–0,87], p = 0,04) [52].

Diagnostic d'infection virale C chez l'enfant

La transmission du VHC de la mère à l'enfant est évoquée sur la persistance d'anticorps anti-VHC chez l'enfant plus de 6 mois après l'accouchement et affirmée par la présence d'ARN du VHC dans le sérum de l'enfant à distance de l'accouchement. En effet, la présence d'anticorps anti-VHC au cours des premiers mois de la vie témoigne seulement d'un transfert passif des anticorps maternels. Les anticorps anti-VHC et l'ARN viral C maternels passent en effet la barrière placentaire. La transmission de l'infection virale de la mère à l'enfant ne doit donc pas être évoquée en cas de séropositivité VHC à la naissance, mais si les anticorps anti-HVC persistent chez l'enfant 6 mois après l'accouchement, et si l'ARN du VHC est retrouvé dans

le sérum de l'enfant au delà du 3e mois de vie. Le délai de 6 mois est probablement un peu court car 19 % des enfants nés de mère VHC+ ont encore des anticorps anti-VHC 12 mois après la naissance, alors que cette recherche est négative à 20 mois dans une étude concernant 258 enfants [44]. Un délai d'au mois 18 mois est donc nécessaire avant de conclure à une infection, car une éradication virale spontanée est possible. Le dépistage par dosage d'anticorps anti-VHC peut donc être proposé à partir de 18 mois, ou un dosage d'ARN à 3 mois de vie qui sera à contrôler à 18 mois. En pratique, il n'y a pas urgence car aucun traitement n'est envisageable à cet âge de vie.

Prise en charge thérapeutique de l'hépatite C en cours de grossesse

Avant la grossesse : procréation médicalement assistée

Si l'un ou l'autre ou les deux membres du couple sont atteints par le VHC, l'assistance médicale à la procréation ne peut être réalisée que dans les centres autorisés à cette pratique. Ces centres doivent se conformer aux règles de bonnes pratiques spécifiques définies par l'arrêté du 10 mai 2001 (publié au *Journal Officiel* du 15 mai 2001 p. 7735) (http://admi.net/jo/20010515/SANP0121721A.html).

Durant la grossesse

Contrairement à l'hépatite B, le dépistage de l'hépatite C en cours de grossesse n'est pas conseillé en dehors de l'existence de facteurs de risque [58, 59]. Il s'agit principalement des patientes séropositives pour le VIH, des partenaires de patients infectés par le VHC, des patientes issues de pays de forte endémie, des antécédents de toxicomanie intraveineuse ou une toxicomanie active, des antécédents d'incarcération, de transfusions de produits sanguins labiles, de partenaires multiples [60] (ces facteurs de risque sont détaillés dans le rapport de l'ANAES de 2001 concernant dépistage de l'hépatite C). Cependant, en ne tenant compte que des facteurs de risque, 60 % des femmes séropositives ne seraient pas dépistées [61]. En cas de détection d'anticorps anti-VHC, une recherche de l'ARN viral doit être effectuée. Celle-ci est positive dans 31 à 94 % des cas [35, 44, 62, 63]. La prise en charge doit alors être effectuée en relation avec un hépatologue.

Le traitement de l'hépatite C s'adresse aux malades adultes atteints d'une infection chronique par le VHC authentifiée par la présence de l'ARN viral dans le sérum. Les indications du traitement reposent sur l'évaluation des lésions histologiques du foie, mais doivent être modulées par la prise en compte de facteurs individuels (altération de la qualité de vie, âge, comorbidités, consommation d'alcool ou de drogues, manifestations extrahépatiques) et virologiques. Ces éléments permettent d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement. Le traitement de l'hépatite C est fondé sur l'interféron alpha pégylé associé à la ribavirine. Tous génotypes confondus, le taux de réponses virales soutenues est de 54 % après un traitement de 6 à 12 mois.

Du fait des effets tératogènes de la ribavirine, la procréation est contre-indiquée pendant et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement chez la femme, 7 mois chez l'homme.

À l'accouchement

La conférence internationale de consensus de 1999 recommande de ne pas modifier le mode d'accouchement en fonction du statut VHC de la mère [64]. Il faut éviter un travail prolongé ainsi que les procédures invasives prénatales (électrodes au scalp, prélèvements de sang fœtal à des fins de détermination du pH ou des lactates). Les extractions instrumentales doivent être limitées au maximum afin de limiter les altérations du cuir chevelu.

Après l'accouchement

Les modalités de dépistage du VHC doivent être mises en place avec l'équipe de pédiatrie (voir plus haut).

Allaitement

Concernant l'allaitement, certaines études ont montré la présence du VHC dans le lait maternel et le colostrum, mais à des niveaux de charges virales nettement plus faibles que dans le sang. Le risque de transmission est controversé, sans doute faible s'il existe. Une seule étude a mis en évidence une transmission chez 3 femmes dans une série de 65 patientes [65]. La conférence internationale de consensus de 1999 ne contre-indique pas l'allaitement maternel dans son rapport [64].

Prévention de l'hépatite C

Elle repose sur la maîtrise des facteurs de risque, et le traitement antiviral avant la grossesse.

Infection à Herpes simplex virus

Rappels de virologie

Les HSV (*Herpes simplex virus*) sont des virus enveloppés, dont le génome est composé d'ADN bicaténaire linéaire appartenant à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae*. L'espèce humaine en est le seul réservoir. Il en existe deux types : HSV-1 et HSV-2. Classiquement HSV-1 est responsable des infections oro-

faciales et HSV-2 de l'herpès génital. Cependant, on assiste à une augmentation des herpès génitaux liés à HSV-1 (jusqu'à 15 à 40 % selon les études) [66–68]. Comme tous les virus de la famille des *Herpesviridae*, l'HSV entraîne d'abord une primo-infection à laquelle peuvent succéder des infections secondaires (récurrence ou infection initiale non primaire chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral). Des périodes d'excrétion virale asymptomatiques, définies comme la détection d'HSV-1 ou d'HSV-2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin, sont également possibles.

Le virus se transmet par contact direct interhumain. La transmission nécessite un contact intime avec un sujet excrétant du virus. Au cours de la primo-infection, la durée moyenne d'excrétion virale est de 8 jours, et peut atteindre 20 jours. Elle est réduite en durée (2 à 4 jours) et en intensité lors des récurrences. L'excrétion virale asymptomatique constitue également un mode de transmission de l'herpès génital et de l'herpès néonatal. Elle est intermittente et ne dure que 1 à 2 jours. Sa fréquence est très variable d'un individu à l'autre. Elle survient chez 50 à 70 % des femmes porteuses d'HSV-2. Elle est plus fréquente pour HSV-2 que pour HSV-1 dans l'année qui suit la primo-infection, chez les femmes qui ont plus de 12 récurrences par an, et dans les 7 jours précédant et suivant une récurrence. Le risque lié à l'herpès en cours de grossesse est celui de la transmission périnatale.

Épidémiologie

La séroprévalence de la femme enceinte en France a été estimée entre 40 et 60 % pour HSV-1 et 17 % pour HSV-2 [69]. Plus de 2 % des femmes font une primo-infection à HSV-2 au cours de leurs grossesses [69]. Les facteurs de risque d'infection à HSV-2 sont le sexe féminin, la précocité du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, l'infection à VIH et un niveau socio-économique faible [70].

L'herpès néonatal est une pathologie rare mais grave, car il expose le nouveau-né à un risque de mortalité et de séquelles neurosensorielles élevé. Dans une large étude prospective, Brown et al. [71] ont constaté un taux d'infection néonatale par HSV de 18/58 362 naissances (3/1 000 naissances vivantes). Sa fréquence est variable d'un pays à l'autre, estimée à 3/100 000 en France (soit environ 20 cas par an) [69]. Elle est due à HSV-2 dans environ deux tiers des cas. La prématurité augmente le risque de contamination fœtale et néonatale.

Herpès durant la grossesse

Atteinte maternelle

Les caractéristiques des infections cutanées de la femme enceinte ne sont pas différentes de celles de la femme non enceinte. Cliniquement, il n'est par ailleurs pas possible de distinguer formellement les récurrences des primo-infections [72]. La primo-infection génitale à HSV-2 est fréquemment asymptomatique ou méconnue. Elle survient 2 à 20 jours (en moyenne 6 à 7 jours) après le contact infectant. Les récurrences sont plus fréquentes dans les 18 mois suivant la primo-infection, après une primo-infection cliniquement grave ou survenue à un âge précoce. Leur fréquence est variable d'un individu à l'autre. Le nombre moyen de récurrences dans l'année qui suit une primo-infection à HSV-2 est de 4.

L'hépatite herpétique est une particularité de la grossesse restant exceptionnelle [73]. Elle survient principalement lors d'une primo-infection herpétique du 3e trimestre de grossesse. Le tableau clinique est celui d'une hépatite aiguë fébrile anictérique comportant une cytolyse et constitue donc un diagnostic différentiel de HELLP syndrome ou de cholestase gravidique. Les lésions cutanéomuqueuses sont inconstantes. Le diagnostic et le traitement sont urgents en raison de la gravité du pronostic maternel et fœtal.

Transmission maternofœtale

Trois modes de contamination sont possibles.

Fœtopathie à HSV

Le fœtus peut être contaminé *in utero*, par voie hématogène transplacentaire, lors d'une primo-infection avec virémie maternelle ou par voie ascendante. Cette transmission du virus peut provoquer une mort fœtale ou une fœtopathie sévère. Cette infection fœtale par le HSV est exceptionnelle, néanmoins possible au cours des trois trimestres de la grossesse. Peu de cas ont été décrits dans la littérature [74–79]. La plupart cas concernent des infections par le virus HSV-2 ; cependant, dans l'article de Diguet et al. [79], l'infection était due à HSV-1.

Les signes échographiques décrits dans les cas d'infection fœtale sont principalement un retard de croissance intra-utérin avec des atteintes du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie), oculaires (microphtalmie, etc.) et cutanéomuqueuses (épaississement cutané ou de l'œsophage), associés aux autres signes non spécifiques d'infection virale.

La recherche d'une infection maternofœtale par HSV-1 ou -2 peut être effectuée devant des signes échographiques compatibles avec cette infection par détection d'ADN viral par PCR dans le liquide amniotique. Cette recherche ne sera effectuée que si la sérologie maternelle témoigne d'une immunité. En cas de positivité de la recherche du génome viral dans le liquide amniotique associée à des anomalies échographiques, une interruption médicale de la grossesse est le plus souvent pratiquée.

Lors de l'examen fœtopathologique, il est possible de mettre en évidence les signes d'une atteinte diffuse par HSV : hypotrophie, lésions cutanées multiples, hépatosplénomégalie, microphtalmie, encéphalopathie avec maladie épileptique, voire méningo-encéphalite nécrosante.

Transmission périnatale

C'est lors de l'accouchement, au moment du passage du fœtus dans la filière génitale, que celui-ci peut se contaminer par contact direct avec les sécrétions cervicovaginales maternelles infectées. Il s'agit du cas le plus fréquent de transmission. C'est en cas de primo-infection maternelle dans le mois précédant l'accouchement que le risque de transmission au fœtus est le plus élevé, du fait d'une charge virale excrétée élevée et prolongée sans aucun anticorps protecteur neutralisant transmis à l'enfant. Cette situation reste exceptionnelle. En cas d'infection initiale génitale non primaire, le risque de contamination du fœtus est légèrement moins élevé. En cas de récurrence maternelle dans la semaine précédant l'accouchement, le risque de contamination fœtale est beaucoup plus faible, car l'excrétion virale est moindre et plus brève et des anticorps anti-HSV ont été préalablement transmis au fœtus. On doit se souvenir que dans deux tiers des cas, l'herpès néonatal survient en dehors de tout antécédent d'herpès maternel : une excrétion virale asymptomatique en est le mécanisme supposé. Toutes lésions cutanées induites (extractions instrumentales, pH au scalp, etc.) augmentent le risque de transmission du virus. Brown et al. [71] ont étudié les risques de transmission maternofœtale en fonction du statut sérologique de la mère, de l'existence ou non d'une excrétion virale asymptomatique, de l'existence de lésions herpétiques à l'admission en salle de naissance, ainsi que de l'influence du mode d'accouchement dans une étude prospective comprenant 58 362 femmes enceintes. Dans cette cohorte, parmi les 202 femmes chez qui le virus a pu être isolé dans les voies génitales au moment de l'accouchement, une infection néonatale a été constatée dans 10 cas (5 %) (odds ratio [OR] : 346 ; IC 95 % : 125–956). L'accouchement par césarienne réduisait significativement le taux de transmission maternofœtale de l'HSV chez les femmes chez qui le virus était détecté dans les voies génitales (1 cas sur 85 césariennes comparé à 9 cas sur 117 accouchements par les voies naturelles ; OR : 0,14 ; IC 95 % : 0,02–1,08 ; p = 0,047). Les autres facteurs de risque de transmission virale à l'accouchement constatés dans cette étude étaient : une primo-infection récente, l'isolement d'HSV-1 plutôt qu'HSV-2, un accouchement avant 38 SA, l'isolement viral au niveau du col utérin, la réalisation de gestes invasifs de monitoring fœtal durant le travail, et un âge maternel de moins de 21 ans. Cette étude prospective de grande envergure nous apporte des informations précieuses quant au portage asymptomatique de l'HSV (évalué à 0,5 % dans cette étude). Il est également important de noter que, dans cette étude, aucun cas d'infection néonatale n'a été constaté chez les 74 patientes présentant des lésions cliniques à l'accouchement (60 ayant accouché par césarienne et 14 par les voies naturelles). On notera par ailleurs un cas d'infection néonatale chez une femme présentant une excrétion infraclinique et ayant accouché par césarienne [71].

L'herpès néonatal se présente sous trois formes principales : cutanéomuqueuse (30 à 40 % des cas), neurologique (30 à 40 %) et systémique (20 à 60 %) [80]. La mortalité varie selon le type d'infection : elle est quasi nulle dans les formes cutanéomuqueuses strictes, d'environ 50 % pour les formes neurologiques et de plus de 80 % pour les formes systémiques. Les taux de séquelles varient également selon le type de l'infection, allant de 30 % pour la forme cutanéomuqueuse à 80 % pour la forme disséminée. Dans les trois formes, le nouveau-né est asymptomatique à la naissance et les signes apparaissent dans les deux premières semaines de vie. La forme neurologique est une méningo-encéphalite associant des troubles du comportement ou de la conscience à des convulsions. Et la forme systémique associe une atteinte hépatique, une pneumopathie et une détérioration neurologique. Des lésions cutanées ou muqueuses d'herpès sont inconstantes dans les formes systémiques ou neurologiques.

Transmission postnatale

Pendant la période postnatale, la transmission virale peut se faire par la mère excrétant de l'HSV à partir d'une atteinte orofaciale ou génitale. Elle peut aussi se faire par un autre membre de l'entourage du bébé, porteur d'une récurrence mais aussi d'une excrétion virale asymptomatique orofaciale. Elle peut également être nosocomiale, à partir d'un membre de l'équipe soignante. La sévérité de l'atteinte du nouveau-né est généralement moindre que lors d'une transmission périnatale ; cependant, les prématurés constituent une population à risque plus élevé.

Prise en charge de l'infection à HSV chez la femme enceinte [69]

Diagnostic de l'infection à HSV chez la femme enceinte

L'interrogatoire doit systématiquement rechercher les antécédents de lésions génitales évocatrices d'herpès chez la femme et son partenaire.

Une sérologie systématique en cours de grossesse n'a pas d'intérêt démontré à ce jour et n'est pas recommandée actuellement.

Les signes cliniques chez la femme enceinte n'ont pas de particularité et doivent être recherchés de façon attentive, en particulier dans le dernier mois de grossesse.

Il est impératif de prouver l'herpès génital par des examens virologiques directs, lors des poussées, quel que soit le terme de la grossesse si l'infection n'a jamais été démontrée par un examen virologique antérieur et de façon systématique au cours du dernier mois de grossesse. Au cours de la grossesse, le diagnostic virologique direct repose sur la culture et/ou la détection d'antigènes et/ou la PCR. La qualité du résultat du diagnostic virologique dépend directement de la qualité du prélèvement, qui doit être réalisé par écouvillonnage appuyé de la lésion pour obtenir une grande richesse cellulaire, et transmis rapidement au laboratoire.

À l'entrée en travail, si la femme a des lésions suspectes d'herpès génital, il est indispensable d'obtenir un diagnostic

virologique rapide par la détection d'antigènes viraux (technique de sensibilité médiocre) qui sera confirmé par culture, voire par biologie moléculaire. Cependant, Gardella et al. [81] ont montré une mauvaise corrélation entre l'examen clinique à l'entrée en salle de naissance et la détection par culture ou PCR de l'excrétion asymptomatique.

Chez les femmes ayant des antécédents d'herpès génital, un prélèvement systématique pour culture au niveau de l'endocol est conseillé. L'intérêt de cette recherche d'une excrétion asymptomatique par PCR chez ces femmes reste à évaluer.

Prévention de l'infection néonatale en cas de primo-infection ou infection initiale non primaire en cours de grossesse

- Lorsqu'elle survient pendant le mois précédant l'accouchement, un traitement par aciclovir à la dose de référence (200 mg×5 par jour per os) est recommandé jusqu'à l'accouchement.
- Lorsqu'elle est antérieure au dernier mois, le traitement est le même que pour l'herpès génital en dehors de la grossesse (aciclovir 200 mg×5 par jour pendant 10 jours per os). Chez ces patientes, une étude a démontré l'intérêt d'un traitement préventif par de l'aciclovir (400 mg×3 par jour per os) à partir de 36 semaines d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement [82]. Ce traitement diminue le nombre de récurrences au moment du travail et le nombre de césariennes.
- L'aciclovir topique n'a pas d'intérêt au cours de la grossesse.
- La réalisation d'une césarienne est toujours indiquée en cas de présence de lésions herpétiques dans la filière génitale lors du travail.
- En l'absence de lésion herpétique pendant le travail, si la primo-infection ou l'infection initiale non primaire date de plus d'un mois et si elle a été traitée de façon adaptée, un accouchement par voie basse est licite.
- En l'absence de lésion herpétique pendant le travail, si la primo-infection ou l'infection initiale non primaire date de moins d'un mois et si elle a été traitée de façon adaptée, un accouchement par voie basse peut être autorisé.

Prévention de l'infection néonatale en cas de récurrences herpétique en cours de grossesse

- À plus de 36 SA : aciclovir 200 mg×5 par jour ou valacyclovir 500 mg×2 par jour jusqu'à l'accouchement.
- À moins de 36 SA : aciclovir 200 mg×5 par jour ou valaciclovir 500 mg×2 par jour durant 5 jours puis reprise à 36 SA jusqu'à l'accouchement. En effet, le traitement préventif a pour objectif principal de diminuer la transmission maternofœtale tout en réduisant le nombre de césariennes. Une diminution, parfois significative, du nombre de césariennes pour récurrence chez les patientes ayant reçu un traitement préventif par aciclovir à partir de 36 semaines d'aménorrhée a été observée dans certaines études [83–89].
- Si une récurrence a lieu dans les 7 jours précédents, en cas de lésions cliniques herpétiques au moment du travail, une césarienne est indiquée s'il n'y a pas de rupture des membranes datant de plus de 6 heures.
- Un accouchement par voie basse est autorisé si le début de la récurrence date de plus de 7 jours, en l'absence de lésions au moment de l'accouchement. Il ne semble pas y avoir d'intérêt à réaliser une césarienne, quelle que soit la situation clinique, plus de 6 heures après la rupture des membranes.

Conduite à tenir pendant le travail en cas d'accouchement par voie basse

- On limitera le nombre de toucher vaginaux.
- La rupture des membranes doit avoir lieu le plus tard possible.
- Les voies génitales seront désinfectées par de la chlorhexidine.
- Les capteurs de tocométrie interne et les électrodes au scalp sont proscrits.

Prise en charge néonatale

- L'équipe de pédiatrie doit être prévenue.
- Un examen clinique attentif du nouveau-né est réalisé.
- Des prélèvements viraux des yeux et de la muqueuse buccale sont réalisés à J3.
- Une surveillance prolongée est effectuée.
- Des conseils de sortie spécifiques sont remis aux parents. Dans la conférence de consensus de 2001, la fiche de surveillance à domicile, à expliquer et à remettre aux parents d'un nouveau-né, comprenait les conseils et recommandations suivants [69] :
  - Éviter :
    - le refroidissement ;
    - les blessures de la peau ;
    - la circoncision.
  - Signes suspects devant motiver une consultation par un pédiatre en urgence :
    - sur la peau : apparition de vésicules, petites cloques transparentes, de 1 à 10 mm de diamètre, souvent groupées sur une peau rouge ;
    - au niveau des yeux : un œil rouge qui pleure en permanence ;
    - en ce qui concerne le comportement de l'enfant : une perte d'appétit, un refus de boire, des vomissements importants, une somnolence excessive (pendant la toilette, les repas) ou au contraire une irritabilité marquée par l'impossibilité de calmer l'enfant, avec des sursauts presque incessants en l'absence de bruit ;
    - des difficultés à respirer ;
    - une jaunisse qui ne diminue pas ;
    - un saignement (par le nez, la bouche ou l'anus) ;
    - des crises convulsives (secousses rythmées d'un seul ou de plusieurs membres), une révulsion des yeux vers le haut ou vers le bas ;
    - une température rectale anormalement élevée, supérieure à 37,8 °C.

RÉFÉRENCES

[1] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51 : 237–67.

[2] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350 : 1118–29.

[3] Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003; 362 : 2089–94.

[4] Denis F, Tabaste JL, Ranger-Rogez S. Prevalence of HBs Ag in about 21,500 pregnant women. Survey at twelve French University Hospitals. The Muticentric Study Group. Pathol Biol (Paris) 1994; 42 : 533–8.

[5] Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes : a case-control study. J Hepatol 2005; 43 : 771–5.

[6] Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post-partum : aspects on vertical transmission. Scand J Infect Dis 2003; 35 : 814–9.

[7] Rawal BK, Parida S, Watkins RP, et al. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. Lancet 1991; 337 : 364.

[8] Ranger-Rogez S, Denis F. Hepatitis B mother-to-child transmission. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2 : 133–45.

[9] Stevens CE. In utero and perinatal transmission of hepatitis viruses. Pediatr Ann 1994; 152 : 155–8.

[10] Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975; 292 : 771–4.

[11] Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, et al. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2004; 10 : 437–8.

[12] Schweitzer IL, Wing A, McPeak C, Spears RL. Hepatitis and hepatitis-associated antigen in 56 mother-infant pairs. JAMA 1972; 220 : 1092–5.

[13] Schweitzer IL, Mosley JW, Ashcaval M, et al. Factors influencing neonatal infection by hepatitis B virus. Gastroenterology 1973; 65 : 277–83.

[14] Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. N Engl J Med 1976; 294 : 746–9.

[15] Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. J Infect Dis 1978; 138 : 668–71.

[16] Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay : correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. J Med Virol 1979; 3 : 237–41.

[17] Boxall EH, Flewett TH, Dane DS, et al. Letter : Hepatitis-B surface antigen in breast milk. Lancet 1974; 2 : 1007–8.

[18] Linnemann CC, Goldberg S. Letter : HBAg in breast milk. Lancet 1974; 2 : 155.

[19] Stiehm ER, Keller MA. Breast milk transmission of viral disease. Adv Nutr Res 2001; 10 : 105–22.

[20] Dieu E, Bocket L, Coursier J, et al. Hepatitis B viral infection treated with lamivudine during pregnancy. Gastroenterol Clin Biol 2009; 33 : 391–3.

[21] Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology 2009; 49 (5 Suppl.) : S185–95.

[22] Su GG, Pan KH, Zhao NF, et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. World J Gastroenterol 2004; 10 : 910–2.

[23] Terrault NA, Jacobson IM. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. Semin Liver Dis 2007; 27 (Suppl. 1) : 18–24.

[24] Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection : a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Viral Hepat 2009; 16 : 94–103.

[25] Li XM, Shi MF, Yang YB, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. World J Gastroenterol 2004; 10 : 3215–7.

[26] Xiao XM, Li AZ, Chen X, et al. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2007; 96 : 167–70.

[27] Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. Lancet 1988; 2 : 833–4.

[28] Chang MH. Hepatitis B virus infection. Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12 : 160–7.

[29] Andre FE, Zuckerman AJ. Review : protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. J Med Virol 1994; 44 : 144–51.

[30] Zuckerman JN. Review : hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. J Med Virol 2007; 79 : 919–21.

[31] Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. J Viral Hepat 2008; 15 : 37–41.

[32] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la Santé publique. 22 avril 2010/n°14–15 : http: // www.invs.sante.fr/beh/2010/14_15/beh_14_15.pdf.

[33] Aussel L, Denis F, Ranger S, et al. Prevalence of antibodies to the hepatitis C virus in pregnant foreign residents in France. Pathol Biol (Paris) 1991; 39 : 991–6.

[34] Roudot-Thoraval F. Modifications of epidemiological characteristics of hepatitis C. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26 : B138–43.

[35] Marcellin P, Bernuau J, Martinot-Peignoux M, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in asymptomatic anti-HIV1 negative pregnant

RÉFÉRENCES

women and their children. Dig Dis Sci 1993 ; 38 : 2151–5.

[36] Faulques B, Michault A, Sevidjian B, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in pregnant woman on the island of Reunion. Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : 355–8.

[37] Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994 : seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. Hepatology 1997 ; 25 : 1490–6.

[38] Salleras L, Bruguera M, Vidal J, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in pregnant women in Catalonia. Med Clin (Barc) 1994 ; 103 : 721–4.

[39] Bernard PH. Hepatitis B and C virological tests : interpretation and practical results in women. Gynecol Obstet Fertil 2005 ; 33 : 423–8.

[40] Berkley EM, Leslie KK, Arora S, et al. Chronic hepatitis C in pregnancy. Obstet Gynecol 2008 ; 112 : 304–10.

[41] Lin HH, Kao JH. Hepatitis C virus load during pregnancy and puerperium. BJOG 2000 ; 107 : 1503–6.

[42] Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : evidence for preventable peripartum transmission. Lancet 2000 ; 356 : 904–7.

[43] Resti M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999 ; 31 : 489–93.

[44] Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus : prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. BMJ 1998 ; 317 : 437–41.

[45] Kudo T, Yanase Y, Ohshiro M, et al. Analysis of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus : quasispecies nature and buoyant densities of maternal virus populations. J Med Virol 1997 ; 51 : 225–30.

[46] Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfected with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 1121–4.

[47] Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission : risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. Int J Epidemiol 1998 ; 27 : 108–17.

[48] Thomas DL, Villano SA, Riester KA, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. J Infect Dis 1998 ; 177 : 1480–8.

[49] Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. Hepatology 2000 ; 31 : 751–5.

[50] Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. Lancet 1995 ; 345 : 289–91.

[51] Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Hepatology 2001 ; 34 : 223–9.

[52] Poiraud CJ, Amiot X, Berkane N, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : a case-control study of risk factors [abstract]. Gastroenterology 2001 ; 120 (Suppl. 1) : A366.

[53] Minola E, Maccabruni A, Pacati I, Martinetti M. Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Hepatology 2001 ; 33 : 1341–2.

[54] Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus : high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. J Infect Dis 2000 ; 182 : 1511–4.

[55] McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers : analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 199 (315) : e1–5.

[56] Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. Pediatr Infect Dis J 1995 ; 14 : 195–9.

[57] Steininger C, Kundi M, Jatzko G, et al. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. J Infect Dis 2003 ; 187 : 345–51.

[58] Consensus Development Conference. Hepatitis C : screening and treatment. Paris, France, 16–17 January 1997. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 21 (1 Pt 2) : S1–216.

[59] EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26–28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 1999 ; 30 : 956–61.

[60] Leikin EL, Reinus JF, Schmell E, Tejani N. Epidemiologic predictors of hepatitis C virus infection in pregnant women. Obstet Gynecol 1994 ; 84 : 529–34.

[61] Hillemanns P, Langenegger P, Langer BC, et al. Prevalence and follow-up of hepatitis C virus infection in pregnancy. Z Geburtshilfe Neonatol 1998 ; 202 : 127–30.

[62] Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V, et al. Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-seronegative women : a prospective study with hepatitis C virus RNA testing. Hepatology 1993 ; 17 : 772–7.

RÉFÉRENCES

[63] Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. Pediatrics 1998; 102 (2 Pt 1) : 355–9.

[64] EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26–27 February 1999. Consensus statement. J Hepatol 1999; 31 (Suppl. 1) : 3–8.

[65] Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. J Hepatol 1998; 29 : 191–7.

[66] Sizemore JM, Lakeman F, Whitley R, et al. The spectrum of genital herpes simplex virus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic. J Infect Dis 2006; 193 : 905–11.

[67] Janier M, Scieux C, Meouchi R, et al. Virological, serological and epidemiological study of 255 consecutive cases of genital herpes in a sexually transmitted disease clinic of Paris (France) : a prospective study. Int J STD AIDS 2006; 17 : 44–9.

[68] Ross JD, Smith IW, Elton RA. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978–1991. Genitourin Med 1993; 69 : 381–3.

[69] Management of mucocutaneous herpes in the immunocompetent subject (ocular manifestations excepted. Consensus Conference under the care of the French Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (ANAES). Arch Pediatr 2002; 9 : 744–54.

[70] Xu F, Markowitz LE, Gottlieb SL, Berman SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States. Am J Obstet Gynecol 2007; 196 (43) : e1–6.

[71] Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 2003; 289 : 203–9.

[72] Hensleigh PA, Andrews WW, Brown Z, et al. Genital herpes during pregnancy : inability to distinguish primary and recurrent infections clinically. Obstet Gynecol 1997; 89 : 891–5.

[73] Allen RH, Tuomala RE. Herpes simplex virus hepatitis causing acute liver dysfunction and thrombocytopenia in pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 106 (5 Pt 2) : 1187–9.

[74] Hutto C, Arvin A, Jacobs R, et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. J Pediatr 1987; 110 : 97–101.

[75] Vasileiadis GT, Roukema HW, Romano W, et al. Intrauterine herpes simplex infection. Am J Perinatol 2003; 20 : 55–8.

[76] Parish WR. Intrauterine herpes simplex virus infection. Hydranencephaly and a nonvesicular rash in an infant. Int J Dermatol 1989; 28 : 397–401.

[77] Lee A, Bar-Zeev N, Walker SP, Permezel M. In utero herpes simplex encephalitis. Obstet Gynecol 2003; 102 (5 Pt 2) : 1197–9.

[78] Johansson AB, Rassart A, Blum D, et al. Lower-limb hypoplasia due to intrauterine infection with herpes simplex virus type 2 : possible confusion with intrauterine varicella-zoster syndrome. Clin Infect Dis 2004; 38 : e57–62.

[79] Diguet A, Patrier S, Eurin D, et al. Prenatal diagnosis of an exceptional intrauterine herpes simplex type 1 infection. Prenat Diagn 2006; 26 : 154–7.

[80] Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. Semin Pediatr Infect Dis 2005; 16 : 271–81.

[81] Gardella C, Brown ZA, Wald A, et al. Poor correlation between genital lesions and detection of herpes simplex virus in women in labor. Obstet Gynecol 2005; 106 : 268–74.

[82] Scott LL, Hollier LM, McIntire D, et al. Acyclovir suppression to prevent clinical recurrences at delivery after first episode genital herpes in pregnancy : an open-label trial. Infect Dis Obstet Gynecol 2001; 9 : 75–80.

[83] Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery : a systematic review. Obstet Gynecol 2003; 102 : 1396–403.

[84] Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, et al. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery : a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2006; 108 : 141–7.

[85] Brocklehurst P. Antenatal serum screening for genital herpes : a study of knowledge and attitudes of women at a central London hospital. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105 : 125–6.

[86] Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2003; 188 : 836–43.

[87] Braig S, Luton D, Sibony O, et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 96 : 55–8.

[88] Scott LL, Hollier LM, McIntire D, et al. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. Infect Dis Obstet Gynecol 2002; 10 : 71–7.

[89] Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, et al. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2006; 194 : 774–81.

[90] Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, Grangé JD. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid : a prospective study. J Hepatol 1999; Sep 31(3) : 416–20.

CHAPITRE 36

Infection par le VIH

L. Mandelbrot

Les traitements antirétroviraux ont permis de transformer l'infection par le VIH en une pathologie chronique et de réduire le taux de transmission mère-enfant à moins de 2 % dans les pays développés. L'infection congénitale à VIH ne fait pas l'objet d'un diagnostic anténatal car la transmission est essentiellement tardive (fin de grossesse ou accouchement). En revanche, il faut tenir compte du risque potentiel de transmission lors de toute amniocentèse ou autre geste invasif.

Épidémiologie

En France, le nombre d'accouchements de femmes séropositives pour le VIH est d'environ 1 500 par an. La prévalence chez les femmes enceintes est proche de celle de la population générale, de l'ordre de 2 ‰ (données de la notification obligatoire à l'Institut de Veille Sanitaire : www.invs.sante.fr). L'incidence des nouvelles contaminations, qui se font essentiellement par voie sexuelle, tend enfin à diminuer, mais reste de l'ordre de 7 000 par an (dont 40 % de femmes). L'Île-de-France et les Antilles-Guyane sont les régions les plus touchées.

Sur le plan mondial, il est estimé que 33 millions de personnes sont porteurs du VIH, qu'il y a 2,7 millions de nouvelles contaminations par an, et 2 millions de décès par an, dont 280 000 enfants (www.unaids.org/fr/default.asp). Les séroprévalences les plus élevées sont en Afrique australe, où elles dépassent 25 % chez les femmes enceintes, alors qu'elles sont de l'ordre de 1 à 10 % en Afrique de l'Ouest. Cela se reflète chez les immigrées venant de ces pays ; ainsi, les Africaines représentent environ 70 % des femmes enceintes infectées par le VIH en France.

Indications thérapeutiques chez la femme infectée par le VIH

En l'absence de traitement, la période asymptomatique dure en moyenne de 8 à 10 ans avant l'évolution vers le SIDA. Cette évolution diffère beaucoup selon les individus. Deux marqueurs pronostiques sont utilisés : la diminution de la numération des lymphocytes CD4 traduisant le déficit immunitaire et le taux d'ARN VIH plasmatique (charge virale) traduisant la réplication.

Les médicaments antirétroviraux diminuent la réplication virale sans supprimer le virus de l'organisme. Le premier antirétroviral, la zidovudine (Rétrovir®, AZT) fait partie de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase. Les autres classes sont les inhibiteurs de la protéase virale, les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase et, plus récemment, les inhibiteurs de la fusion, les anti-CCR5 et les anti-intégrases.

Des combinaisons de molécules permettent d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable en quelques semaines, effet qui est prolongé si l'observance est bonne. La remontée du taux de CD4 est plus lente (plusieurs mois ou années). Leur efficacité, virologique et clinique, justifie l'acronyme HAART (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*, thérapeutique antirétrovirale hautement active).

Les combinaisons les plus utilisées actuellement sont des trithérapies de deux analogues nucléosidiques et une antiprotéase, ou bien un inhibiteur non nucléosidique. Plusieurs autres types de combinaison, comportant une à cinq molécules, sont également utilisés.

Hors du contexte de la prophylaxie, le traitement est à vie. Compte tenu des contraintes et des effets secondaires, la mise en route d'un traitement est envisagée avec les patients selon l'état immuno-virologique. Il y a une indication à traiter lorsqu'il y a des symptômes cliniques ou un taux de lymphocytes CD4 diminué, à moduler selon la charge virale. Actuellement, les recommandations sont de traiter un taux de CD4 inférieur à 350 à 500/mm^3.

Toxicité des antirétroviraux pour le fœtus/enfant

La plupart des antirétroviraux passent la barrière placentaire à des degrés variables. La seule molécule tératogène est l'efavirenz (Sustiva®, Atripla®). Chez le singe, une étude a observé 3 malformations sur 20 expositions : une fente palatine, une anencéphalie avec anophtalmie et une microphtalmie. Des cas de malformations sont rapportés chez l'homme, mais leur fréquence semble faible. Les analogues nucléosidiques, en particulier l'AZT, entraînent fréquemment des neutropénies et surtout des anémies, de sévérité variable. Les anémies sont réversibles à l'arrêt du traitement, mais des conséquences à long terme sur l'hématopoïèse ont été mises en évidence. En outre, les analogues nucléosidiques sont associés à la survenue de cytopathies mitochondriales

parfois irréversibles à l'arrêt du traitement. Dans les études françaises [1], la fréquence de cette pathologie était de 1 % (13/1 229) après exposition à AZT + 3TC et de 0,4 % (5/1 318) sous AZT, contre aucun cas (0/1 732) en l'absence d'exposition aux traitements. Les symptômes sont le plus souvent neurologiques (convulsions, retard psychomoteur), parmi lesquels 2 décès. On note des cas de cardiomyopathie ou de myopathie, mais il existe des formes asymptomatiques dont le diagnostic est ignoré en pratique courante. Le risque de cancer dans l'enfance ne paraît pas augmenté, hormis après exposition *in utero* à la didanosine. Un risque d'hypotrophie a été évoqué par certains auteurs, mais a pu être écarté par l'analyse de la cohorte française EPF (Enquête périnatale française) [2]. La possibilité qu'il y ait d'autres effets à long terme demeure une préoccupation, y compris pour les molécules qui ne disposent pas encore d'un recul, telles le ténofovir (Viread®, Truvada®), et dont l'utilisation est croissante.

La prescription et la surveillance doivent tenir compte également des risques de toxicité pour la mère, notamment si elle est traitée exclusivement pour la prévention de la transmission mère-enfant.

Transmission mère-enfant du VIH

Taux de transmission (fig. 36.1)

Sans prévention, le taux de transmission mère-enfant du VIH-1 est de l'ordre de 20 %. La charge virale (taux d'ARN VIH) plasmatique est le déterminant le plus important. Le taux de transmission augmente proportionnellement à la charge virale maternelle, en l'absence de traitement ou sous traitement antirétroviral, et ce quel que soit le type de traitement (fig. 36.2). Lorsque la charge virale plasmatique à l'accouchement est indétectable (< 50 copies/mL), le risque de transmission mère-enfant est faible (3 ‰), sans être nul [3]. Cette transmission « résiduelle » s'observe le plus souvent lorsque la charge virale est élevée au 2e trimestre, le contrôle virologique étant obtenu tardivement dans la grossesse [4].

Divers autres facteurs sont associés au risque de transmission. En particulier, le type de virus est important, car pour le VIH de type 2, virus beaucoup moins répandu que le type 1, le taux de transmission mère-enfant n'est que de 1 à 4 % sans prévention. Les caractéristiques génétiques du fœtus jouent un rôle, qui est peu connu, hormis l'observation que les filles sont plus souvent infectées que les garçons.

Moments et mécanismes de la transmission mère-enfant

La transmission mère-enfant peut survenir *in utero*, à l'accouchement [5] ou par l'allaitement. La transmission à l'accouchement est plus fréquente que la transmission *in utero* (fig. 36.3).

En cas de transmission *in utero*, l'enfant est virémique dès la naissance. La transmission *in utero* n'a pas lieu au 1er trimestre, est exceptionnelle au 2e trimestre et survient plutôt dans les dernières semaines de la grossesse. L'infection congénitale par le VIH n'entraîne pas de malformation ou dysmorphie ; de rares cas de fœtopathie ont

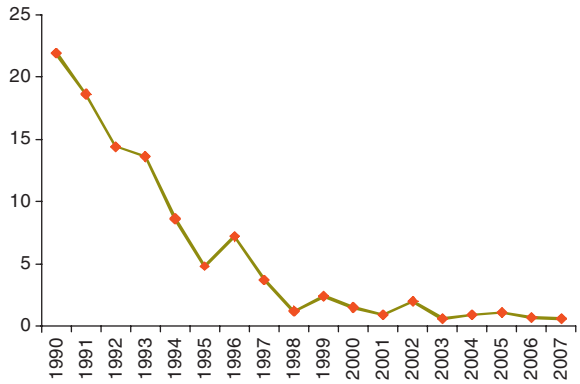


Fig. 36.1. – *Évolution du taux de transmission mère-enfant du VIH-1 dans la cohorte française EPF.*

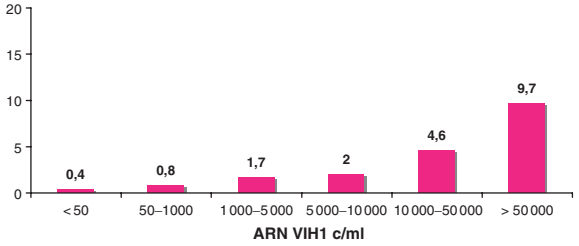


Fig. 36.2. – *Taux de transmission du VIH-1 en fonction de la charge virale maternelle (ARN VIH-1) à l'accouchement, chez les femmes traitées et accouchant à plus de 37 SA (données EPF 2001–2007). À noter que 96 % des femmes avaient une charge virale inférieure à 1 000 copies/mL. Taux global de transmission = 35/3 729 = 0,94 %.*

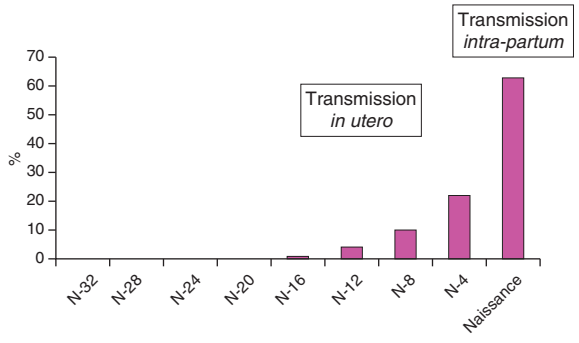


Fig. 36.3. – *Moments de la contamination (transmission mère-enfant) (en dehors de tout traitement et de tout allaitement au sein) estimé en semaines avant la naissance (d'après [5]).*

été décrits suite à des infections *in utero*, cela avant l'avènement des traitements.

Il est donc impossible d'envisager un diagnostic anténatal de l'infection à VIH.

Le virus peut être transmis par voie hématogène transplacentaire ou par voie ascendante. L'exposition du fœtus au VIH est fréquente, sans toutefois donner toujours lieu à une contamination.

Facteurs obstétricaux

L'importance des facteurs obstétricaux a été mise en évidence avant l'utilisation d'antirétroviraux. La césarienne programmée, à membranes intactes, a un effet protecteur parfaitement démontré [6], mais qui semble superflue chez les femmes traitées efficacement.

Le taux de transmission mère-enfant augmente en cas d'accouchement prématuré (fig. 36.4), de rupture prématurée des membranes (le taux de transmission augmentant en fonction de la durée d'ouverture de l'œuf), de chorioamniotite et de liquide amniotique sanglant. Les autres facteurs obstétricaux de transmission mère-enfant sont la gémellité, qui augmente le risque de transmission pour le premier jumeau, et les gestes invasifs ou traumatisants au cours de la grossesse (amniocentèse, cerclage, version par manœuvres externes, amnioscopie) [7, 8]. Cette relation est plus difficile à évaluer depuis l'introduction de la prophylaxie antirétrovirale, en raison du nombre plus faible d'enfants infectés.

Conduite à tenir pratique

Dépistage du VIH, information et annonce

Le dépistage n'est pas obligatoire, mais doit être systématiquement proposé (arrêté du 27/01/93) lors de la déclaration de grossesse, même si la patiente a déjà fait un test avant la grossesse. Le test à l'insu est proscrit, et la prescription doit s'accompagner d'une information. L'acceptabilité est excellente. En cas de refus, il est important de dialoguer avec la femme pour comprendre ses motifs et l'encourager au dépistage.

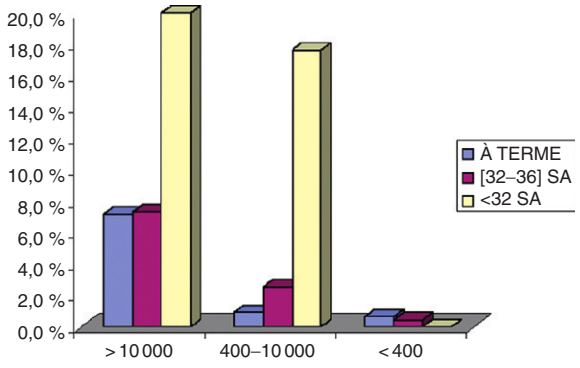


Fig. 36.4. – *Taux de transmission mère-enfant et prématurité, en fonction de la charge virale maternelle (EPF 1997–2004).*

On doit aussi proposer le dépistage au futur père et penser à renouveler le dépistage au 3e trimestre chez toute femme séronégative au premier test qui présente un risque accru d'exposition au VIH durant la grossesse (toxicomanie, multipartenariat, rapports sexuels avec un homme séropositif).

En cas de dépistage positif, un test de confirmation est prélevé, en informant la patiente, et en préparant les conditions de l'annonce du diagnostic dans les conditions humaines optimales. En particulier, il est important d'aider la patiente à annoncer le diagnostic à son partenaire.

Le premier bilan comporte (outre les examens usuels pour le suivi de grossesse) :

- l'évaluation VIH : clinique, numération des lymphocytes CD4 et charge virale (ARN VIH) plasmatique ;
- la recherche de co-infections : sérologies VDRL-TPHA, toxoplasmose, cytomégalovirus, hépatites B et C, transaminases, frottis cervical.

Traitement pendant la grossesse : principales situations (fig. 36.5)

Un traitement antirétroviral est toujours indiqué. Les questions qui se posent diffèrent selon que la femme connaissait ou non sa séropositivité avant la grossesse et selon son état immuno-virologique, les co-infections et le contexte obstétrical. Les recommandations sont régulièrement actualisées en France [9] et dans d'autres pays [10].

Femmes déjà traitées

Le traitement ne doit pas être arrêté, il sera poursuivi ou si besoin modifié. Les indications de changement de traitement sont l'inefficacité, la mauvaise tolérance, ou si un médicament est déconseillé pendant la grossesse. Les traitements proscrits sont l'efavirenz, tératogène pour le système nerveux fœtal, et l'association ddI + d4T, qui comporte un risque d'acidose lactique pour la mère. De nombreux médicaments sont à éviter, faute d'un recul suffisant, et seront remplacés par des traitements validés pendant la grossesse si possible.

Femmes non traitées

Si le traitement est nécessaire pour la santé de la femme elle-même (symptômes cliniques, CD4 bas), il sera débuté sans tarder et poursuivi après l'accouchement.

Si la patiente n'a pas d'indication de traitement pour elle-même, l'objectif est alors la prévention de la transmission du VIH à l'enfant. Le traitement sera arrêté après l'accouchement. Les questions posées sont : quelles molécules choisir et quand débuter le traitement pour optimiser l'efficacité et la tolérance ?

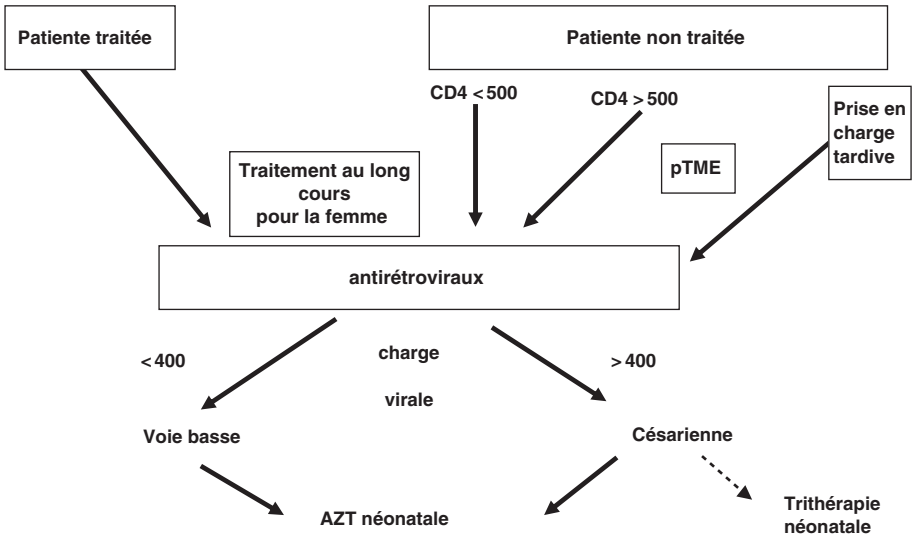


Fig. 36.5. – *Arbre décisionnel indiquant les recommandations de prise en charge périnatale en cas d'infection à VIH (rapport Yéni 2010).*

Quels médicaments utiliser ?

Pour obtenir une charge virale indétectable, l'attitude actuelle est habituellement d'utiliser, comme pour un traitement au long cours, une trithérapie comportant deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur de la protéase virale. Les deux inhibiteurs nucléosidiques de première intention sont la combinaison AZT + 3TC (zidovudine + lamivudine, Combivir®). L'inhibiteur de la protéase virale est prescrit en association avec le ritonavir à 100 mg, pour « booster » sa biodisponibilité.

Dans des cas particuliers, notamment si la charge virale initiale est faible (< 1 000 copies/mL), d'autres stratégies peuvent être envisagées après discussion multidisciplinaire.

Un essai thérapeutique (ANRS135 Primeva) récent a évalué une stratégie de prévention par le lopinavir/ritonavir (Kaletra®) sans adjonction d'inhibiteur nucléosidique chez des patientes sélectionnées n'ayant aucune indication de traitement pour leur propre santé. Les premiers résultats sont encourageants.

Quand débuter le traitement ?

Le risque de transmission est négligeable en début de grossesse et a lieu surtout dans les dernières semaines de grossesse et lors de l'accouchement. Toutefois, un traitement débuté tardivement comporte un risque d'échec, surtout en cas d'accouchement prématuré. Par conséquent, les recommandations françaises de 2008 sont de commencer le traitement au début du 2e trimestre (avant 20 SA), en cas de facteur de risque d'accouchement prématuré et/ou si la charge virale maternelle est élevée. De même, il est conseillé de débuter le traitement avant toute amniocentèse ou geste invasif (voir ci-dessous). En l'absence de facteur de risque, le traitement peut débuter au plus tard à la fin du 2e trimestre (vers 26 SA).

Suivi médical pendant la grossesse et surveillance du traitement antirétroviral

L'objectif est d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable avant 37 SA, ce qui nécessite en général entre 1 et 3 mois de traitement, selon le niveau initial. La surveillance biologique est mensuelle. Outre la charge virale et CD4 pour juger de l'efficacité, le suivi de la tolérance maternelle comporte en règle générale (à adapter selon les médicaments) : NFS, transaminases, lipase, glycémies.

Lorsque la charge virale reste (ou devient) élevée, il faut rechercher une interaction médicamenteuse, un sous-dosage et surtout un problème d'observance.

Tout symptôme inhabituel ou élévation des transaminases doit faire évoquer une toxicité médicamenteuse. En pratique, il faut connaître les risques suivants : anémie ou neutropénie (AZT), diabète (les inhibiteurs de la protéase virale augmentent l'insulino-résistance), allergie cutanée [abacavir (Ziagen®) et névirapine (Viramune®)], neuropathie périphérique, pancréatite, acidose lactique et hépatite, possibles avec chacune des classes médicamenteuses.

Les complications du SIDA sont devenues rares. En cas de lymphocytes CD4+ inférieurs à 200/mm^3 une prophylaxie de la pneumocystose est indiquée par cotrimoxazole (Bactrim®).

Prise en charge tardive

La prise en charge est tardive soit en raison d'un travail prématuré, soit d'un accès tardif aux soins. Il y a une véritable urgence à instaurer une trithérapie (habituellement AZT-3TC-lopinavir/r), sans attendre les résultats du nombre de CD4 et de charge virale, une perfusion d'AZT, une césarienne programmée et un traite-

ment postexposition du nouveau-né renforcé à type de multithérapie.

Cette situation se produit souvent dans un contexte de grande précarité sociale et/ou psychologique. L'adhésion de la patiente nécessite un suivi rapproché, voire une hospitalisation.

Dans le cas extrême où la femme arrive non traitée en salle d'accouchement, la perfusion d'AZT peut être associée à une dose de 200 mg de névirapine chez la mère. Pour diminuer le risque de sélectionner un virus résistant, il faut prescrire chez cette dernière une multithérapie en post-partum.

Infection par le VIH et diagnostic anténatal

Puisque la transmission se produit en fin de grossesse ou à l'accouchement, il n'y a pas lieu de faire un diagnostic anténatal de l'infection à VIH. Quant aux effets secondaires de l'exposition *in utero* aux antirétroviraux, leur diagnostic est postnatal, même si nous avons diagnostiqué un cas d'anémie sévère *in utero* par l'augmentation du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne.

La préoccupation principale est le risque de transmission nosocomiale lors d'un geste réalisé pour le diagnostic d'une pathologie fœtale survenant indépendamment de la séropositivité VIH maternelle.

Risques de l'amniocentèse et des gestes invasifs

Les gestes de ponction ovulaire comportent des risques bien connus, tels que la rupture des membranes, la chorioamniotite et les hémorragies fœtomaternelles, qui sont eux-mêmes des facteurs de risque de transmission mère-enfant.

Nous avons étudié cette question dans l'Enquête périnatale française, sur les grossesses uniques de femmes infectées par le VIH-1 entre 1985 et 2006 (n = 10 744) [7].

Une amniocentèse a eu lieu dans 1,8 % (166/9 302) des grossesses, la proportion ayant augmenté de 0,8 % avant 1994 à 4,7 % en 2005–2006. Les indications de l'amniocentèse étaient diverses, mais la plupart étaient pour un risque accru de trisomie 21.

On note une tendance à l'augmentation du taux de transmission mère-enfant en cas d'amniocentèse, aussi bien chez les femmes non traitées que chez les femmes recevant des mono- ou bithérapies ; toutefois, la différence n'est pas statistiquement significative. Dans l'analyse multivariée, ajustant pour le traitement, le taux de lymphocytes CD4, le mode d'accouchement, le terme et la parité, le risque associé à l'amniocentèse (OR) était de 2,6 (IC 95 % : 0,8–8,5 ; p = 0,14) (tableau 36.1).

Chez les 81 femmes traitées par multithérapie, il n'y a eu aucun cas de transmission (IC 95 % : 0,0–4,4). Il a néanmoins été constaté un cas de transmission après amniocentèse dans notre cohorte, concernant une grossesse gémellaire, donc exclue de cette étude.

En conclusion, nous n'avons pas démontré que la réalisation d'une amniocentèse augmente de manière significative le risque de transmission mère-enfant du VIH. Trois autres publications [11–13], l'une italienne et les autres espagnoles, trouvent des résultats similaires sur un total de 69 amniocentèses chez des femmes infectées par le VIH. Cependant, malgré la taille importante de notre cohorte, le nombre d'amniocentèses est insuffisant pour exclure un risque de l'ordre d'une contamination lors d'un accident exposant au sang (estimé à 3 ‰ en moyenne).

À noter qu'il y a eu 5 cas d'interruption médicale de grossesse (3,0 %) dans le groupe amniocentèse, un taux plus élevé que dans le groupe sans amniocentèse. Une seule interruption médicale de grossesse était pour anomalie chromosomique, une trisomie 13. Pendant les 20 ans de l'étude, l'incidence globale de la trisomie 21 parmi les enfants nés vivants de l'Enquête périnatale française était de 1,3 ‰ (14/10 678), du même ordre que dans la population générale en France.

TABLEAU 36-1

Taux de transmission mère-enfant (TME) en fonction de l'amniocentèse, stratifié par type de traitement (EPF 1985–2006) (d'après [7]).

	N	*TME*		*OR (IC 95 %)*	*p*
		n	*%*		
Femmes non traitées					
Amniocentèse	12	3	25,0	1,7 (0,5–6,4)	0,41
Pas d'amniocentèse	2 113	343	16,2	1	
Monothérapie ou bithérapie					
Amniocentèse	49	3	6,1	1,9 (0,6–6,5)	0,22
Pas d'amniocentèse	3 556	117	3,3	1	
Multithérapie					
Amniocentèse	81	0	0,0	–	1,0
Pas d'amniocentèse	2 528	30	1,2	–	

Conduite à tenir pratique

Nous pouvons donc conclure qu'une femme séropositive pour le VIH doit avoir le même accès qu'une autre femme, volontaire, au dépistage des anomalies fœtales. Les recommandations françaises actuelles [9] sont de débuter une multithérapie avant de réaliser une amniocentèse chez une femme séropositive pour le VIH, réalisant une prophylaxie pré-/post-exposition. Si la femme n'est pas encore traitée ou présente une charge virale non contrôlée, on conseille de différer l'amniocentèse pour la faire dans de bonnes conditions de sécurité. Les antirétroviraux sont ensuite poursuivis par voie orale chez la mère jusqu'à l'accouchement.

Outre le traitement par voie orale chez la femme, une perfusion d'AZT est conseillée (1 mg/kg/h dans les 2 heures précédant et suivant le geste), par analogie avec la prophylaxie à l'accouchement. Cette précaution a l'avantage supplémentaire d'éviter de banaliser le geste.

Nous conseillons par principe d'éviter si possible la voie transplacentaire. Enfin, les gestes plus invasifs, biopsie de trophoblaste ou prélèvement de sang fœtal, sont potentiellement plus à risque d'entraîner des contacts sanguins maternofœtaux, bien que nous disposions de peu de données.

En l'absence de sérologie VIH pendant la grossesse, il est important d'offrir le dépistage sérologique avant tout geste invasif de diagnostic anténatal.

Précautions à prendre pendant la grossesse

Les mesures importantes sont la prévention de l'accouchement prématuré et de la rupture prématurée des membranes, et le traitement des infections cervicovaginales, en particulier l'herpès génital, les vaginites et les condylomes, volontiers florides et récidivants. Il faut éviter les gestes pouvant entraîner une infection ascendante ou des échanges sanguins maternofœtaux. L'amnioscopie et les versions par manœuvre externe sont proscrites. Si un cerclage est nécessaire, il faut l'encadrer par un traitement antirétroviral.

Conduite de l'accouchement

Place de la césarienne

L'accouchement est une période à risque de transmission mère-enfant, justifiant une discussion au cas par cas du mode d'accouchement avec la femme. Les recommandations françaises actuelles autorisent la voie vaginale lorsque la charge virale est inférieure à 400 copies/mL en fin de grossesse. Le seuil est arbitraire : les Américains acceptent jusqu'à 1 000 copies/mL, alors que d'autres exigent un taux indétectable (<50 copies/mL). Il faut tenir compte des éléments du pronostic obstétrical : parité, utérus cicatriciel, présentation, etc. En cas de charge virale élevée ou de mère non traitée, l'intérêt d'une césarienne programmée à 38 SA est clairement établi (niveau de preuve A).

En cas de début de travail ou de rupture des membranes alors qu'une césarienne était programmée, on ne sait pas s'il est trop tard. Dans le doute, il paraît raisonnable de maintenir l'indication de césarienne, sauf si le travail est déjà avancé.

Le traitement antirétroviral pendant l'accouchement est important. Le traitement maternel doit être poursuivi le jour de l'accouchement (avec un peu d'eau), y compris le matin d'une césarienne programmée.

On rajoute l'AZT en perfusion, sauf contre-indication chez la mère, même si elle ne reçoit pas d'AZT et également en cas d'antécédent de résistances à l'AZT.

Rupture prématurée des membranes

Lorsque l'accouchement par voie basse était autorisé, les options sont un déclenchement immédiat si les conditions sont favorables ou une césarienne, afin d'éviter une ouverture prolongée de l'œuf.

Lorsqu'il s'agit d'une rupture des membranes avant 32–34 SA, la décision d'extraction ou d'expectative doit tenir compte des risques de chorioamniotite et de transmission du VIH (qui sont associés) et du risque de prématurité. En plus de l'antibiothérapie et des corticoïdes, il faut s'assurer que la patiente reçoit un traitement antirétroviral puissant et efficace. Au moindre doute sur une chorioamniotite débutante, la naissance s'impose sans délai. Si la mère ne reçoit pas encore de traitement antirétroviral, on privilégiera l'extraction, même très prématurée.

Cas de l'infection par le VIH-2

En cas de déficit immunitaire maternel, une trithérapie est indiquée. Le plus souvent, les mères infectées par le VIH-2 ont un taux de CD4 conservé et une charge virale (spécifique du VIH-2) spontanément indétectable. La transmission mère-enfant étant faible, on recommande dans ces cas l'AZT en monothérapie, et l'accouchement par voie basse est autorisé.

Suivi du nouveau-né

L'allaitement au sein reste formellement contre-indiqué dans les pays industrialisés. Le traitement préventif repose sur l'AZT pendant 4 à 6 semaines. Il doit être renforcé lorsque la prévention chez la mère a été tardive ou insuffisante.

Le diagnostic est possible à 3 mois de vie, par *polymerase chain reaction* (PCR). Chez l'enfant non infecté, le suivi jusqu'à 2 ans au moins est conseillé en raison des risques de complications liées à l'exposition aux antirétroviraux.

Suivi de la femme dans le post-partum

C'est une période à ne pas sous-estimer. Il faut indiquer l'arrêt, la poursuite ou l'adaptation du traitement antirétroviral, surveiller le risque d'endométrite ou de fièvre d'étiologie indéterminée, notamment après césarienne, reprendre l'information et organiser le suivi de l'enfant et aussi de la mère, pour qu'elle n'échappe pas au suivi au long cours, médical et gynécologique. Elle doit être revue pour la visite postnatale à 6–8 semaines par l'obstétricien et par le médecin du VIH.

Le père de l'enfant doit être impliqué autant que possible dans les soins de l'enfant.

Consultation préconceptionnelle

Devant la complexité croissante des informations à gérer par les médecins et les patientes, elle permet de faire le point sur les risques encourus, le choix des traitements et les modalités de la conception. Si le conjoint est séronégatif, on peut encourager l'usage des préservatifs et une conception sans risque, suivant les cas par auto-insémination ou accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP).

Conclusion

Le traitement chez les femmes enceintes infectées par le VIH évolue rapidement, ce qui rend important un suivi spécialisé multidisciplinaire. De nouvelles approches sont en cours d'évaluation, notamment pour améliorer le rapport bénéfice/risque lorsque l'on prescrit un traitement antirétroviral à visée prophylactique. Au-delà des aspects médicaux et obstétricaux, les soins comportent des aspects sociaux, psychologiques et humains, particulièrement complexes autour d'une maladie qui est encore aujourd'hui stigmatisée à travers le monde.

RÉFÉRENCES

[1] Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochodrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 1999 ; 354 : 1084–9.

[2] Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, et al. ANRS French Perinatal Cohort. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. AIDS 2009 ; 23 : 1235–43.

[3] Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al., for theANRS French Perinatal Cohort. Mother-to-child HIV-1 transmission despite antiretroviral therapy in the EPF – French Perinatal Cohort. AIDS 2008 ; 22 : 289–99.

[4] Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/mL at delivery : a case-control study nested in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS CO1). Clin Infect Dis 2010 ; 50 : 585–96.

[5] Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Am J Epidemiol 1995 ; 142 : 1330–7.

[6] Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission : interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. JAMA 1998 ; 280 : 55–60.

[7] Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, et al. ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. Am J Obstet Gynecol 2009 ; 200 : 160.e1–9.

[8] Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : the French perinatal cohorts. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 661–7.

[9] Yeni P. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2008.

[10] Public Health Service Task Force Recommendations. Use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/.

[11] Maiques V, Garcia-Tejor A, Perales A, et al. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant woman ? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 ; 108 : 137–41.

[12] Coll O, Suy A, Hemanderz S, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women : a new screening program for chromosomal anomalies. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 : 192–8.

[13] Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, et al. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV : a multicenter case series. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 437–42.

CHAPITRE

37

Anasarques non immunologiques

T. Rousseau, P. Sagot

Une anasarque correspond à un œdème généralisé du tissu cellulaire sous-cutané avec épanchement dans les cavités séreuses. Elle traduit une perturbation majeure de l'équilibre osmotique et oncotique fœtoplacentaire.

La définition de l'anasarque fœtale est échographique : il s'agit d'un œdème sous-cutané diffus, supérieur à 5 millimètres, associé à au moins un épanchement des séreuses (épanchement péricardique, pleural ou ascite), ou de la présence d'un épanchement dans deux séreuses au moins sans œdème sous-cutané.

L'anasarque est classiquement divisée en anasarque fœtale immunologique (AFI), si la cause peut être rapportée à la présence d'anticorps anti-érythrocytaires maternels, et non immunologique dans le cas contraire.

Fréquence

L'anasarque fœtale non immunologique (AFNI) a été décrite en 1943 par Potter, en association avec des malformations [1].

La fréquence de l'anasarque non immunologique néonatale varie de 1/2 500 naissance pour Maidman et al. [2] dans une population nord-américaine à 1/3 500 pour Macafee et al. dans une population australienne [3].

La fréquence totale incluant les interruptions médicales de grossesse et les morts fœtales *in utero* n'est pas connue, mais paraît beaucoup plus élevée. La fréquence de l'AFNI est d'environ 1/200 dans un centre échographique de référence [4].

La proportion respective d'AFI et d'AFNI a varié de façon importante au cours des dernières décennies du fait de la généralisation de la prévention de l'iso-immunisation Rhésus anti-D. Elle est passée de 8 pour 2 dans les années 1970 à 1 pour 9 dans les années 1990 [5, 6].

Physiopathologie

Trois situations peuvent être à l'origine de l'anasarque fœtale (fig. 37.1) :

- l'augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire, consécutive à une insuffisance cardiaque ;
- la diminution de la pression oncotique plasmatique, consécutive à une hypoprotidémie ;
- l'augmentation de la perméabilité vasculaire, conséquence d'une hypoxie.

Ces trois situations peuvent être associées entre elles et permettent de rendre compte des signes échographiques observés :

- épanchement péricardique ;
- épanchement pleural ;
- ascite ;
- augmentation de la quantité de liquide amniotique ;
- œdème placentaire ;
- œdème sous-cutané.

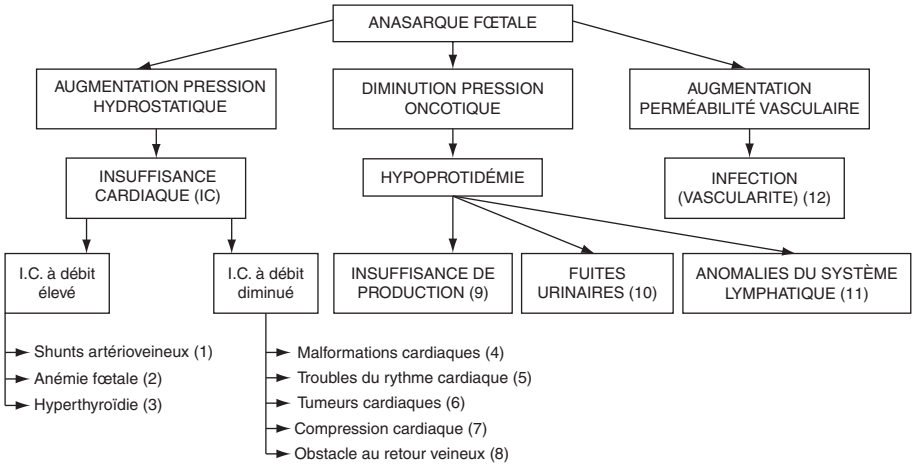


Fig. 37.1. – *Physiopathologie de l'anasarque fœtale (les nombres entre parenthèses correspondent aux causes listées dans le tableau 37.1).*

Étiologie

Plus de 80 causes d'AFNI ont été décrites, la plupart étant exceptionnelles. Le tableau 37.1 permet d'en retrouver les principales en fonction du mécanisme physiopathologique incriminé.

Six causes rendent compte de 75 % des AFNI [4] :

- hygroma colli et anomalie du système lymphatique : 30 % ;
- anomalie cardiaque : 20 % ;
- malformation multiple : 15 % ;
- tératome sacrococcygien : 3 % ;
- syndrome transfuseur-transfusé : 3 % ;
- chorioangiome placentaire : 1,5 %.

Un quart des AFNI sont considérées encore actuellement comme idiopathiques, mais cette proportion est en diminution constante du fait des bilans étiologiques plus en plus poussés. On retrouve 20 % d'anomalies chromosomiques en association avec une AFNI.

TABLEAU 37-1

Étiologie de l'anasarque fœtale.
1. Shunt artérioveineux
Syndrome transfuseur-transfusé
Tératome sacrococcygien
Fœtus acarde
Chorioangiome placentaire
Anévrisme de la veine de Galien
2. Anémie fœtale
Hémorragie fœtomaternelle
Immunisation fœtomaternelle
Infection à parvovirus B19
Thalassémie
Enzymopathie (G-6-PD-PK)
Maladie lysosomiale
Maladie mitochondriale
3. Hyperthyroïdie
Triploïdie (effet TSH-like de l'hCG)
4. Malformations cardiaques
Hypoplasie du ventricule gauche, communication interventriculaire, tétralogie de Fallot, etc
Aneuploïdie
5. Troubles du rythme
Trouble du rythme supraventriculaire
Bloc auriculoventriculaire
6. Tumeurs cardiaques
Rhabdomyome
Tératome
7. Compression cardiaque
Hydrothorax
Hernie diaphragmatique
Dysplasie osseuse
8. Obstacle au retour veineux
Tumeur abdominale ou thoracique
9. Insuffisance de production
Atrésie biliaire
Tumeur hépatique
Hépatite congénitale
Maladie polykystique hépatique
10. Fuites urinaires
Syndrome néphrotique congénital
11. Anomalies du système lymphatique
Syndrome de Noonan
Aneuploïdie (45,X, etc.)
Lymphangiectasies pulmonaires
12. Infections
Toxoplasmose
Rubéole
Cytomégalovirus
Herpès
Syphilis
Coxsackies

Diagnostic échographique

L'échographie obstétricale classique bidimensionnelle, dite de dépistage, reste la principale porte d'entrée diagnostique de l'anasarque fœtale.

Épanchement péricardique

Il est recherché de façon préférentielle au niveau de la pointe du cœur. Il est important de ne pas confondre la graisse péricardique, hypo-échogène et physiologique, avec un épanchement péricardique débutant. C'est généralement le premier signe à apparaître en cas d'épanchement touchant plusieurs séreuses (fig. 37.2).



Fig. 37.2. – *Épanchement péricardique.*



Fig. 37.3. – *Épanchement pleural.*

Épanchement pleural

Il peut être uni- ou bilatéral (fig. 37.3) et ne pose en général pas de problème diagnostique.

Ascite

Si le diagnostic échographique de l'ascite franche ne pose pas de problème, il faut savoir au début la rechercher en périhépatique, ou bien sur un aspect trop bien visible des anses intestinales qui paraissent cerclées par un liséré hypo-échogène (fig. 37.4).

Œdème sous-cutané

Il est diffus sur le tronc, les membres et la tête. Il doit être supérieur à 5 millimètres et se mesure de façon préférentielle au début en préfrontal sur une coupe sagittale stricte (fig. 37.5). L'œdème sous-cutané est souvent le signe d'apparition le plus tardif.

Liquide amniotique

L'hydramnios est fréquent mais non constant. Sa présence est fonction de l'étiologie de l'anasarque. L'appréciation semi-quantitative de la quantité de liquide amniotique par échographie (voir Chapitre 26, « Physiologie et régulation du liquide amniotique ») est une technique très simple et très fiable. Les deux techniques de mesure les plus couramment utilisées sont celles décrites par Chamberlain et al. [7] et par Phelan et al. [8]. La première mesure la



Fig. 37.4. – *Ascite.*

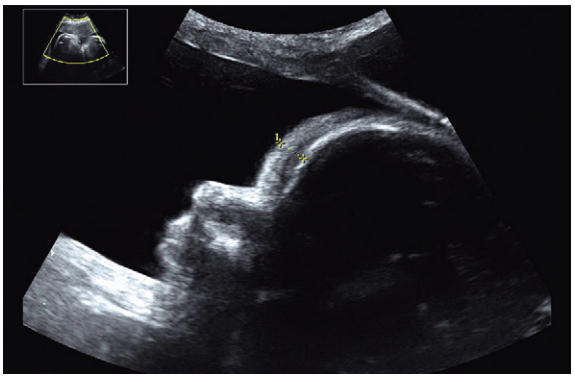


Fig. 37.5. – *Œdème préfrontal.*

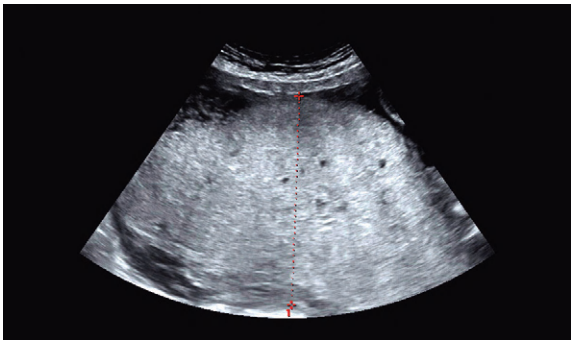


Fig. 37.6. – *Gros placenta.*

profondeur verticale de la plus grande citerne de liquide amniotique visible. L'hydramnios est ainsi défini par une valeur supérieure à 8 cm [7].

La seconde méthode consiste à diviser l'utérus en quatre quadrants par deux droites perpendiculaires passant par l'ombilic maternel et à mesurer dans chaque quadrant la profondeur verticale de la plus grande citerne visible. Les quatre valeurs sont additionnées pour donner l'index du liquide amniotique ou *amniotic fluid index* (AFI) des Anglo-Saxons. L'hydramnios est défini par un index amniotique supérieur à 25 cm [8].

Placenta

L'augmentation de l'épaisseur placentaire (supérieure à 45 mm) est également fonction de l'étiologie (fig. 37.6). Elle peut se rencontrer dans certaines étiologies infectieuses. Elle doit être distinguée du chorioangiome, tumeur localisée dans le placenta et de taille variable (fig. 37.7).

Bilan morphologique complet

Il est fondamental dans la recherche étiologique.

Diagnostic différentiel

Il n'y en a pas si les critères de définition échographique de l'AFNI sont remplis, à savoir :

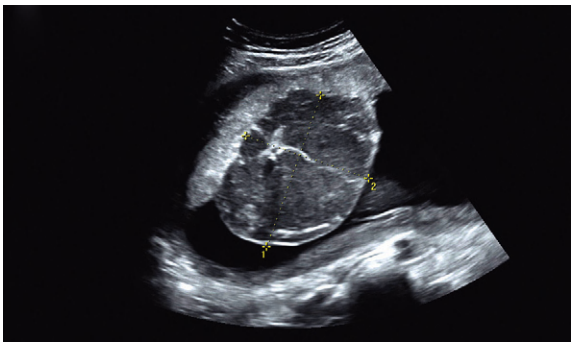


Fig. 37.7. – *Chorioangiome.*



Fig. 37.8. – *Épanchement pleural et ascite.*

- soit œdème cutané supérieur à 5 millimètres et au moins un épanchement des séreuses ;
- soit deux épanchements séreux sans œdème cutané (fig. 37.8).

Le problème est celui de l'évolutivité des lésions. Il faut donc savoir répéter les examens échographiques à court terme en cas d'épanchement unique en raison de l'évolutivité parfois rapide.

Prise en charge anténatale et traitement *in utero*

Le bilan étiologique prénatal (tableau 37.2) permet de retrouver une cause avant la naissance dans 65 % des cas [4]. Il comprend la réalisation d'examens non invasifs maternels mais également des prélèvements fœtaux. L'examen échographique détaillé se place en première ligne afin d'orienter ce bilan en fonction du ou des mécanismes suspectés de l'anasarque. Une amniocentèse est souvent nécessaire pour l'étude du caryotype ou la recherche du génome d'agents infectieux en biologie moléculaire. Le prélèvement de sang fœtal n'est nécessaire que si l'on suspecte une anémie fœtale. Il s'agit alors d'une ponction de sang fœtal thérapeutique, et non simplement diagnostique, au cours de laquelle il faut pouvoir transfuser ou exsanguino-transfuser un fœtus en anémie sévère.

TABLEAU 37-2

Examens complémentaires et orientation diagnostique.

Examens non invasifs	*Étiologie*
Maternels	Hémorragie fœtomaternelle
Test de Kleihauer	Anasarque fœtale immunologique
Agglutinines irrégulières	Hémoglobinopathie
Électrophorèse de l'hémoglobine	Embryofœtopathie infectieuse
Sérologies maternelles :	
– toxoplasmose	
– cytomégalovirus	
– parvovirus B19	
– syphilis	
– rubéole	
– herpès	
Fœtaux	Hygroma
Échographie morphologique détaillée et échocardiographie	Tumeur Syndrome polymalformatif Cardiopathie
Prélèvements fœtaux	*Étiologie*
Liquide amniotique	Aneuploïdie
Caryotype-FISH	Infection
PCR virales	Étiologie rare
Cultures virales	
Congélation	
Sang fœtal	Aneuploïdie
Caryotype	Anémie
NFS	Infection
Érythroblastose	
Plaquettes sanguines	
Bilan hépatique	
VGM	
Gamma-GT	
Dosage Ig spécifiques	

Le pronostic global de l'AFNI est mauvais puisque l'on retrouve une mortalité périnatale de 75 à 90 % selon les séries [9, 10]. Tous les enfants présentant une anasarque à la naissance nécessitent des soins de réanimation importants (intubation trachéale, drainage des épanchements) et doivent donc naître impérativement dans une structure obstétrico-pédiatrique de niveau III. Un transfert *in utero* de ces enfants doit être prévu avant l'accouchement. Le diagnostic prénatal permet d'une part un traitement *in utero* efficace lorsque l'étiologie le permet et d'autre part d'anticiper une prise en charge néonatale immédiate.

Il n'y a actuellement que quatre causes d'AFNI pouvant tirer un bénéfice certain d'un traitement anténatal :

- **troubles du rythme supraventriculaires.** Le traitement fœtal est assuré par voie transplacentaire après administration maternelle d'anti-arythmiques *per os*. Le but est de guérir l'arythmie ou bien de ralentir la fréquence ventriculaire. Le traitement prolonge de façon significative la durée de la grossesse (15 jours en moyenne). Les deux médicaments utilisés classiquement en première intention sont la digoxine (1 000 mg en traitement d'attaque puis 500 à 750 mg en entretien) ou l'amiodarone (1 600 mg en traitement d'attaque puis 800 mg en entretien). Le flécaïnide est une alternative

de plus en plus utilisée sous réserve d'une surveillance cardiologique maternelle attentive ;

- **chylothorax.** La présence d'un épanchement pleural bilatéral associé à une anasarque semble être corrélée à une mortalité prénatale avoisinant 100 %. Dans le cas du chylothorax, le drainage *in utero* par pose de drains pleuro-amniotiques sous contrôle échographique diminue la mortalité à 50 % [10]. Il doit être envisagé comme une urgence thérapeutique ;
- **anémie fœtale.** La mesure de la vitesse systolique maximale dans l'artère cérébrale moyenne (ACM) a bouleversé le diagnostic et la prise en charge de l'anémie fœtale. Cette technique non invasive décrite par Mari et al. [11] a une sensibilité supérieure aux techniques

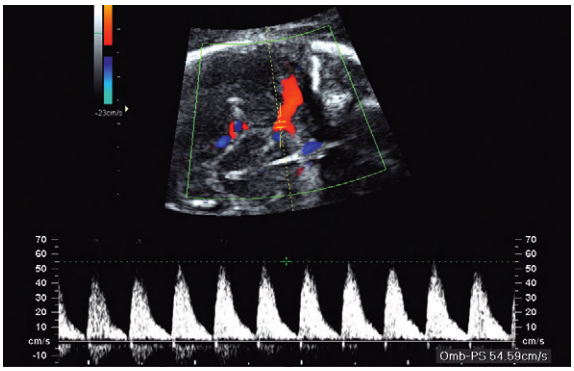


Fig. 37.9. – *Pic de vitesse systolique supérieur à 1,5 MoM.*

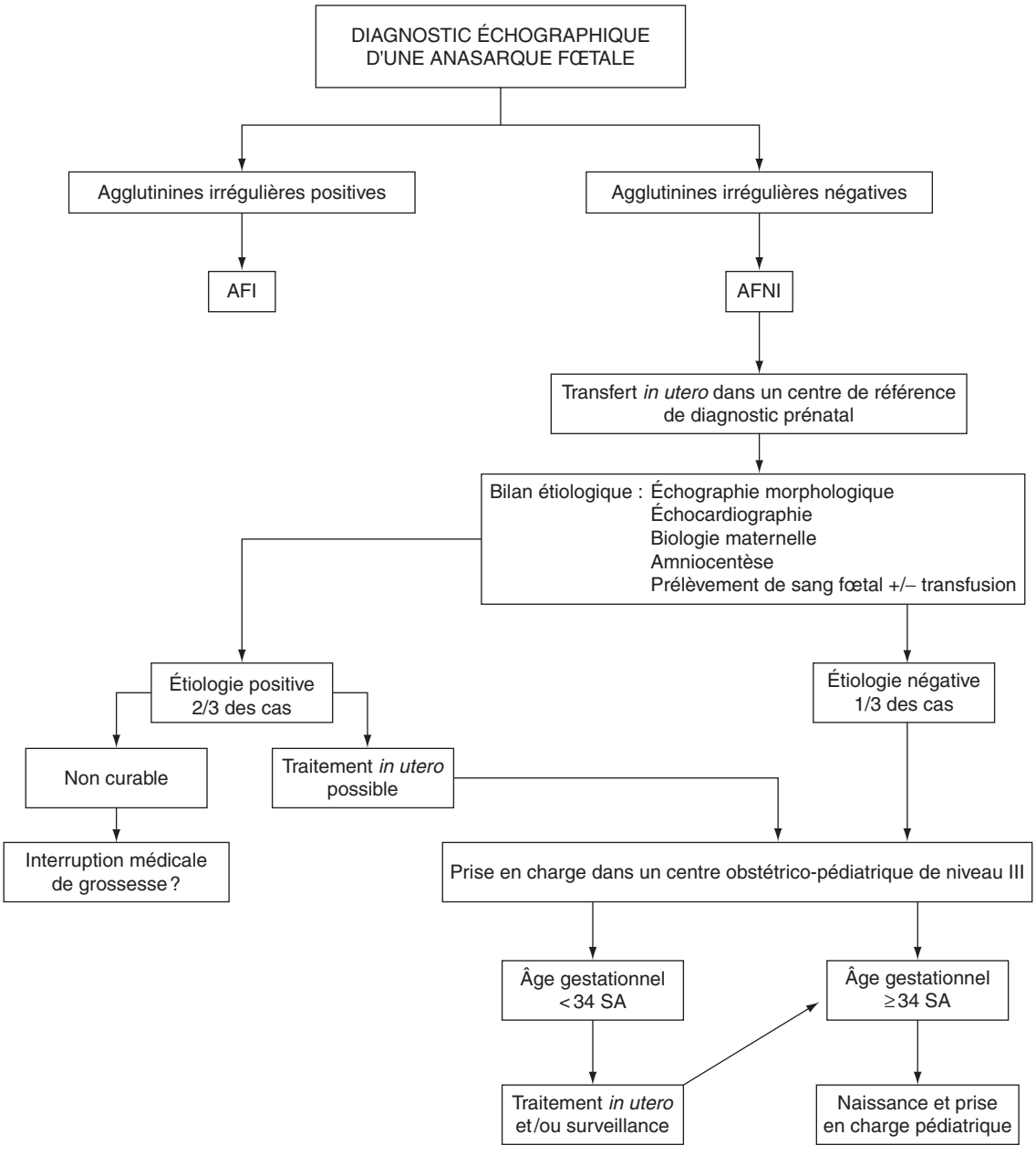


Fig. 37.10. – *Conduite à tenir devant une anasarque fœtale.*

plus classiques telles que l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal ou la mesure de l'indice optique de Liley du liquide amniotique. Le seuil de 1,5 multiple de la médiane (MoM) de la valeur attendue pour le terme est habituellement pris en compte [12]. La présence d'une anasarque non immunologique associée à une vitesse systolique maximale dans l'ACM supérieure à 1,5 MoM (fig. 37.9) fait évoquer en premier lieu une infection à parvovirus B19 ou une hémorragie fœtomaternelle massive [13–15]. Le geste diagnostique et thérapeutique de choix sera alors la ponction de sang fœtal permettant la confirmation de l'anémie par dosage de l'hémoglobine et sa correction par exsanguino-transfusion *in utero* immédiate [16]. Cela nécessite de confier ces patientes à des équipes entraînées à la réalisation d'un tel geste ;

- **syndrome transfuseur-transfusé.** Nous ne détaillerons pas cette pathologie qui fait l'objet d'un chapitre particulier.

En ce qui concerne les autres étiologies, la chirurgie *in utero* (hernie de la coupole diaphragmatique, tératome sacrococcygien) n'a pas fait la preuve de son efficacité, de même que les injections intrapéritonéales d'albumine ou bien encore les embolisations vasculaires.

Lorsqu'une extraction est décidée, la difficulté de la prise en charge néonatale de ces enfants fait souvent proposer des ponctions évacuatrices des épanchements (en particulier de la plèvre) avant la naissance. Ces traitements symptomatiques sont proposés en fonction du contexte, au cas par cas.

Conduite à tenir

Une synthèse de la prise en charge anténatale des AFNI est proposée à la figure 37.10.

RÉFÉRENCES

[1] Potter EL. Universal edema of fetus unassociated with erytroblastosis. Am J Obstet Gycecol 1943 ; 46 : 130.

[2] Maidman JE, Yeager C, Anderson V, et al. Prenatal diagnosis and management of nonimmunologic hydrops fetalis. Obstet Gynecol 1980 ; 56 : 571–6.

[3] Macafee CA, Fortune DW, Beischer NA. Non-immunological hydrops fetalis. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1970 ; 77 : 226–37.

[4] Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. Obstet Gynecol 1992 ; 19 : 256–9.

[5] Holzgreve W. The fetus with nonimmune hydrops. In : Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, editors. The unborn patient : prenatal diagnosis and treatment. 2nd ed Philadelphia : WB Saunders ; 1991. p. 228–34.

[6] Warsof SL, Nicolaides KH, Rodeck C. Immune an non-immune hydrops. Clin Obstet Gynecol 1986 ; 298 : 533–42.

[7] Chamberlain PF, Manning FA, Morrisson I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 150 : 250–4.

[8] Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, et al. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. J Reprod Med 1987 ; 32 : 601–4.

[9] Holzgreve W, Holzgreve B, Curry CJ. Non immune hydrops fetalis : diagnosis and management. Semin Perinatol 1985 ; 9 : 52–67.

[10] Thompson PJ, Greenough A, Brooker R, et al. Antenatal diagnosis and outcome in hydrops fetalis. J Perinat Med 1993 ; 21 : 63–7.

[11] Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity : technique and variability. J Ultrasound Med 2005 ; 24 : 425–30.

[12] Borna S, Mirzaie F, Hanthoush-Zadeh S, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity and ductus venosus velocity in the investigation of nonimmune hydrops. J Clin Ultrasound 2009 ; 37 : 385–8.

[13] Oppenheimer A, Jouannic JM, Carbonne B, et al. Contribution of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the management of non-immune hydrops. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35 : 176–80.

[14] Hernandez-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, et al. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 23 : 442–5.

[15] Tolfvenstam T, Broliden K. Parvovirus B19 infection. Semin Fetal Neonatal Med 2009 ; 14 : 218–21.

[16] Saltzman DH, Frigoletto FD, Harlow BL, et al. Sonographic evaluation of hydrops fetalis. Obstet Gynecol 1989 ; 74 : 106–11.

CHAPITRE

38

Thrombopénies fœtales acquises

L. Sentilhes, M. Mezzadri, L. Macchi

Dès 18 semaines d'aménorrhée (SA), la numération plaquettaire du fœtus est proche de celle observée à l'âge adulte [1]. La thrombopénie fœtale est donc définie par un taux de plaquettes < 150 G/L. Elle est d'origine périphérique et peut résulter de différents processus physiopathologiques :

- infectieux (fœtopathie infectieuse) ;
- malformatifs (hémangiomes par exemple) ;
- immunologiques du fait de la présence d'une pathologie maternelle auto-immune ou d'une allo-immunisation plaquettaire fœtomaternelle.

Ce chapitre sera limité aux thrombopénies fœtales d'origine immunologique, c'est-à-dire au purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) et à l'allo-immunisation plaquettaire fœtomaternelle (AIPFM).

Purpura thrombopénique auto-immun

Il est l'objet de différentes dénominations, toutes synonymes : purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombopénique immunitaire, purpura thrombopénique immunologique. Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par l'existence d'une thrombopénie maternelle (< 150 G/L) due à des auto-anticorps dirigés contre des glycoprotéines de membrane plaquettaire (glycoprotéines IIb/IIIa essentiellement, mais aussi Ib/IX et Ia/IIa), reconnus par le récepteur Fc des macrophages, entraînant une destruction prématurée de ces plaquettes par le système réticulo-endothélial, en particulier au niveau de la rate [2]. Chez la femme enceinte, le passage transplacentaire des auto-anticorps maternels peut être responsable d'une thrombopénie, voire d'une hémorragie fœtale ou néonatale.

Cette affection touche principalement les femmes (rapport femmes/hommes : 3/1) en âge de procréer. Elle peut être primaire (ou dite idiopathique) ou secondaire à une maladie auto-immune (comme un lupus érythémateux systémique ou un syndrome des antiphospholipides) ou une maladie maligne (comme une leucémie lymphoïde chronique).

Numération plaquettaire maternelle chez la femme enceinte

La grande majorité des femmes enceintes a une numération plaquettaire identique à celle des femmes non enceintes (comprises entre 150 G/L et 450 G/L). Cependant, de larges études observationnelles ont montré que le taux de plaquettes avait tendance à chuter pendant la grossesse et qu'une numération plaquettaire comprise entre 120 et 150 G/L était fréquente au 3e trimestre [3]. Un compte plaquettaire maternel inférieur à 150 G/L, 115 G/L et 100 G/L est retrouvé respectivement dans 12, 2,5 et 1 % des grossesses [3, 4]. Compte tenu de ces chiffres, Boehlen et al. [4] ont proposé de ne retenir le diagnostic de thrombopénie en cours de grossesse que pour un taux inférieur à 115 G/L. Bien que les étiologies des thrombopénies maternelles en cours de grossesse soient nombreuses (tableau 38.1), la grande majorité (75 %) de ces thrombopénies est secondaire à une thrombopénie gestationnelle idiopathique (TGI), pathologie ne présentant aucun risque ni pour la mère ni pour le fœtus ou nouveau-né,

TABLEAU 38-1

Principales causes de thrombopénie maternelle pendant la grossesse (modifié d'après le British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force [2]).

Thrombopénie gestationnelle idiopathique
Pré-éclampsie/HELLP syndrome
Purpura thrombopénique auto-immun
Idiopathique
Secondaire : lupus érythémateux systémique, syndrome des anticorps antiphospholipides, déficit immunitaire, syndrome lymphoprolifératif, VIH, VHC, médicaments
Microangiopathies thrombotiques : purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique
Coagulation intravasculaire disséminée
Maladie de Willebrand de type 2B
Toxiques : médicaments, alcool
Hypersplénisme
Carences (folates, vitamine B12)
Infections virales (virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, VIH, VHC, parvovirus B19)
Infections bactériennes sévères
Infections parasitaires (paludisme, leishmaniose, toxoplasmose)
Envahissement médullaire tumoral (tumeur solide ou hémopathie maligne)
Myélodysplasies

mais dont le diagnostic différentiel avec le PTAI peut être difficile, voire impossible, contrairement aux autres causes de thrombopénie maternelle. Afin d'aider le lecteur à distinguer un PTAI d'une TGI, il nous a semblé important d'aborder spécifiquement la TGI. Dans tous les cas, il convient de confirmer qu'il ne s'agit pas d'une « pseudo-thrombopénie » liée à l'EDTA (anticoagulant utilisé pour le prélèvement). Pour cela, le frottis sanguin doit avoir été examiné au microscope pour exclure l'existence d'agrégats plaquettaires. Dans le cas des pseudo-thrombopénies, un prélèvement sanguin sur un autre anticoagulant (citrate la plupart du temps) permet une évaluation correcte de la numération plaquettaire.

Diagnostic différentiel : thrombopénie gestationnel idiopathique (tableau 38.2)

L'innocuité de la TGI tant pour la mère que pour le fœtus est communément admise [5]. Dans une étude de 756 femmes chez qui avait été porté le diagnostic de TGI, il n'a été observé aucune complication hémorragique maternelle et qu'un cas de thrombopénie néonatale sans rapport avec la pathologie maternelle (thrombopénie secondaire à une pathologie médullaire néonatale) [3].

Elle est caractérisée par (*i*) une thrombopénie modérée (elle est exceptionnellement inférieure à 70 G/L et est comprise entre 130 à 150 G/L dans 66 % des cas) [5], (*ii*) survenant le plus souvent au 3e trimestre de la grossesse, (*iii*) chez une femme enceinte ne présentant aucune pathologie, n'ayant aucune anomalie des autres lignées sanguines sur la numération-formule sanguine, et avec un bilan d'hémostase normal, (*iv*) sans antécédent de thrombopénie (sauf au cours d'une grossesse antérieure), (*v*) sans association à une thrombopénie fœtale ou néonatale, (*vi*) d'évolution spontanément favorable après l'accouchement (délai maximal de 12 semaines) (voir tableau 38.2). Pour certains auteurs, seul ce dernier critère permet de différencier la TGI du PTAI [5, 6], le diagnostic étant

TABLEAU 38-2

Principales caractéristiques de la thrombopénie gestationnelle idiopathique (TGI) et du purpura thrombopénique auto-immun (PTAI).

	PTAI	*TGI*
Fréquence	Rare 4 % des thrombopénies maternelles	Fréquente 75 % des thrombopénies maternelles
Compte plaquettaire	Variable Pouvant être inférieur < 30 G/L	Rarement < 80 G/L
Manifestations hémorragiques actuelles ou antérieures à la grossesse	Possible	Classiquement non
Âge de survenue de la thrombopénie maternelle	Variable Peut être présent au 1er ou au 2e trimestre	Classiquement au 3e trimestre
Thrombopénie connue avant la grossesse	Possible	Classiquement non
Autre maladie immunologique connue (LES, SAPL)	Possible	Classiquement non
Mécanismes physiopathologiques principaux	Immunologique : auto-anticorps dirigés contre des antigènes plaquettaires	Hémodilution gravidique Accélération de la clairance plaquettaire au niveau placentaire
Identification d'anticorps antiplaquettes (tests directs ou indirects sériques)	Généralement positive mais peut être négative	Généralement négative mais peut être positive
Risque hémorragique maternel	Oui, si thrombopénie < 30 G/L	Classiquement non
Risque de thrombopénie néonatale	Oui (10–25 %) Risque imprévisible*	Non
Risque d'hémorragie intracrânienne	Oui Risque inférieur à 1 %	Non
Mode d'accouchement	Conditionné par des indications obstétricales	Conditionné par des indications obstétricales
Normalisation de la numération plaquettaire à 3 mois en post-partum	Non	Oui

* Sauf en cas d'existence d'un cas index, c'est-à-dire d'une thrombopénie néonatale lors d'une précédente grossesse chez une patiente présentant un PTAI.
LES : lupus érythémateux systémique ; SAPL : syndrome des anticorps antiphospholipides.

alors rétrospectif. Les mécanismes physiopathologiques principaux de la TGI sont une hémodilution gravidique et surtout une accélération de la clairance plaquettaire au niveau placentaire.

Le diagnostic différentiel avec un PTAI est d'autant plus difficile que la thrombopénie est modérée, stable au cours de la grossesse, découverte au 3e trimestre, sans compte antérieur plaquettaire disponible. Bien que les mécanismes physiopathologiques de la TGI et du PTAI soient différents, la recherche d'anticorps antiplaquettes (tests directs ou indirects sériques) n'est pas discriminante puisque des positivités ont été retrouvées dans ces deux circonstances [7, 8]. En cas de suspicion de TGI, il est recommandé de ne réaliser qu'une seule surveillance plaquettaire hebdomadaire afin de s'assurer de l'absence de survenue d'une thrombopénie sévère qui serait alors susceptible de remettre en cause le diagnostic initial et de faire suspecter la présence d'un PTAI [5]. Le diagnostic définitif de TGI ne sera réalisé qu'après le contrôle d'une numération plaquettaire qui devra être normale à 3 mois du post-partum pour formellement éliminer un PTAI [5, 6]. Une numération plaquettaire au cordon n'est d'aucune utilité en cas de TGI mais est généralement facilement réalisée du fait de son caractère peu invasif et de la difficulté d'affirmer formellement le diagnostic de TGI en cours de grossesse [5].

Purpura thrombopénique auto-immun chez la femme enceinte (voir tableau 38.2)

Son incidence est de 1 à 5 pour 10 000 grossesses [9], soit une fréquence cent fois moins fréquente que celle de la TGI [2]. Chez la femme non enceinte, le PTAI est essentiellement un diagnostic d'élimination ; en particulier, l'ensemble des autres causes de thrombopénie maternelle (voir tableau 38.1) doit être éliminé par l'interrogatoire, l'examen clinique et un bilan sanguin. Un myélogramme ne sera réalisé qu'en cas de suspicion de maladie hématologique (leucémie, lymphome, etc.). Concernant les tests de mises en évidence d'anticorps antiplaquettes, s'ils ont fait l'objet de nombreuses études, leur place en routine dans le diagnostic de PTAI est controversée. Schématiquement, deux approches peuvent être envisagées. La première est la recherche (par immunofluorescence la plupart du temps) des immunoglobulines fixées à la surface plaquettaire du patient (test direct). Malheureusement, une augmentation de ces immunoglobulines est également retrouvée dans le cadre des thrombopénies non immunologiques (le sepsis par exemple), rendant ce test peu sensible ou spécifique. La seconde approche est la mise en évidence d'anticorps sériques dirigés contre les glycoprotéines de membrane plaquettaire. Le test le plus développé et reconnu est le MAIPA (*monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen*). Tout comme les tests directs, sa spécificité et sa sensibilité sont faibles. De ce fait, ces tests ne sont pas recommandés en routine pour le diagnostic de PTAI, mais peuvent avoir leur utilité dans certains cas particuliers (grade C de la British Society of Haematology) [2]. Les éléments devant faire suspecter ce diagnostic chez une femme enceinte sans antécédents sont (*i*) la découverte d'une thrombopénie au 1er trimestre de la grossesse ou l'existence d'une thrombopénie (non explorée) avant la grossesse, (*ii*) la présence d'une thrombopénie profonde (< 80 G/L), et éventuellement la notion d'hémorragies cutanéomuqueuses inexpliquées antérieures à la grossesse (voir tableau 38.2). Quand un PTAI est suspecté, il semble utile de réaliser un bilan auto-immun à la recherche d'un syndrome des antiphospholipides ou d'un lupus érythémateux systémique.

Pronostic maternel

L'évolution de la thrombopénie maternelle est imprévisible. Le risque maternel est essentiellement hémorragique et fonction du taux de plaquettes. Comme dans la population générale, des manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses et viscérales peuvent apparaître pour des taux de plaquettes respectivement inférieurs à 30 G/L et 10 G/L [10]. Enfin, une thrombopénie sévère expose théoriquement à un risque accru d'hémorragie du post-partum et à d'éventuelles complications anesthésiques [5]. Le devenir maternel au cours de la grossesse des patientes présentant un PTAI a été précisé grâce à l'étude de Webert et al. [11] qui ont analysé rétrospectivement sur une période de 11 ans le devenir de 92 patientes présentant un PTAI ayant eu 119 grossesses. Dans 65,5 % des cas, aucune manifestation hémorragique ne fut observée. Les manifestations hémorragiques mineures (contusions ou manifestations purpuriques), modérées (épistaxis, saignements après un traumatisme, saignement d'une muqueuse) et sévères (hémorragie gastro-intestinale, hématurie) survinrent respectivement dans 12,9, 18,1 et 3,4 % des cas pour un taux de plaquettes majoritairement inférieur à 100 G/L (3–117 G/L). Cependant, aucune de ces manifestations hémorragiques n'a nécessité une prise en charge en hospitalisation [11]. Une analgésie épidurale a été posée sans aucune complication chez 42 patientes (37,2 % des cas). Parmi elles, 6 patientes avaient une thrombopénie comprise entre 50 et 75 G/L, et une patiente avait une thrombopénie inférieure à 50 G/L. Alors que 15,5 % des patientes avaient un taux de plaquettes inférieure à 50 G/L au moment de la naissance, une hémorragie du post-partum ne survint que chez 2 patientes, *a priori* sans relation avec le taux de plaquettes maternel (119 G/L après un accouchement par les voies naturelles pour l'une patiente, 39 G/L après une césarienne pour l'autre patiente). Aucune patiente ne fut transfusée [11]. Ces données rassurantes suggèrent qu'un traitement maternel au cours de la grossesse aura comme but théorique de limiter le risque de complications hémorragiques maternelles mais aura, comme but pratique, de permettre la pose d'une analgésie locorégionale si la patiente le souhaite (grade C de la British Society of Haematology) [2].

Pronostic fœtal et néonatal

Le risque principal des PTAI est représenté par la possibilité d'une thrombopénie fœtale ou néonatale, voire, au

maximum, d'une hémorragie fœtale ou néonatale, en particulier cérébrale. Une thrombopénie néonatale (<150 G/L) est retrouvée chez 10 à 25 % des nouveau-nés, parmi lesquels seulement 4 à 5 % auront un taux de plaquettes inférieur à 20 G/L [5, 11]. Le risque d'hémorragie sévère néonatale, en particulier d'hémorragie intracrânienne (HIC), est estimé inférieur à 1 %, quel que soit le mode de naissance [2, 5, 11]. Le taux de plaquettes devra être surveillé attentivement dans les jours qui suivent la naissance même chez les nouveau-nés initialement non thrombopéniques, car le nadir survient entre le 2e et 5e jour de vie. Le taux de plaquettes chez le nouveau-né n'est corrélé ni au taux de plaquettes maternel, ni au taux d'immunoglobulines antiplaquettes, ni à l'introduction d'un traitement maternel du PTAI. Le seul facteur prédictif démontré de thrombopénie néonatale est l'existence d'un cas index, c'est-à-dire d'une thrombopénie néonatale lors d'une précédente grossesse chez une patiente présentant un PTAI. Un autre facteur prédictif discuté est la présence d'une thrombopénie maternelle chez une patiente présentant un PTAI et ayant été splénectomisée [2]. Enfin, le risque de perte fœtale semble multiplié par trois chez les patientes thrombopéniques au 1er trimestre et présentant un PTAI secondaire à un lupus érythémateux systémique. Ce risque de perte fœtale ne semble pas majoré quand le PTAI est secondaire à un syndrome des antiphospholipides [12, 13].

Prise en charge thérapeutique

Versant maternel

Le but du traitement maternel est essentiellement de limiter les complications hémorragiques sévères dont le risque est théoriquement d'autant plus grand que la thrombopénie est profonde. Il n'a aucun intérêt pour diminuer le risque de thrombopénie néonatale. La majorité des auteurs ne recommande pas de traiter les patientes asymptomatiques, sans travail, tant que le taux de plaquettes reste supérieur à 20 G/L (grade B de la British Society of Haematology) [2]. Les deux principales options thérapeutiques sont les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses. Généralement, les corticoïdes sont utilisés en première intention du fait de leur faible coût, à la dose initiale de 1 mg/kg/j (le poids de référence étant le poids avant la grossesse) [14]. Cette posologie pourra être secondairement réduite à la dose minimale efficace. La corticothérapie est efficace chez 70 % des patientes avec un délai variant de 2 à 21 jours [10]. Le traitement de seconde intention est les immunoglobulines intraveineuses (Tégéline®) qui seront introduites en cas d'échec de la corticothérapie ou d'emblée en association avec la corticothérapie en présence de manifestations hémorragiques sévères combinées à une thrombopénie inférieure à 20 G/L [2, 5, 14]. Le schéma classiquement utilisé est une dose de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours bien qu'un schéma sur 2 jours, probablement moins contraignant, ait aussi été proposé avec succès (1 g/kg/j pendant 2 jours) [2]. Il est à noter que la posologie d'immunoglobulines intraveineuses préconisée par la Société française d'hématologie chez l'adulte présentant un syndrome hémorragique sévère est de 1 g/kg/j à J1, éventuellement renouvelé à J3 ; c'est pourquoi ce schéma sur 2 jours, en cas de recours aux immunoglobulines, a notre préférence. Le taux de réponse est similaire chez les patientes non enceintes, soit environ 80 % de taux de succès après 2 à 3 semaines de traitement. Les autres options thérapeutiques pour les rares patientes présentant un PTAI sévère avec des manifestations hémorragiques et réfractaires à la corticothérapie et aux immunoglobulines sont (*i*) la splénectomie avec un taux de succès d'environ de 75 % [2, 5, 14], option privilégiée uniquement au 2e trimestre du fait des difficultés chirurgicales possibles en relation avec l'augmentation du volume utérin au 3e trimestre, et (*ii*) l'azathioprine (Imurel®), option privilégiée au 3e trimestre [2].

Il est aujourd'hui admis qu'un accouchement (césarienne ou voie basse) ne présente pas de majoration du risque hémorragique maternel quand le taux de plaquettes maternel est supérieur à 50 G/L (grade C de la British Society of Haematology) [2]. Pour certains auteurs, ce risque ne serait toujours pas majoré pour une numération plaquettaire comprise entre 30 et 50 G/L [15]. Il est donc clair qu'il n'y a pas lieu d'avoir recours à des transfusions plaquettaires au moment de la naissance en cas de numération plaquettaire supérieure à 50 G/L, et il semble raisonnable de n'y avoir recours qu'en cas de numération plaquettaire inférieure à 30, voire 20 G/L (cette dernière attitude pouvant être modulée en fonction des antécédents et données obstétricales de la patiente). Certains auteurs préconisent alors de n'utiliser les transfusions plaquettaires qu'en cas de manifestations hémorragiques (et non à titre prophylactique) [16]. Cette dernière attitude a aujourd'hui notre préférence.

Le second but du traitement maternel, trop souvent oublié, est de permettre à la patiente de recourir à une analgésie locorégionale si elle le souhaite. L'objectif du traitement est alors d'obtenir un taux de plaquettes supérieur à 80 G/L. La corticothérapie est privilégiée. Elle ne doit pas être introduite trop tard du fait de l'existence d'un délai d'efficacité pouvant aller jusqu'à 3 semaines (idéalement, le traitement est commencé à partir de 36 SA, mais ce timing peut être modulé en fonction des antécédents obstétricaux de la patiente).

Versant fœtal

La prise charge du fœtus/nouveau-né est dominée par le risque possible de survenue d'une thrombopénie néonatale, voire d'une HIC. Actuellement, il n'existe aucun élément laissant suggérer qu'une césarienne programmée puisse être associée à une diminution du risque d'HIC chez le nouveau-né. De plus, la morbidité de la césarienne (hématome, infection) est majorée dans un contexte de thrombopénie maternelle [2]. Donc, le mode d'accouchement n'est conditionné que par des indications obstétricales (voir tableau 38.2) (grade B de la British Society of Haematology) [2]. Les extractions instrumentales seront cependant limitées à leur plus stricte indication.

Certains auteurs ont proposé de déterminer avant la naissance le taux de plaquettes fœtales par une ponction de sang fœtal (PSF) pour proposer une césarienne élective en cas de thrombopénie inférieure à 20 G/L. Cette pratique a été abandonnée puisque le taux de perte fœtale (1 à 2 %) après PSF est supérieur au taux d'HIC [2]. D'autres auteurs ont proposé de réaliser une numération plaquettaire en début du travail par le recueil d'un échantillon sanguin au niveau du scalp fœtal. Cette méthode d'évaluation est peu fiable car elle est souvent artéfactée du fait de la présence de liquide amniotique et du vernix (fausse thrombopénie par hémodilution ou coagulation). De plus, elle expose le fœtus à un risque hémorragique Il n'est donc pas recommandé de réaliser une détermination du taux plaquettaire fœtal pour déterminer les modalités de la naissance [2]. En revanche, à la naissance, il sera systématiquement réalisé une numération plaquettaire au niveau du cordon ombilical. Cette numération devra être renouvelée dans le post-partum, même chez les nouveau-nés initialement non thrombopéniques car le nadir survient entre le 2e et 5e jour de vie (grade C de la British Society of Haematology) [2].

Chez les enfants présentant une thrombopénie sévère (<20 G/L) et chez ceux présentant des manifestations hémorragiques, un traitement par immunoglobulines intraveineuses (1 g/kg) est instauré. En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital, le traitement reposera sur l'association immunoglobulines/transfusions plaquettaires. Comme ce type de situation reste rare en cas de PTAI maternel (< 5 %), il est alors nécessaire d'affirmer que la thrombopénie néonatale est secondaire à un PTAI en excluant une allo-immunisation plaquettaire néonatale. Cela est primordial non seulement pour permettre une prise en charge optimale du nouveau-né, mais aussi pour la prise en charge obstétricale des futures grossesses [2].

Allo-immunisation plaquettaire fœtomaternelle

L'AIPFM est caractérisée par la présence d'allo-anticorps maternels [immunoglobulines G (IgG)] qui vont traverser la barrière placentaire et se fixer sur les plaquettes du fœtus par l'intermédiaire des antigènes plaquettaires fœtaux. Ces plaquettes fœtales présentant à leur surface un allo-anticorps maternel vont être supprimées de la circulation fœtale par le système réticulo-endothélial, résultant en une thrombopénie fœtale. Ces allo-anticorps maternels pourraient aussi inhiber la production plaquettaire du fœtus [17]. Ce processus d'allo-immunisation plaquettaire est équivalent au processus d'allo-immunisation rencontré dans l'allo-immunisation érythrocytaire où les allo-anticorps maternels se fixent sur les antigènes des globules rouges, résultant en une anémie fœtale par le même mécanisme [17]. Du fait qu'il n'y a pas de recherche systématique d'incompatibilité parentale pour le système antigénique plaquettaire [*human platelet antigen* (HPA), système di-allélique où l'allèle le plus fréquent est désigné par la lettre a et le moins fréquent par la lettre b], les couples ne se savent pas à risque d'AIPFM jusqu'à la naissance d'un nouveau-né thrombopénique. Contrairement à l'allo-immunisation érythrocytaire, l'AIPFM peut être très sévère dès la première grossesse. Il est classique de considérer qu'une immunisation à l'un des 15 antigènes plaquettaires pourrait être associée à une thrombopénie fœtale/néonatale (tableau 38.3), mais dans la réalité, l'immunisation à l'antigène HPA-1a est de loin la cause la plus fréquente d'AIPFM et, malheureusement, c'est elle qui est responsable de la plus sévère morbidité néonatale [18]. L'incidence de l'AIPFM varie selon l'ethnie. Elle est estimée à 0,2 à 1/1 000 grossesses dans la population caucasienne d'Europe et des États-Unis [19], alors qu'elle serait inférieure dans la population afro-américaine. Enfin, le polymorphisme HPA-1a/1b étant rare dans les populations asiatiques, il est important de tester les autres polymorphismes dans ce type de population (voir tableau 38.3).

L'AIPFM est une des plus fréquentes causes de thrombopénie et d'HIC chez le fœtus et le nouveau-né. C'est pourquoi il est indispensable de rechercher une AIPFM chez tout nouveau-né ayant une thrombopénie inexpliquée à la naissance ou une thrombopénie sévère (<50 G/L), quelle que soit la cause présumée (voir plus haut) [2, 20, 21]. Une étude a en effet montré que pour un tiers des nouveau-nés ayant une confirmation biologique d'AIPFM, il existait d'autres données médicales pouvant expliquer la thrombopénie [21]. L'atteinte du premier nouveau-né peut varier d'une simple thrombopénie détectée lors d'une numération-formule sanguine réalisée pour d'autres raisons qu'une hémorragie, à l'HIC massive survenant *in utero*. Dans les formes sévères d'AIPFM, 10 à 20 % des enfants ont une HIC, dont 75 % surviennent *in utero* [22]. Comme l'allo-immunisation érythrocytaire, l'AIPFM a tendance à être plus sévère lors des grossesses suivantes [18, 23]. L'ensemble de ces données justifie chez les couples ayant un antécédent d'AIPFM, la mise en place d'un traitement anténatal visant à augmenter le taux de plaquettes fœtales *in utero* lors d'une prochaine grossesse.

Diagnostic

Le diagnostic biologique d'AIPFM est porté quand le père d'un nouveau-né thrombopénique présente des allo-antigènes plaquettaires non présents chez la mère et pour lesquels elle a développé des anticorps détectables. Le scénario le plus courant est que la mère présente un génotype plaquettaire HPA-1b/1b et que le père est soit homozygote HPA-1a/1a, soit hétérozygote HPA-1a/1b (75 % des hommes caucasiens sont HPA-1a/1a). Si le père est homozygote HPA-1a/1a, le couple aura donc toujours des enfants HPA-1a/1b, toutes les grossesses seront donc compliquées d'une AIPFM. Si le père est hétérozygote HPA-1a/1b, alors 50 % de la descendance du couple aura un génotype HPA-1b/1b identique à celui de leur mère et donc sans risque d'AIPFM. Si le père est hétérozygote, il est alors nécessaire de déterminer le génotype fœtal

TABLEAU 38-3

Allo-antigènes plaquettaires impliqués dans l'allo-immunisation fœtomaternelle (AIPFM) (modifié d'après Althaus et Blakemore [25]).

Type de HPA	*Antigène*	*Polymorphismes de la glycoprotéine*	*Nom familier*	*Commentaires*
HPA-1	HPA-1a	IIIa	Pl^{A1}, Zw^{a}	85 % des cas d'AIPFM chez les caucasiens
HPA-1	HPA-1b	IIIa	Pl^{A2}, Zw^{b}	2 % des cas d'AIPFM chez les caucasiens
HPA-2	HPA-2a	Ibα	Ko^{b}	
HPA-2	HPA-2b	Ibα	Ko^{a}, Sib-a	Très rare*
HPA-3	HPA-3a	IIb	Bak^{a}, Lek^{a}	2–3 % des cas d'AIPFM*
HPA-3	HPA-3b	IIb	Bak^{b}, Lek^{b}	
HPA-4	HPA-4a	IIIa	Pen^{a}, Yuk^{b}	1/9 000 Asiatiques; 20% des cas d'AIPFM chez les Asiatiques
HPA-4	HPA-4b	IIIa	Pen^{b}, Yuk^{a}	
HPA-5	HPA-5a	Ia	Br^{b}, Zav^{b}	
HPA-5	HPA-5b	Ia	Br^{a}, Zav^{a}, He^{a}	10–15 % des cas d'AIPFM chez les Caucasiens et Asiatiques**
HPA-6	HPA-6bw	IIIa	Ca^{a}, Tu^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-7	HPA-7bw	IIIa	Mo^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-8	HPA-8bw	IIIa	Sr^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-9	HPA-9bw	IIb	Max^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-10	HPA-10bw	IIIa	La^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-11	HPA-11bw	IIIa	Gro^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-12	HPA-12bw	Ibβ	Iy^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-13	HPA-13bw	Ia	Sit^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-14	HPA-14bw	IIIa	Oe^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-15	HPA-15a	CD109	Gov^{a}	Cause rare d'AIPFM
HPA-15	HPA-15b	CD109	Gov^{b}	Cause rare d'AIPFM
HPA-16	HPA-16bw	IIIa	Duv^{a}	Cause rare d'AIPFM

* Peut être aussi sévère que l'HPA-1a.

** Souvent (mais pas toujours) moins sévère que l'HPA-1a.

à partir de son ADN pour déterminer la prise en charge ultérieure de la grossesse. Pour obtenir cet ADN fœtal, l'amniocentèse est préférable à la biopsie de trophoblaste du fait du risque présumé de majoration de l'immunisation maternelle si le fœtus est hétérozygote [24].

Le diagnostic biologique de certitude est réservé à des laboratoires spécialisés. Schématiquement, les examens impliquent la recherche d'anticorps circulants maternels (technique ELISA) dirigés contre une glycoprotéine de membrane plaquettaire, associée au phénotypage et génotypage plaquettaire des deux parents. Comme nous l'avons vu précédemment, si le père est hétérozygote ou si la paternité est incertaine, le typage plaquettaire de l'enfant doit être réalisé. Le diagnostic est posé lorsque l'incompatibilité antigénique parentale est associée à la mise en évidence d'anticorps maternels circulants dirigés contre le complexe glycoprotéique plaquettaire. Le diagnostic est incertain lorsque l'on ne met pas en évidence d'anticorps maternels circulants ou lorsque l'allo-immunisation implique un nouvel antigène, un antigène « privé » ou rare (voir tableau 38.3) [25]. Au final, dans 20 à 30 % des incompatibilités HPA-1, aucun anticorps maternel ne sera détecté [14, 18, 23].

Histoire naturelle de l'AIPFM

Dans une étude de 107 fœtus avec AIPFM ayant eu une PSF avant toute thérapie anténatale, 53 (50 %) avaient un

taux de plaquettes initial inférieur à 20 G/L, dont 21 des 46 fœtus (46 %) pour qui la PSF avait été réalisée avant 24 SA [18]. La thrombopénie fœtale était plus sévère dans les 97 cas où existait une incompatibilité HPA-1 en comparaison avec les 10 autres cas où l'immunisation concernait d'autres antigènes plaquettaires. Enfin, le taux de plaquettes des 7 fœtus dont le taux initial n'a pas nécessité une thérapie anténatale a chuté de plus de 10 G/L par semaine [18], ce résultat étant concordant avec d'autres plus petites séries [23]. À un âge moyen de 25 SA, 41 fœtus avaient un taux de plaquettes déjà inférieur à celui observé à la naissance chez le frère ou la sœur (cas index). Le seul paramètre prédictif identifié de thrombopénie fœtale sévère lors d'une future grossesse était un antécédent d'hémorragie anténatale chez le cas index [18]. Dans cette étude, le taux de plaquettes du cas index n'était pas prédictif d'une thrombopénie fœtale sévère, contrairement à d'autres études [26].

Ces résultats montrent clairement que l'AIPFM est responsable de thrombopénie fœtale, que cette dernière peut survenir tôt au cours de la grossesse, qu'en l'absence de traitement l'AIPFM a tendance à s'aggraver au cours de la grossesse, et qu'un antécédent d'HIC anténatale est un facteur de risque de thrombopénie sévère lors d'une future grossesse [18].

Le risque d'HIC chez le cas index semble être de 52 % [27]. En l'absence de traitement, le risque d'HIC lors d'une grossesse est estimé à 72–80 % en cas d'antécédent d'HIC chez un cas index, contre 7 % en l'absence d'HIC chez le cas index [27].

Traitement prénatal

Le traitement optimal de tous les cas d'AIPFM n'a toujours pas été défini et reste controversé. Les principes généraux les plus étudiés consistent en l'utilisation d'immunoglobulines et/ou de corticoïdes et en des transfusions *in utero* itératives de plaquettes. Il est important de souligner que la majorité des études concernent les incompatibilités HPA-1a, qui sont le plus à risque de survenue d'HIC, avec probablement les incompatibilités HPA-3 [28] et HPA-4b [29]. Les incompatibilités HPA-5b, qui sont aussi une autre cause non rare d'AIPFM, semblent pourvoyeuses d'une moindre morbidité [30].

Traitement médical

En 1984, Daffos et al. [31] ont rapporté le premier traitement anténatal d'un fœtus atteint d'AIPFM par des transfusions plaquettaire *in utero* juste avant la naissance. La même année, une célèbre équipe américaine [32] a administré à une patiente enceinte dont la précédente grossesse avait été compliquée d'une HIC chez son fœtus à 32 SA (le conjoint étant homozygote HPA1a/a), des immunoglobulines intraveineuses permettant la naissance d'un nouveau-né thrombopénique mais indemne d'HIC. Dans une autre étude de 18 grossesses compliquées d'AIPFM, il a été suggéré que l'administration anténatale d'immunoglobulines associée ou non à des corticoïdes pourrait augmenter le taux plaquettaire fœtal et éviter la récidive d'une HIC *in utero*. Cependant, cette étude a aussi suggéré que les immunoglobulines associées à de hautes doses de dexaméthasone pouvaient entraîner la survenue d'un oligoamnios et que la prednisone associée aux immunoglobulines semblait plus efficace que l'utilisation seule d'immunoglobulines [32, 33].

Une étude randomisée menée chez 55 patientes ayant toutes reçues en anténatal des immunoglobulines à la dose de 1 g/kg/semaine a permis de préciser la place des immunoglobulines et corticoïdes dans la prise en charge des AIPFM [22]. Dans 70 % des cas, les nouveau-nés avaient un taux de plaquettes correct à la naissance. L'addition de 1,5 mg de dexaméthasone par jour n'a pas amélioré le pronostic néonatal. Cependant, parmi les fœtus ne répondant pas de façon satisfaisante aux administrations isolées d'immunoglobulines, l'addition de 60 mg de prednisone par jour a permis d'augmenter significativement le taux de plaquettes à la naissance. Dans cette étude, le taux de plaquettes fœtal moyen a doublé environ 4 semaines après le début de la thérapie anténatale et environ triplé entre le début des injections d'immunoglobulines et la naissance [22]. De plus, aucun fœtus n'a présenté d'HIC, alors que ce fut le cas chez 10 des 55 cas index. Enfin, 93,5 % des fœtus ont augmenté significativement leur taux de plaquettes après l'administration seule d'immunoglobulines (1 g/kg/semaine) quand le taux de plaquettes initial était supérieur à 20 G/L, ce taux de réponse étant de « seulement » 43,5 % si le taux de plaquettes initial était inférieur à 20 G/L [22]. Cette étude a permis de montrer qu'une grande partie des fœtus répondait de façon satisfaisante à l'injection hebdomadaire d'immunoglobulines à la dose de 1 g/kg, et que la prednisone à la dose de 1 g/kg/j permettait d'augmenter significativement le taux de plaquettes chez au moins 50 % de fœtus ne répondant pas aux immunoglobulines.

Une autre étude randomisée de deux populations différentes a été réalisée pour déterminer la place de ces différentes thérapeutiques en fonction de la population (haut risque ou bas risque) [34] :

- 40 patientes, ayant comme antécédent un nouveau-né ayant développé en postnatal (et non en anténatal) une HIC ou ayant un fœtus lors de l'actuelle grossesse présentant un taux de plaquettes initial inférieur à 20 G/L (population à haut risque) lors d'une PSF réalisée à 20 SA, ont été randomisées entre l'injection hebdomadaire d'immunoglobulines (1 g/kg/j) *vs* l'injection hebdomadaire d'immunoglobulines (1 g/kg/j) combinée à de la prednisone (1 mg/kg/j) [34]. Le taux moyen de plaquettes a significativement augmenté dans les deux groupes dans un délai de 3 à 8 semaines. Dans le sous-groupe des patientes dont le fœtus avait un taux initial inférieur à 10 G/L, le taux de plaquettes avait augmenté de façon satisfaisante dans 82 % des cas traités par l'association immunoglobulines/prednisone *vs* 18 % des cas traités par les immunoglobulines seules [34] ;
- 39 patientes, dont le fœtus avait lors de l'actuelle grossesse un taux de plaquettes initial supérieur à 20 G/L et n'ayant pas comme antécédent un nouveau-né ayant

développé en pré- ou postnatal une HIC (population à « bas » risque), ont été, dans la même étude, randomisées entre l'administration d'immunoglobulines (1 g/kg/j) *vs* celle de prednisone (0,5 mg/kg/j). L'utilisation des immunoglobulines avait tendance à nécessiter moins de mesures de sauvetage au cours de la grossesse, mais aucune différence ne fut retrouvée entre les deux groupes pour le taux de plaquettes fœtal [34] ;

- enfin, la même équipe a traité empiriquement par immunoglobulines (1 ou 2 g/kg/j), à partir de 12 SA, 15 patientes ayant eu lors d'une précédente grossesse un fœtus qui avait présenté une HIC en anténatal (population à « très haut » risque). Le résultat fut satisfaisant pour toutes les patientes sauf une dont le fœtus présenta une HIC à 19 SA [35].

Toutes ces études ont eu le mérite de préciser la place des immunoglobulines et corticoïdes dans la prise en charge des AIPFM, en fonction du type de population. Cependant, elles ont l'inconvénient de reposer sur la réalisation d'une PSF pour déterminer le taux de plaquettes fœtal initial afin d'adopter la meilleure stratégie thérapeutique (voir plus loin). Mais, globalement, l'on peut retenir que le risque d'HIC chez les fœtus traités est faible, compris entre 0 et 4 %, même en cas de thrombopénie néonatale sévère [18, 22, 26, 27, 34, 36, 37].

Transfusions plaquettaires

La thérapie fœtale interventionnelle est basée sur la transfusion itérative de plaquettes dans la circulation fœtale par l'intermédiaire d'une PSF. Dans tous les cas, la thérapeutique implique des transfusions répétées du fait de la courte vie des plaquettes circulantes. Dans une série de 84 transfusions plaquettaires réalisées au cours de 12 grossesses compliquées d'AIPFM, Overton et al. [38] ont rapporté un taux de perte fœtale de 1,2 % par transfusion et de 8,3 % par grossesse. Ces résultats d'Overton et al. poolés avec 139 autres cas de transfusions plaquettaires permettent d'établir un taux de perte fœtale par procédure de 1,3 % par transfusion et de 5,5 % par grossesse [35]. Pour la majorité des équipes, le recours aux transfusions plaquettaires est devenu une thérapie de sauvetage utilisée uniquement en cas de chute du taux plaquettaire fœtal malgré l'administration combinée d'immunoglobulines et de prednisone [18, 22, 23, 25–27, 34–37].

Ponction de sang fœtal

La majorité des auteurs ayant étudié la thérapie anténatale en cas d'AIPFM a utilisé la PSF itérative pour évaluer la sévérité de la thrombopénie fœtale et ensuite l'efficacité du traitement administré. Cependant, il est clair que la réalisation itérative de PSF augmente la morbi-mortalité fœtale. Dans une étude randomisée de 79 patientes (voir plus haut), il y a eu 11 complications significatives au cours de 175 PSF (6 %), dont 2 ont entraîné le décès du fœtus ou du nouveau-né [34]. Ces ponctions pourraient également concourir à une augmentation de l'immunisation maternelle. Enfin, il est possible que l'existence d'une thrombopénie fœtale influence la survenue de complications liées au geste. Paidas et al. ont en effet montré que tous les fœtus morts après cordocentèse avaient un taux de plaquettes inférieur à 20×10^9/L, et que chaque décès était attribuable à une cause hémorragique [39].

Du fait de cette morbidité, certains auteurs ont proposé de traiter les patientes ayant une AIPFM empiriquement. Une équipe néerlandaise a rétrospectivement comparé, chez 48 patientes ayant un antécédent de nouveau-né sévèrement thrombopénique mais sans HIC (population à « haut » risque), une stratégie invasive reposant sur au moins deux PSF et le recours aux immunoglobulines et transfusions plaquettaires (n = 16), avec une stratégie non invasive (n = 32) [27]. Dans ce dernier groupe, 23 patientes ont reçu systématiquement des immunoglobulines et 9 n'ont reçu aucune thérapeutique. Aucune HIC ne survint dans les deux groupes, et le taux moyen de plaquettes à la naissance ainsi que le taux de thrombopénie néonatale inférieur à 50 G/L avaient tendance à être diminués dans la stratégie non invasive (34,4 *vs* 56,3 %) [27]. Ces résultats satisfaisants dans une population à « haut » risque ont aussi été retrouvés dans une population à « très haut » risque. Kanhai et al. [36] ont en effet administré de façon systématique des immunoglobulines à 7 patientes ayant comme antécédent un fœtus ayant présenté une HIC en anténatal, sans connaître le statut fœtal initial. Aucun cas d'HIC ne fut observé bien que tous les nouveau-nés avaient une thrombopénie sévère à la naissance [36]. Enfin, une étude française a récemment confirmé l'intérêt d'une prise en charge non invasive dans une population à « très haut » risque. Parmi les 5 patientes ayant comme antécédent un fœtus atteint d'une HIC en anténatal et ayant reçu uniquement des immunoglobulines à partir du 2e trimestre de la grossesse sans connaissance du statut fœtal, aucun cas d'HIC ne fut observé, et seulement un fœtus était thrombopénique à la naissance [37]. Le même groupe a aussi proposé une attitude non invasive sans PSF, mais aussi sans aucune thérapie anténatale (c'est-à-dire sans administration d'immunoglobulines) dans une population à bas risque (patientes ayant un antécédent de nouveau-né thrombopénique sans HIC). Pour les 13 patientes, aucune HIC ne fut observée mais 77 % des enfants étaient thrombopéniques à la naissance [37]. Ce résultat ne remet pas en cause la stratégie non invasive mais suggère que l'administration d'immunoglobulines à titre systématique pourrait avoir un intérêt dans ce type de population pour diminuer le risque de thrombopénie à la naissance.

Attitude invasive ou non invasive ?

Il n'existe actuellement pas de consensus concernant la meilleure stratégie à adopter en cas d'AIPFM. Un forum international réunissant huit experts a proposé six protocoles différents, dont trois ne réalisaient pas de PSF [40].

Les défenseurs de l'attitude non invasive arguent que les premiers résultats sont encourageants, que cette

attitude permet de supprimer les risques inhérents aux PSF itératives, et que, bien que le traitement par immunoglobulines soit onéreux et d'origine humaine, nécessitant un suivi très rapproché et potentiellement inefficace, leur prescription est moins dangereuse que les cordocentèses [37]. Cette attitude semble se développer en France.

Cependant, il est important de rappeler qu'au regard de la littérature, le nombre de patientes ayant bénéficié d'une attitude non invasive est actuellement très faible et inférieur à celui des patientes ayant bénéficié d'une attitude invasive, et que ces résultats encourageants doivent être confirmés. En particulier, on ne peut formellement éliminer le risque potentiel d'HIC, puisqu'il existe des cas d'échec de prévention des HIC en cas d'administration d'immunoglobulines seules [35, 41, 42].

Les détracteurs de l'attitude non invasive, dont fait partie l'équipe de Berkowitz ayant beaucoup publié sur le sujet, arguent que bien qu'une étude ait montré que cette stratégie était possible dans certains cas [27], cette approche présente des inconvénients [35] : il est en effet bien établi que la sévérité de l'AIPFM varie considérablement et que les fœtus ayant un taux de plaquettes inférieur à 20 G/L à 20 SA ont moins de chances de répondre de façon satisfaisante à l'administration maternelle anténatale d'immunoglobulines en comparaison de ceux ayant un taux de plaquettes supérieur à 20 G/L. Le seul paramètre prédictif d'une thrombopénie sévère à la moitié du 2e trimestre est un antécédent d'HIC anté- ou postnatale chez un cas index. De plus, l'administration hebdomadaire d'immunoglobulines est onéreuse et non dénuée d'effets secondaires, en particulier en association avec de la prednisone. C'est pourquoi cette équipe préconise de traiter chaque patiente en fonction des données de la PSF pour adapter au mieux le traitement au cas par cas, en fonction du type de population (« bas » risque/« haut » risque) [35].

À partir de quand faut-il débuter l'administration anténatale d'immunoglobulines ?

Tous les auteurs s'accordent à penser qu'en présence d'une population à « très haut » risque, c'est-à-dire en cas d'antécédent d'HIC en pré- ou postnatal, les immunoglobulines doivent être administrées tôt au cours de la grossesse, entre 12 et 18 SA [35]. Concernant les autres populations, les partisans d'une stratégie invasive préconisent de débuter les PSF à partir de 20 SA et d'instaurer une thérapeutique anténatale en fonction du taux plaquettaire fœtal [35], tandis que les partisans d'une stratégie non invasive recommandent l'utilisation des immunoglobulines entre 28 et 34 SA en fonction de la sévérité de la thrombopénie néonatale du cas index [37].

Mode d'accouchement

La très grande majorité des auteurs recommande dans tous les cas de réaliser une césarienne itérative [25, 35]. Cette attitude est consensuelle en cas d'antécédent d'HIC, mais reste controversée en cas d'antécédent de thrombopénie néonatale sans HIC. Dans cette population à « bas risque », Deruelle et al. [37] effectuaient initialement une PSF avant la naissance : un déclenchement était alors réalisé le même jour que la PSF en l'absence de thrombopénie sévère. Dans le cas contraire, une transfusion plaquettaire *in utero* était réalisée pour permettre un accouchement par les voies naturelles. Cette attitude a été abandonnée au profit d'une césarienne élective suite à la survenue, lors du premier cas de transfusion de plaquettes, d'une souffrance fœtale directement imputable à cette transfusion [37]. Finalement, une césarienne a été réalisée dans 12 des 13 (92,3 %) cas de cette population à bas risque [37].

Attitude angevine

Dans notre centre à Angers, nous avons fait le choix d'une attitude non invasive :

- les patientes ayant un antécédent d'HIC (population à « très haut » risque) reçoivent des immunoglobulines (1 g/kg/j) dès 16 SA ;
- les patientes ayant comme antécédent un nouveau-né avec une thrombopénie inférieure à 50 G/L (population à « haut » risque) reçoivent des immunoglobulines (1 g/kg/j) dès 28 SA ;
- les patientes ayant comme antécédent un nouveau-né avec une thrombopénie supérieure à 50 G/L (population à « bas » risque) reçoivent des immunoglobulines (1 g/kg/j) à partir de 32 SA.

Compte tenu du risque de la PSF (taux de perte fœtale de 1 à 2 %) et du taux de césarienne observé dans l'expérience lilloise [37], une césarienne élective est proposée dans tous les cas. Il est important de souligner que cette stratégie s'inspire de la littérature mais qu'elle n'a pas été validée (comme la majorité des stratégies non invasives). Enfin, dans tous les cas, une numération plaquettaire au niveau du cordon ombilical sera réalisée pour déterminer si le nouveau-né est thrombopénique à la naissance. Une nouvelle numération plaquettaire sera faite au 2e jour de vie.

Conclusion

D'énormes progrès ont été réalisés ces vingt dernières années dans la prise en charge de l'AIPFM. Il est aujourd'hui clair que cette pathologie peut être traitée efficacement par l'administration d'immunoglobulines et que le nombre de PSF doit être restreint à son strict minimum. Cependant, il n'existe toujours pas de consensus pour la prise en charge optimale de cette pathologie. Un effort particulier doit être réalisé pour diagnostiquer une AIPFM dès la première grossesse ; en particulier, il est crucial pour les futures grossesses de rechercher une AIPFM devant toute thrombopénie néonatale inexpliquée à la naissance ou une thrombopénie sévère (< 50 G/L), quelle que soit la cause présumée de la thrombopénie.

RÉFÉRENCES

[1] Daffos F, Forestier F, Kaplan C, Cox W. Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 : 939–46.

[2] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003 ; 120 : 574–96.

[3] Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1463–6.

[4] Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al. Platelet count at term pregnancy : a reappraisal of the threshold. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 29–33.

[5] Shehata N, Burrows R, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. Clin Obstet Gynecol 1999 ; 42 : 327–34.

[6] Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, et al. Pregnancy-associated thrombocytopenia revisited : assessment and follow-up of 50 cases. Blood 1998 ; 92 : 4573–80.

[7] Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, et al. Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174 : 1014–8.

[8] Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, de Moerloose P. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 169–73.

[9] Kessler I, Lancet M, Borenstein R, et al. The obstetrical management of patients with immunologic thrombocytopenic purpura. Int J Gynaecol Obstet 1982 ; 20 : 23–8.

[10] Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002 ; 346 : 995–1008.

[11] Webert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2003 ; 102 : 4306–11.

[12] Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 293–9.

[13] Krause I, Blank M, Fraser A, et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. Immunobiology 2005 ; 210 : 749–54.

[14] Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. Br J Haematol 1996 ; 95 : 21–6.

[15] Lichtin A. The ITP practice guideline : what, why, and for whom ? Blood 1996 ; 88 : 1–2.

[16] Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. Blood Rev 2002 ; 16 : 43–6.

[17] Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune neonatal thrombocytopenia. Lancet 1989 ; 1 : 363–6.

[18] Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. N Engl J Med 1997 ; 337 : 22–6.

[19] Williamson LM, Hackett G, Rennie J, et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PlA1, Zwa) as determined by antenatal screening. Blood 1998 ; 92 : 2280–7.

[20] Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, et al. Immune Thrombocytopenia Working Group. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns : a prospective study. Blood 1997 ; 89 : 4402–6.

[21] Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, et al. The Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia Registry Group. Clinical and diagnostic features of neonatal alloimmune thrombocytopenia : comparison to non-immune cases of thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer 2005 ; 45 : 176–83.

[22] Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L, et al. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma globulin : a randomized trial of the addition of low dose steroids to IVIG in fifty-five maternal-fetal pairs. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174 : 1414–23.

[23] Kaplan C, Daffos F, Forestier F, et al. Management of alloimmune thrombocytopenia : antenatal diagnosis and in utero transfusion of maternal platelets. Blood 1998 ; 72 : 340–3.

[24] McFarland JG, Aster RH, Bussel JB, et al. Prenatal diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia using allele-specific oligonucleotide probes. Blood 1991 ; 78 : 2276–82.

[25] Althaus J, Blakemore KJ. Fetomaternal alloimmune thrombocythemia : the questions that still remain. J Matern Fetal Neonatal Med 2007 ; 20 : 633–7.

[26] Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European Fetomaternal Alloimmune Thrombocytopenia Study group. European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 2003 ; 122 : 275–88.

[27] Radder CM, Brand A, Kanhai HH. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 185 : 683–8.

[28] Glade-Bender J, McFarland JG, Kaplan C, et al. Anti-HPA-3A induces severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. J Pediatr 2001 ; 138 : 862–7.

[29] Friedman JM, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura and congenital porencephaly in two siblings associated with a ''new'' maternal antiplatelet antibody. Blood 1985 ; 65 : 1412–5.

[30] Kaplan C, Morel-Kopp MC, Kroll H, et al. HPA-5b (Br[a]) neonatal alloimmune thrombocytopenia :

RÉFÉRENCES

clinical and immunological analysis of 39 cases. Br J Haematol 1991 ; 78 : 425–9.

[31] Daffos F, Forestier F, Muller JY, et al. Prenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. Lancet 1984 ; 2 : 632.

[32] Bussel JB, Berkowitz RL, McFarland JG, et al. Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. N Engl J Med 1988 ; 319 : 1374–8.

[33] Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, et al. Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 67–71.

[34] Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, et al. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 91–6.

[35] Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia : state of the art 2006. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195 : 907–13.

[36] Kanhai HH, van den Akker ES, Walther FJ, Brand A. Intravenous immunoglobulins without initial and follow-up cordocentesis in alloimmune fetal and neonatal thrombocytopenia at high risk for intracranial hemorrhage. Fetal Diagn Ther 2006 ; 21 : 55–60.

[37] Deruelle P, Wibaut B, Manessier L, et al. Peut-on prendre en charge l'allo-immunisation plaquettaire fœtomaternelle de manière non invasive ? Expérience sur 10 ans. Gynecol Obstet Fertil 2007 ; 35 : 199–204.

[38] Overton TG, Duncan KR, Jolly M, et al. Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia : platelet dynamics and perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 826–31.

[39] Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L, et al. Alloimmune thrombocytopenia : fetal and neonatal losses related to cordocentesis. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 475–9.

[40] Engelfriet CP, Reesink HW, Kroll H, et al. Prenatal management of alloimmune thrombocytopenia of the fetus. Vox Sang 2003 ; 84 : 142–9.

[41] Kroll H, Kiefel V, Giers G, et al. Maternal intravenous immunoglobulin treatment does not prevent intracranial haemorrhage in fetal alloimmune thrombocytopenia. Transfus Med 1994 ; 4 : 293–6.

[42] Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH, et al. Antenatal management of severe feto-maternal alloimmune thrombocytopenia : HLA incompatibility may affect responses to fetal platelet transfusions. Blood 1993 ; 81 : 2174–9.

CHAPITRE

39

Allo-immunisations érythrocytaires : suivi et prise en charge

B. Carbonne, V. Castaigne, E. Cynober, R. Levy, A. Cortey, A. Mailloux, M. Larsen, Y. Brossard

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

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

La découverte d'une anémie fœtale peut conduire à plusieurs attitudes thérapeutiques en fonction de l'étiologie, de l'évolution et de l'âge gestationnel : transfusion fœtale intravasculaire en cas de terme précoce et/ou d'anasarque, extraction fœtale lorsque l'âge gestationnel est avancé, compatible avec une prématurité modérée, et éventuelle transfusion fœtale intrapéritonéale à des âges gestationnels très précoces.

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. 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-négative 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 de l'ordre 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-K_1 (Kell) et l'immunisation anti-c. Des allo-immunisations anti-C et anti-E sont très fréquemment associées à l'immunisation anti-D mais, dans ce cas, c'est toujours la sévérité de cette dernière qui fait le pronostic de l'affection. Enfin, de très nombreuses autres immunisations peuvent provoquer des anémies fœtales mais de manière beaucoup plus rare (M, Duffy, Kidd, etc.).

Dans tous les cas, le mécanisme est similaire : à l'occasion du passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle au cours de la grossesse ou du post-partum, le système immunitaire maternel est exposé à l'antigène érythrocytaire fœtal « étranger ». La réaction immunologique conduit à la production d'anticorps dirigés contre cet antigène, généralement en quantité insuffisante pour provoquer un risque 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 aujourd'hui, conduisant parfois à des retards de prise en charge. Alors que cette pathologie est accessible à un diagnostic précoce et à un traitement *in utero* efficace, la découverte de l'anémie 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

Le diagnostic de l'anémie fœtale, quelle qu'en soit la cause, a été révolutionné par la mesure du PSV-ACM [3].

Mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne

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

Après avoir testé différents sites de mesure Doppler, Mari et al. [5, 6] ont montré dès 1990 des variations de pulsatilité dans différentes artères fœtales, dont l'artère cérébrale moyenne, après transfusion intravasculaire. 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 au tiers proximal-tiers moyen de l'artère, mesure en dehors de mouvements fœtaux) (fig. 39.1), cette technique permet de limiter le recours aux gestes invasifs (ponction de sang fœtal en particulier) et de retarder le moment de la première transfusion *in utero* lorsqu'elle est nécessaire.

À partir de près de 500 mesures réalisées au CNRHP (Centre national de référence en hémobiologie périnatale) dans le cadre du suivi de 46 femmes enceintes ayant une allo-immunisation érythrocytaire, nous avons retrouvé une corrélation hautement significative entre le taux d'hémoglobine fœtale et la valeur de PSV-ACM (R^2 0,6545 ; p <0,0001 ; fig. 39.2), ainsi qu'une valeur prédictive négative de 97,8 % [6]. La courbe ROC (Receiver operating characteristic) montre que la performance de la mesure de PSV-ACM est très bonne avec une aire sous la courbe 0,851 (IC 95 % : 0,742–0,927 ; p <0,0001) pour la prédiction d'une anémie inférieure à 0,5 MoM.

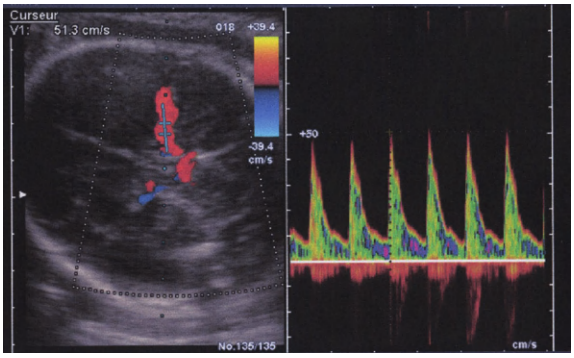


Fig. 39.1. – *Mode de mesure du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne. Axe de tir Doppler bien dans l'axe du vaisseau, mesure dans le tiers proximal-tiers moyen de l'artère, absence d'utilisation de la molette de correction d'angle, pas de pression sur la tête fœtale.*

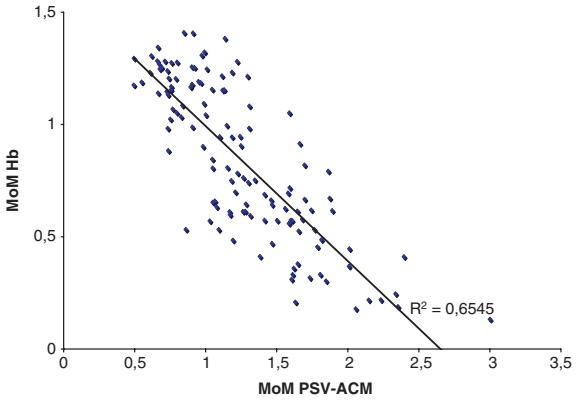


Fig. 39.2. – *Corrélation entre le PSV-ACM et le taux d'hémoglobine fœtale, tous deux exprimés en MoM (R^2 0,6545 ; p < 0,001) [6].*

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

Les autres méthodes de surveillance utilisées ont toutes des limites. Soit elles sont mal corrélées au risque réel d'anémie fœtale (titrage et dosage pondéral des anticorps), soit elles sont très peu sensibles et ne donnent l'alerte qu'à des stades tardifs, alors qu'il existe déjà une anémie sévère (signes d'anasarque à l'échographie, rythme cardiaque fœtal sinusoïdal, etc.), 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, 8]. Depuis 2010, il est également possible de réaliser un génotypage fœtal Kell en cas d'allo-immunisation K1 dans votre laboratoire de référence du CNRHP.

La surveillance d'un fœtus à risque est fondée 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 µg/ml) d'anti-D, le risque d'anémie fœtale est pratiquement nul. Il faut être particulièrement attentif à l'évolution de ce taux au cours de la grossesse, car une réactivation brutale peut survenir à l'occasion d'un passage occulte d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. Du fait de la rapidité d'installation d'une anémie fœtale en cas de réactivation massive, une surveillance du dosage et/ou du titrage maternel d'anti-D toutes les deux semaines est recommandée, même en cas d'allo-immunisation minime.

Signes échographiques

Ils sont fondés sur les manifestations débutantes d'anasarque fœtale : épanchement péricardique, péritonéal ou pleural, œdème sous-cutané, excès de liquide amniotique, épaississement du placenta (fig. 39.3). L'existence d'une anasarque franche est le signe d'une anémie déjà profonde et évoluant depuis un certain temps. C'est clairement un signe de gravité de l'anémie, exposant à un risque de mortalité périnatale plus élevé. *A contrario*, des anémies sévères peuvent être rencontrées en l'absence complète d'anasarque. Les techniques actuelles permettent d'identifier de manière fiable l'anémie, bien avant la constitution d'une anasarque.

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

Cette mesure, rapportée au diagramme de Liley [9], n'est plus mentionnée ici qu'à titre historique. La bilirubinamnie ne donne en effet 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.

Enregistrement du rythme cardiaque fœtal

Dans les situations à haut risque, les anomalies caractéristiques du rythme cardiaque fœtal (RCF), comme le tracé sinusoïdal (fig. 39.4), 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.

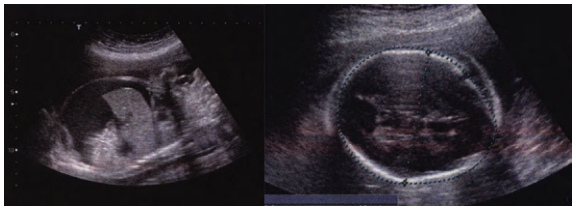


Fig. 39.3. – *Anasarque fœtale généralisée. L'ascite est au premier plan. Il existe également un important œdème sous-cutané.*

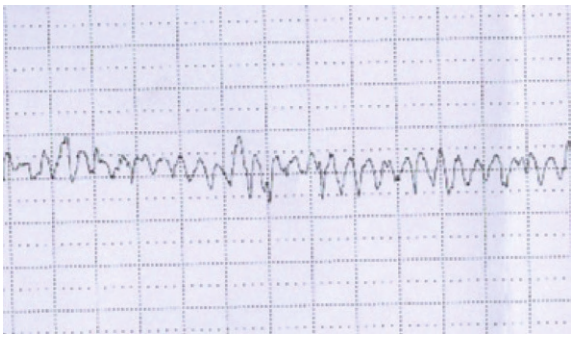


Fig. 39.4. – *Rythme cardiaque fœtal sinusoïdal avant une transfusion fœtale* in utero. *Le taux d'hémoglobine fœtale était de 4,5 g/dL.*

Apport du génotypage RhD fœtal

L'allo-immunisation ne s'accompagne d'un risque de complications fœtales que lorsqu'il existe une incompatibilité fœtomaternelle, c'est-à-dire que les hématies fœtales sont porteuses de l'antigène contre lequel sont dirigés les anticorps maternels. Dans le cas de l'allo-immunisation anti-RhD, compte tenu de la fréquence du gène dans la population, la probabilité pour une femme RhD-négative que son fœtus soit également RhD-négatif est de plus de 35 %. La connaissance du génotype RhD fœtal est donc utile afin d'éviter une surveillance lourde et angoissante, voire des actes thérapeutiques inutiles et iatrogènes lorsque le fœtus est RhD-négatif.

Le génotypage RhD fœtal est depuis longtemps possible sur liquide amniotique mais cette technique nécessite la réalisation d'une amniocentèse, cause fréquente de réactivation de l'allo-immunisation lorsque le fœtus est RhD-positif.

Le génotypage RhD fœtal non invasif, décrit plus récemment, consiste en l'amplification de séquences du gène RHD dans le sang maternel [7, 8]. Chez le sujet caucasien, le phénotype RhD-négatif correspond dans plus de 98 % des cas à une délétion du gène D. La présence du gène RHD, dont la mère est dépourvue, signe donc l'origine fœtale. Il existe cependant des gènes D mutés (type Dy), en particulier dans la population africaine sub-saharienne, qui correspondent à un phénotype RhD-négatif mais donnent un résultat de génotypage faussement positif. Cette situation (moins de 1 % des cas chez les caucasiens) n'aura pas de conséquence clinique grave puisque le fœtus sera considéré comme positif et n'échappera pas à la surveillance, bien qu'elle soit ici inutile. Dans les cas de gènes hybrides D-CE-D, le résultat du test sera indéterminé, car discordant pour différents exons amplifiés. Le fœtus doit alors être considéré comme positif jusqu'à l'accouchement [7, 8].

La réalisation du génotypage non invasif n'est aujourd'hui possible que dans quelques laboratoires spécialisés, dont celui du CNRHP. Le remboursement par

l'Assurance maladie n'a pas encore été obtenu, ce qui freine une large diffusion dans les situations de grossesse chez toutes les femmes RhD-négatives non immunisées (15 % de toutes les grossesses environ), en particulier pour guider l'utilisation ou non d'une prévention par injection d'immunoglobulines. En revanche, en cas d'allo-immunisation connue, la réalisation du génotypage RhD non invasif est aujourd'hui indispensable aujourd'hui afin d'adapter la surveillance de la grossesse.

Dans les situations d'allo-immunisation anti-Kell, le génotypage fœtal non invasif est dorénavant disponible depuis 2010 dans le laboratoire de référence du CNRHP permettant de décider des modalités de surveillance.

Synthèse de la surveillance des allo-immunisations

La surveillance fœtale en cas d'allo-immunisation maternelle peut être résumée selon le schéma représenté à la figure 39.5. Néanmoins, de nombreux cas particuliers peuvent se rencontrer et cette proposition de prise en charge reste très générale. Pour toute situation spécifique et/ou à haut risque d'anémie fœtale, le CPDPN (Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal) de la région doit être contacté, soit pour prendre en charge la patiente directement, soit pour orienter vers la structure régionale ayant l'expérience de cette pathologie rare. Dans tous les cas, le CNRHP, dont l'une des missions est le conseil en matière de prise en charge des allo-immunisations, peut être contacté pour un avis concernant la conduite à tenir et pour connaître les structures régionales référentes (Circulaire DHOS/DGS/N° 156 du 29 mars 2004 relative au Centre national de référence en hémobiologie périnatale).

Découverte fortuite d'une anasarque fœtale

La découverte à l'échographie d'une anasarque fœtale fait évoquer une multitude de diagnostics : allo-immunisation, infection maternofœtale virale, hémorragie fœto-maternelle, anomalie chromosomique, cardiopathie fœtale, malformation fœtale, maladie métabolique fœtale, etc.

On note que pour une part importante des étiologies mentionnées ci-dessus, l'anasarque est liée à l'existence d'une anémie fœtale. Un des intérêts du PSV-ACM est que sa valeur diagnostique de l'anémie est indépendante de la cause de l'anémie car son élévation est essentiellement liée à la diminution de la viscosité sanguine. Un des premiers réflexes, devant la constatation d'une anasarque isolée échographiquement, est donc de réaliser une mesure de PSV-ACM. En cas d'élévation, la recherche diagnostique s'orientera de manière privilégiée vers les causes habituelles d'anémie fœtale : recherche d'agglutinines irrégulières et typage en cas de positivité, sérologies virales (parvovirus B19 et cytomégalovirus), test de Kleihauer, etc.

L'existence d'une anasarque témoigne le plus souvent de la sévérité de l'anémie et donc d'un risque de mort fœtale, voire de lésions cérébrales fœtales anoxiques. En cas d'allo-immunisation, la positivité de la RAI et son identification sont rapidement obtenues. Une ponction de sang fœtal en vue d'une transfusion *in utero* doit être organisée en urgence.

Cette situation, qui ne devrait plus se rencontrer aujourd'hui dans un contexte d'allo-immunisation correctement suivie, n'est malheureusement pas totalement exceptionnelle et peut être due à une RAI faussement négative en début de grossesse du fait d'une méthode

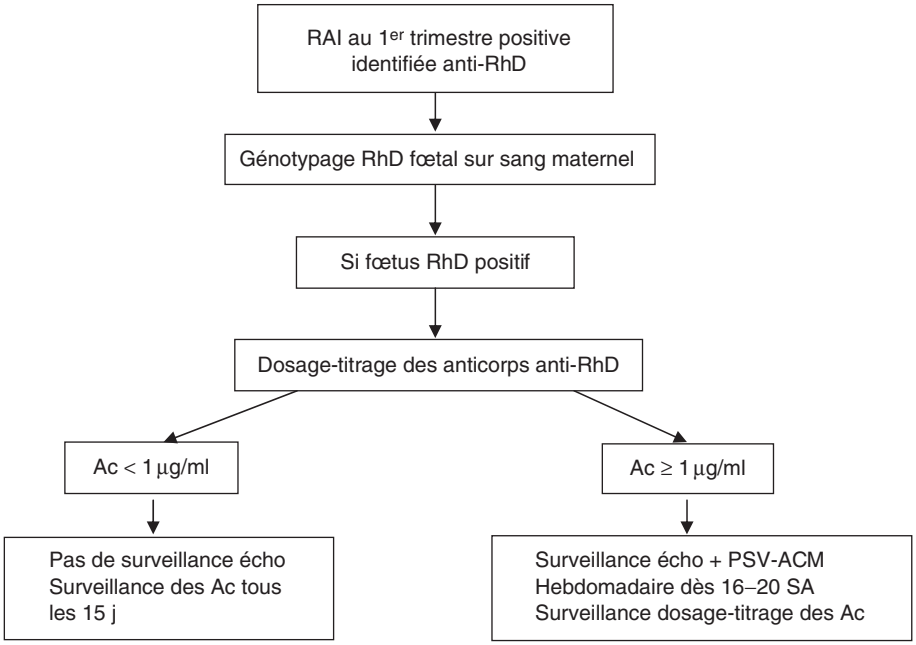


Fig. 39.5. – *Schéma de prise en charge d'une patiente ayant une allo-immunisation anti-RhD.*

de détection insuffisamment sensible, à un suivi du taux d'anticorps trop espacé ou encore à un suivi par échographie Doppler inadapté.

Traitement de l'anémie fœtale : les transfusions *in utero*

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 les progrès de l'abord sanguin fœtal : réalisées sous fœtoscopie à la fin des années 1970 [10], elles le seront sous guidage échographique dans les années 1980 [11]. 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, à des termes plus avancés, la décision de provoquer la naissance peut être une alternative à la transfusion intravasculaire.

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 transfusionnnel.

Les étapes préalables au geste technique sont fondamentales et font appel à la collaboration avec les équipes d'hémobiologie 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, etc.). 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 et le cytomégalovirus. Il est de plus déleucocyté, déplasmatisé et irradié. Enfin, le culot est concentré pour obtenir un hématocrite d'environ 70 % afin de limiter au minimum le volume à transfuser.

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

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

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

Transfusion ou exsanguino-transfusion in utero ?

Le recours à l'exsanguino-transfusion *in utero* (ETIU) peut paraître logique par analogie avec les gestes postnatals d'exsanguino-transfusion dans les incompatibilités sévères avec anémie profonde et/ou ictère sévère. Les avantages théoriques de l'ETIU par rapport à la TIU sont : (*i*) d'éviter une surchage volémique liée à des volumes importants de transfusion en cas d'anémie profonde ; (*ii*) d'épurer le sang fœtal des globules rouges RhD-positifs persistants dont l'hémolyse va se poursuivre après une transfusion simple et qui pourrait aboutir à une récidive plus précoce de l'anémie fœtale.

Nous avons évalué ces deux techniques en comparant deux périodes : l'une avant 2003 où des TIU simples étaient réalisées et l'autre après 2003 où nous avons réalisé systématiquement des ETIU. D'autres modifications dans le suivi des patientes sont intervenues à la même période, dont le recours systématique au PSV-ACM dans les indications d'intervention, ce qui explique que les deux populations ne sont pas identiques. Néanmoins, nous ne retrouvons aucun allongement du délai entre deux TIU par une baisse moins rapide de l'hémoglobine fœtale, l'un des bénéfices escomptés de l'ETIU par rapport à la TIU simple. En effet, la chute d'hémoglobine fœtale entre la première et la deuxième TIU est d'environ 3 g/dL par semaine, quelle que soit la technique utilisée (tableau 39.1)

En revanche, le recours à l'ETIU s'accompagne d'un allongement très sensible de la durée d'intervention dont on sait qu'il est associé à un risque accru de complications fœtales liées au geste. Dans une étude ancienne évaluant les risques liés aux transfusions *in utero*, Radunovic et al. [12] avaient montré qu'une élévation trop importante de l'hématocrite post-transfusionnelle, d'un facteur supérieur à 4 par rapport au taux initial, était associé à un risque élevé de mort fœtale *in utero*. Ainsi, c'est surtout l'augmentation trop importante de la viscosité sanguine, plus que l'augmentation de la volémie fœtale, qui serait en cause dans le risque de survenue de complications.

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

TABLEAU 39-1

Comparaison de l'évolution des taux d'hémoglobine fœtale entre la première et la deuxième transfusion fœtale selon la technique utilisée : transfusion simple ou exsanguino-transfusion *in utero*.

	TIU *N = 27*	*ETIU* *N = 20*	*P*
Hb initiale (g/dL)	6,8 +/– 1,9	5,4 +/– 2,3	< 0,05
Hb après TIU (g/dL)	14,3 +/- 1,2	13,2 +/– 1,8	NS
Délai entre les TIU	2,1 semaines	1,6 semaine	< 0,05
Delta Hb entre les TIU (g/dL)	6,5 +/– 2,5	4,8 +/– 2,0	< 0,05
Chute d'Hb par semaine	3,2 +/– 1,3 g/dL	3,1 +/– 1,2 g/dL	NS

TIU : transfusion *in utero* ; ETIU : exsanguino-transfusion *in utero* ; Hb : hémoglobine.

Logistique de la transfusion in utero

Certains points d'organisation sont importants à considérer lors du suivi d'une femme sévèrement allo-immunisée : l'éventualité d'une anémie fœtale et du recours à une transfusion *in utero* doit toujours être prévue à l'avance. Une consultation initiale dans un centre spécialisé (habituellement CPDPN), avant tout signe d'anémie fœtale, doit être organisée afin que la patiente soit déjà connue de l'équipe (et vice versa) en cas d'anémie. La visite permet de s'assurer que l'ensemble des examens éventuellement nécessaires en cas de transfusion sont bien réunis (carte de groupe, phénotype sanguin maternel étendu, RAI, sérologies virales maternelles, consultation d'anesthésie, etc.). 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, etc.). Enfin, la réalisation d'une transfusion *in utero* nécessite idéalement la disponibilité d'une équipe complète et entraînée à ce type d'intervention (médecin préleveur pour la ponction de sang fœtal, médecin hémobiologiste réalisant la transfusion, anesthésiste sur place, infirmière formée au geste, etc.). 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 transfusion in utero

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

Dans les séries importantes de transfusions *in utero*, le taux de pertes fœtales peut être estimé à environ 1,5 à 3 % par procédure [13]. Dans notre expérience, le taux de pertes fœtales liées au geste de TIU était très similaire, de 2,8 % par procédure [6]. 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 plus de 10 %.

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 III avant 32 semaines d'aménorrhée (SA), et réalisation du geste au bloc opératoire afin de permettre une césarienne en urgence le cas échéant.

Âge gestationnel « avancé » : transfusion *in utero* ou extraction fœtale ?

L'anémie fœtale est une des rares pathologies curables, permettant de maintenir le fœtus *in utero* et de gagner en âge gestationnel au lieu d'envisager une extraction prématurée comme dans de nombreuses autres pathologies fœtales. Néanmoins, passé le stade de grande prématurité, l'évaluation bénéfices/risques doit être soigneusement pesée. Klumper et al. [14] ont comparé le pronostic des transfusions *in utero* réalisées avant et après 32 SA. Le taux de pertes fœtales avant 32 SA était de 3,2 % par intervention alors qu'au-delà de cet âge

gestationnel, il n'était « plus » que de 1,0 %. Le pronostic global était meilleur chez les fœtus ayant reçu des TIU au-delà de 32 SA que chez ceux n'ayant été transfusés qu'avant ce terme (91 % de survie contre 48 %, respectivement). Ce meilleur pronostic s'explique sans doute en partie par le terme de naissance plus avancé des fœtus ayant bénéficié de TIU « tardives ». Il existe sans doute également un biais lié au fait que les fœtus n'ayant été transfusés qu'avant 32 SA avaient probablement 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} [6].

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 sinusoïdal est constaté. Cependant, la naissance d'un prématuré en anasarque, présentant un épanchement pleural et péricardique et une infiltration hydropique des tissus, représente une certitude de difficultés extrêmes de réanimation néonatale et une très haute probabilité de décès. Dans cette situation, la réalisation d'une transfusion *in utero* peut permettre de voir régresser l'anasarque avant la naissance (ce qui peut prendre 2 à 3 semaines), d'éviter une naissance prématurée et d'évaluer l'absence de conséquences cérébrales fœtales de l'anémie profonde par réalisation d'une IRM cérébrale fœtale avant la naissance.

Dans tous les cas, y compris dans les formes n'ayant pas nécessité de transfusion *in utero*, il n'existe aucun bénéfice à prolonger la grossesse au-delà de 37 SA. En effet, le transfert placentaire des anticorps augmente de manière importante au cours de la grossesse et aboutit à des concentrations beaucoup plus élevées dans la circulation fœtale que dans la circulation maternelle à terme. Même en l'absence d'anémie *in utero*, le processus hémolytique se majore de manière constante en période néonatale et nécessitera une prise en charge pédiatrique spécialisée immédiate, comportant dans tous les cas une photothérapie intensive et fera discuter, selon les taux d'hémoglobine, de bilirubine libre et de leur évolution au cours des premières heures, une transfusion, voire une exsanguino-transfusion.

Chez les fœtus ne présentant pas de signe d'anémie sévère d'après l'échographie Doppler, les modalités d'accouchement sont celles d'un fœtus « à risque » : il n'y a pas de contre-indication *a priori* à l'accouchement par les voies naturelles ni au déclenchement du travail ou à la maturation du col utérin sous surveillance continue du RCF, les décisions d'extraction fœtale ne devant pas être retardées cas de survenue de décélérations.

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

Nous avons réalisé au CNRHP 18 transfusions *in utero* intravasculaires entre 17 SA et 19 SA + 6 jours chez 13 patientes ayant des signes écho-Doppler d'anémie fœtale très précoce. Dans 3 cas, la transfusion intravasculaire n'a pu être réalisée (2 échecs et 1 cas où elle n'a pas été tentée du fait de conditions techniques trop délicates) et nous avons alors eu recours à des transfusions intrapéritonéales. Nous avons eu à déplorer une mort fœtale consécutive à un geste de TIU intravasculaire [16]. Le taux de pertes fœtales était donc d'environ 5 % par procédure à ces âges gestationnels très précoces contre moins de 3 % au-delà de 20 SA. Cette différence pourrait devenir significative sur de plus grands effectifs compte tenu des difficultés techniques fréquemment rencontrées et la tolérance fœtale parfois médiocre au cours de ces transfusions très précoces.

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 [17–19]. 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. Il est probable que la transfusion intrapéritonéale a permis de gagner les quelques jours nécessaires à la réalisation d'un abord vasculaire dans des conditions de sécurité raisonnables.

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. Nous avons rapporté deux cas de lésions cérébrales fœtales, probablement anoxiques dans des situations d'anémie profonde avec

anasarque, associées à un retard de prise en charge [20]. Dans ces deux cas, malgré la réalisation de transfusions *in utero* apparemment efficaces, suivies d'une régression complète des signes d'anasarque, nous avons vu apparaître des dilatations ventriculaires sévères, avec dans l'un des cas apparition d'une porencéphalie secondaire identifiée à l'IRM fœtale. Pour cette raison, nous proposons actuellement un suivi neuro-échographique régulier en cas d'anémie fœtale profonde, traitée par transfusion *in utero*. Cette surveillance est actuellement complétée par la réalisation systématique d'une IRM cérébrale fœtale vers 32 SA (ou plus selon l'âge gestationnel au moment de la découverte de l'anémie).

Prévention

Spontanément, l'accouchement est le principal pourvoyeur d'immunisations anti-D, ce qui souligne combien il reste nécessaire de conduire avec le plus grand soin la prévention Rh du post-partum. La bonne conduite de cette prévention permettant de réduire à un niveau très bas, environ 0,25 %, le taux résiduel d'immunisations anti-D du post-partum, il devient donc normal que l'immunisation anténatale « spontanée » ressorte parmi les principales causes des immunisations anti-D observées de nos jours chez la femme enceinte [1].

On peut identifier trois actions visant à diminuer les immunisations « résiduelles » : (*i*) la chasse aux oublis par une information renforcée des patientes, une organisation améliorée des processus de soins et un accès facilité aux immunoglobulines anti-D ; (*ii*) l'application étendue du test de Kleihauer afin de quantifier les hémorragies fœto-maternelles et d'adapter les doses d'immunoglobulines (remboursement de cet acte biologique depuis mai 2008) ; (*iii*) l'application d'une prévention anténatale de routine par anti-D (PARAD).

Au cours des années 1970–1980, plusieurs essais ouverts ou contrôlés, ont confirmé l'efficacité de cette méthode et on estime aujourd'hui à 66 % la réduction des immunisations obtenue avec un protocole de 100 µg à 28 SA et 34 SA et à environ 80 % avec un protocole d'administration unique de 300 µg à 28 SA. Les recommandations nationales élaborées en 2005 par le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français), le CNRHP (Centre national de référence en hémobiologie périnatale) et la SFMP (Société française de médecine périnatale) préconisent le recours systématique à la PARAD par une injection unique de 300 µg d'immunoglobulines à 28 SA. On estime qu'environ 50 % des femmes enceintes RhD-négatives auraient reçu ce traitement au 1er semestre 2009 [2]. Comparativement, l'adhésion à la PARAD chez la primipare dépasse 95 % en Hollande et 75 % en Grande-Bretagne.

Dans un proche futur, le génotypage fœtal RHD non invasif pourrait permettre d'éviter l'injection d'IgRH chez les femmes dont le fœtus est RhD-négatif. L'économie d'IgRH qui résulterait de ce génotypage (environ un tiers des doses) ne viendrait compenser que très partiellement cette nouvelle dépense. Concernant l'indication du test pour la PARAD, une étude médico-économique multicentrique française, l'étude GENIFERH, est en cours. Ses résultats sont attendus pour 2011.

Une autre évolution, l'arrivée des anti-D monoclonaux-recombinants, pourrait lever une des réticences actuelles à l'utilisation de produits dérivés du sang humain. Ces produits en cours d'évaluation pourraient devenir concurrents des IgRH polyclonales, en termes de sécurité, d'efficacité et de coût.

Conclusion

L'allo-immunisation érythrocytaire est devenue une pathologie rare mais qui reste grave et nécessite une prise en charge spécialisée dans ses formes sévères. Une surveillance adaptée, reposant essentiellement sur la mesure du PSV-ACM, devrait permettre aujourd'hui d'identifier et de traiter précocement l'anémie fœtale et de ne plus être confrontés à des situations d'anasarque fœtale dont le pronostic reste beaucoup plus réservé.

La transfusion fœtale *in utero* est l'une des rares thérapies fœtale régulièrement 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 possibles, ainsi qu'à l'application stricte des mesures de prophylaxie.

RÉFÉRENCES

[1] Branger B, Winer N. Epidémiologie de l'allo-immunisation antiD pendant la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006; 35 (Suppl. 1) : 1S87–92.

[2] CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœtomaternelle. Recommandations pour la pratique clinique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006; 35 : 1S131–135.

[3] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med 2000; 342 : 9–14.

[4] 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.

[5] Mari G, Moise KJ, Deter RL, Carpenter RJ. Flow velocity waveforms of the umbilical and cerebral arteries before and after intravascular transfusion. Obstet Gynecol 1990; 75 : 584–9.

[6] Carbonne B, Castaigne-Meary V, Cynober E, et al. Intérêt pratique du pic systolique de vélocité

RÉFÉRENCES

à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des allo-immunisations sévères. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ; 37 : 163–9.

[7] Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, et al. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. Mol Diagn 2004 ; 8 : 23–31.

[8] Carbonne B, Cortey A, Rouillac-Le Sciellour C, Brossard Y. Génotypage RhD fœtal non invasif sur sang maternel : vers une utilisation chez toutes les femmes enceintes RhD négatif ? Gynecol Obstet Fertil 2008 ; 36 : 200–3.

[9] Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. Am J Obstet Gynecol 1961 ; 82 : 1359–70.

[10] Rodeck CH, Campbell S. Sampling pure fetal blood by fetoscopy in second trimester of pregnancy. Br Med J 1978 ; 2 : 728–30.

[11] Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. A new procedure for fetal blood sampling *in utero* : preliminary results of fifty-three cases. Am J Obstet Gynecol 1983 ; 146 : 985–7.

[12] Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, et al. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus : changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. Obstet Gynecol 1992 ; 79 : 390–3.

[13] Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 171–7.

[14] Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 ; 92 : 91–6.

[15] Kempe A, Rösing B, Berg C, et al. First-trimester treatment of fetal anemia secondary to parvovirus B19 infection. Ultrasound Obstet Gynecol 2007 ; 29 : 226–8.

[16] Canlorbe G. Transfusions fœtales in utero avant 20 SA. A propos de 12 cas. Mémoire pour le diplôme interuniversitaire de médecine fœtale, sous la direction d'Evelyne Cynober et Bruno Carbonne. Paris V ; 2009.

[17] Gallot D, Boiret N, Vanlieferinghen P, et al. The peritoneal route as a safe pathway for early *in utero* therapies : illustration by a 12-year follow-up after conservative management of severe Rhesus allo-immunization. Fetal Diagn Ther 2004 ; 19 : 170–3.

[18] Howe DT, Michailidis GD. Intraperitoneal transfusion in severe, early-onset Rh isoimmunization. Obstet Gynecol 2007 ; 110 : 880–4.

[19] Fox C, Martin W, Somerset DA, et al. Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of severe red cell alloimmunization prior to fetal intravascular transfusion. Fetal Diagn Ther 2008 ; 23 : 159–63.

[20] Carbonne B, Nguyen A, Cynober E, et al. Prenatal diagnosis of anoxic cerebral lesions caused by profound fetal anemia secondary to maternal red blood cell alloimmunization. Obstet Gynecol 2008 ; 112 : 442–4.

CHAPITRE

40

Médicaments et grossesse

M.-P. Cournot, C. Vauzelle, D. Beghin, É. Elefant

Le risque embryofœtal potentiel des thérapeutiques maternelles en cours de grossesse vient souvent éclipser le bénéfice qu'elles présentent, et cette position concerne aussi bien les professionnels de santé que les patientes ou leur entourage proche. L'inquiétude générée par la prise de médicaments en cours de grossesse peut être à l'origine d'interruptions de grossesse non justifiées, ou plus souvent d'arrêts ou de modifications intempestifs de traitements, entraînant une mauvaise prise en charge de la pathologie maternelle, avec les risques de complications et de décompensation qui en découlent.

En pratique, très peu de médicaments sont réellement dangereux en cours de grossesse et, dans une grande majorité des cas, il est possible de proposer une thérapeutique maternelle efficace sans risque majeur pour l'embryon ou le fœtus. Néanmoins, si le recours à des traitements présentant un risque pour le fœtus et l'embryon est incontournable pour le bénéfice de la mère, la place du diagnostic prénatal devient primordiale dans la démarche stratégique.

Les différents types de situation

La problématique du risque pour le fœtus ou l'embryon des traitements en cours de grossesse peut se présenter sous plusieurs aspects pour l'intervenant de diagnostic prénatal.

À l'occasion des échographies prénatales systématiques, ou de tout autre consultation où la question du risque des traitements maternels peut être évoquée, il est primordial de ne pas inquiéter hâtivement la patiente car peu de médicaments justifient une réelle inquiétude et rares sont les traitements de fond qui nécessitent un arrêt brutal en raison du risque qu'ils font courir à l'embryon ou au fœtus.

Lorsque l'instauration d'un traitement s'avère nécessaire chez une femme enceinte, le diagnostic prénatal est indispensable à l'évaluation du retentissement éventuel de la thérapeutique maternelle sur le fœtus, qu'il s'agisse d'aspects malformatifs ou d'aspects fonctionnels. L'intervenant de diagnostic prénatal devra disposer des éléments de surveillance précis afin de mener ses examens dans les meilleures conditions.

Enfin, la recherche d'une prise médicamenteuse fait partie intégrante du bilan étiologique devant la découverte d'une anomalie fœtale, qu'elle soit malformative ou non (troubles de la croissance fœtale, anomalies du rythme cardiaque fœtal, pathologie du liquide amniotique, etc.). Cette évaluation étiologique nécessite, outre un compte rendu détaillé de la malformation ou de la pathologie fœtale, des éléments précis sur l'exposition au médicament, sur le déroulement de la grossesse (comorbidité) et de l'ensemble du bilan étiologique avec en particulier un bilan génétique.

Le recours à un service spécialisé en termes d'évaluation des risques ou du lien de causalité et qui enregistre les observations peut s'avérer utile, voire nécessaire en cas de dépistage d'une malformation (registres de malformations, structures de pharmacovigilance, Centre de référence sur les agents tératogènes).

Méthodes d'évaluation du risque

L'évaluation du risque des médicaments en cours de grossesse doit obéir à une méthodologie rigoureuse, claire et reproductible. La première étape repose sur l'analyse critique des données disponibles chez l'animal (toxicologie de la reproduction réglementaire pour toute demande de mise sur le marché d'un médicament ou études publiées) et dans l'espèce humaine (grossesses exposées au médicament). Ces dernières proviennent de différentes sources. Il s'agit essentiellement de données publiées dans la littérature scientifique (études épidémiologiques, séries de patientes traitées ou cas isolés de malformation), mais également des données non publiées : registres de grossesses exposées (registres nationaux, voire internationaux) et grossesses signalées aux firmes pharmaceutiques dans le cadre de leur pharmacovigilance.

Qu'il s'agisse de données cliniques ou expérimentales, leur prise en compte dans l'évaluation du risque du médicament en cours de grossesse est subordonnée à leur qualité méthodologique. Le croisement des données humaines et expérimentales déterminera un niveau de risque et obéit au principe fondamental de la prépondérance des données humaines sur les résultats des études animales. Ces dernières prennent toute leur valeur si les données humaines sont insuffisantes pour statuer : une absence d'effet tératogène chez l'animal est alors un élément rassurant quant à l'éventualité d'un risque chez la femme enceinte, alors que la présence de malformations chez l'animal ne permet pas de conclure systématiquement à un effet malformatif dans l'espèce humaine, mais permet d'adopter une attitude prudente lors de la prescription chez la femme enceinte,

et surtout d'orienter la surveillance prénatale en cas d'exposition en cours de grossesse. Dans la quasi-totalité des cas, les résultats des études précliniques ne suffisent pas à eux seuls à motiver systématiquement une interruption de grossesse.

D'autres paramètres vont intervenir dans l'appréciation du risque d'un médicament en cours de grossesse, comme par exemple son mécanisme d'action et sa pharmacocinétique. En effet, le passage (ou non) dans la circulation systémique maternelle et le passage placentaire sont des paramètres qui conditionnent le degré d'imprégnation pharmacologique fœtal.

Le placenta, qui a longtemps été considéré à tort comme une barrière protectrice pour le fœtus, est en réalité une zone d'échange complexe entre le fœtus et sa mère. Au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse, sa surface augmente et son épaisseur diminue, ce qui facilite considérablement le passage des molécules par diffusion passive. Seules quelques rares molécules comme l'insuline, l'héparine et l'interféron ne franchissent pas le placenta du fait de leur poids moléculaire très élevé.

Un transport actif contre un gradient de concentration, qui nécessite la présence de transporteurs à la surface du placenta, a récemment été observé. Il met en jeu des transporteurs d'influx (facilitant l'entrée des médicaments vers le fœtus) et des transporteurs d'efflux (limitant le passage dans le compartiment fœtal). Parmi ces transporteurs d'efflux, les plus étudiés actuellement sont la P-glycoprotéine (P-gp, ABCB1), la *Breast Cancer-Resistance Proteine* (BCRP, ABCG2) et les *Multidrug-Resistant associated Proteins* (MRP, ABCC).

Leur découverte dans les phénomènes de *multidrug resistance* dus à leur surexpression sur les cellules cancéreuses a permis de mettre en évidence leur rôle dans la limitation de l'exposition médicamenteuse. Depuis, leur présence de manière physiologique sur de nombreuses « barrières » (intestinale, hémato-encéphalique, placentaire) a permis de confirmer leur rôle protecteur. De nombreux médicaments sont substrats de ces transporteurs ; leur prise en charge par ces derniers permet donc de limiter leur passage transplacentaire et ainsi de diminuer l'exposition fœtale [1].

Au total, on gardera à l'esprit que la grande majorité des médicaments, sauf quelques rares exceptions, passent dans le compartiment fœtal en proportions variables et que leur degré de passage est peut-être conditionné par la présence de transporteurs présents sur le syncytiotrophoblaste.

Analyse du risque individuel

L'évaluation du risque individuel lié à une prise médicamenteuse repose sur l'analyse de plusieurs paramètres qui vont permettre de quantifier et de qualifier un risque embryonnaire et/ou fœtal adapté à chaque patiente. Cela requiert le recueil d'informations individuelles précises qui seront adaptées au résultat de l'évaluation générale des risques embryofœtaux de chaque molécule.

La quantification du risque pour une patiente donnée est une étape toujours difficile et parfois impossible à effectuer lorsque les données disponibles sont insuffisantes.

Le risque tératogène d'un traitement en cours de grossesse se compare toujours au risque malformatif de base observé dans la population générale, c'est-à-dire environ 2 %. En d'autres termes, le risque « zéro » n'existe pas.

Un médicament tératogène peut augmenter la fréquence globale des malformations, cas le plus facile à mettre en évidence. Il faut noter qu'à ce jour, aucun médicament n'a provoqué 100 % de malformations dans l'espèce humaine. L'effet tératogène le plus puissant actuellement connu avec un médicament se situe autour de 30 % (thalidomide).

Par ailleurs, un médicament tératogène peut ne pas modifier la fréquence globale des malformations, mais n'accroître qu'une malformation spécifique, ce qui, pour peu qu'elle soit de très faible incidence spontanée, sera beaucoup plus difficile à constater. En général dans ce cas, le risque malformatif individuel reste le plus souvent très faible.

Enfin, pour certaines molécules, les données mettent en évidence un tableau malformatif ou fœtotoxique, mais ne permettent pas de chiffrer le risque, par exemple lorsque ne sont décrites que des observations ponctuelles ou de très petites séries de patientes exposées.

En ce qui concerne l'aspect qualitatif du risque, la nature des effets résultant d'une prise médicamenteuse est fonction du terme de la grossesse où le médicament a été pris. Les malformations se mettent en place, pour la plupart des organes, pendant l'organogenèse qui se déroule du 13e au 56e jour après la conception. Un élément extérieur, pharmacologique ou autre, pendant cette période brève peut entraîner l'apparition d'atteintes morphologiques (effet tératogène).

La période fœtale fait suite à l'organogenèse. Elle commence donc à la fin du 2e mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La morphogenèse étant pratiquement achevée, cette longue phase permet la croissance du fœtus et le déroulement de phénomènes de maturation histologique et enzymatique des appareils mis en place pendant l'organogenèse (système nerveux central, reins, etc.). L'effet malformatif au sens classique n'est plus à craindre pendant cette période. On pourra en revanche éventuellement observer, selon le profil de toxicité de l'agent, un retard de croissance ou des altérations fonctionnelles des organes en place. Ces effets « fœtotoxiques » peuvent être diagnostiqués en cours de grossesse (diminution des mouvements actifs fœtaux, anomalies du rythme cardiaque fœtal, mort fœtale *in utero*, hydramnios, oligoamnios, anomalie thyroïdienne, etc.) ou à la naissance (anurie, etc.).

Rappelons que dans l'aspect chronologique des prises médicamenteuses, l'analyse du risque doit prendre en compte la demi-vie d'élimination plasmatique de chaque produit. En effet, en pharmacocinétique linéaire, 97 %

Médicaments présentant un risque tératogène et possibilités de diagnostic prénatal.

Médicament	*Principales indications*	*Risques tératogènes*	*Fréquence*	*Conduite à tenir*
Lithium (Téralithe®)	Troubles bipolaires	Malformations cardiaques, en particulier maladie d'Ebstein [2, 3] Hydramnios pour des expositions plus tardives	Moins de 7 %	En cas de grossesse débutée sous lithium, échographies cardiaques fœtales Instauration du traitement sans risque malformatif à partir du 50e jour post-conception
Isotrétinoïne par voie orale (Curacné®, Contracné®, Procuta®)	Acné sévère	Anomalies des dérivés des crêtes neurales craniales [4] : – système nerveux central : hydrocéphalie, hypoplasie-agénésie cérébelleuse, anomalies de la gyration, hétérotopies, calcifications – oreille externe : anotie, microtie, aplasie du conduit auditif externe – cœur : cardiopathies conotroncales (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, etc.) – thymus : ectopie, hypoplasie	20 à 25 %	En cas d'exposition en début de grossesse, discussion d'interruption de grossesse Médicament contre-indiqué en cours de grossesse Contraception efficace obligatoire
Acide valproïque (Dépakine®, Dépamide®, Dépakote®, Micropakine®)	Épilepsie Troubles bipolaires	Spina bifida, malformations cardiaques, fentes labiales et/ou palatines, craniosténose, anomalies des membres et des reins, hypospadias [5] Retard psychomoteur [6] et autismes [7]	9 à 15 %, plus si posologie >1 g/j Spina bifida : 2 à 3 %	Diagnostic prénatal pour le dépistage des anomalies morphologiques La prévention des spina bifida par acide folique semble inefficace Ne doit être prescrit qu'en dernier recours chez la petite fille et la femme en âge de procréer
Carbamazépine (Tégrétol®)	Épilepsie Troubles bipolaires Névralgies	Pas de modification du risque malformatif global [8] mais augmentation des anomalies de fermeture du tube neural et des fentes labiales et/ou palatines	Anomalies de fermeture du tube neural : 0,5 % Fentes : 0,3 à 0,6 %	Diagnostic prénatal ciblé (tube neural, face)
Anticoagulants oraux : – warfarine (Coumadine®) – acénocoumarol (Sintrom®) – fluindione (Préviscan®)	Pathologies thrombo-emboliques	Syndrome fœtal de la warfarine si exposition entre 6 et 9 SA [9] : hypotrophie, hypoplasie des os propres du nez, parfois atrésie des choanes, ponctuations des épiphyses des os longs et du squelette axial (phénocopie de la maladie des épiphyses ponctuées), hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds Anomalies cérébrales pour des expositions après 9 SA : syndrome de Dandy-Walker, agénésies du corps calleux, microcéphalies, hydrocéphalies et atrophie corticale, cérébelleuse ou optique	4 à 7 % pour l'embryopathie 1 à 2 % pour les anomalies du système nerveux central	Échographie du massif facial, squelette, système nerveux central IRM cérébrale fœtale à discuter si exposition après 9 SA Relais par héparine ou HBPM le plus tôt possible et pour toute la grossesse

(Suite ▶)

TABLEAU 40-1

Suite

Médicament	*Principales indications*	*Risques tératogènes*	*Fréquence*	*Conduite à tenir*
Misoprostol (Cytotec®, Gymiso®, Artotec®)	Lésions gastro-duodénales Interruption de grossesse	Syndrome de Mœbius : paralysie des 6e et 7e nerfs crâniens Anomalies de membres : réductionnelles, brides, pieds bots, arthrogrypose Quelques cas d'hydrocéphalie	Pas d'augmentation de la fréquence globale des malformations Syndrome de Mœbius [10] : multiplication par 25 Membres [11] : multiplication par 12	En cas d'exposition en début de grossesse, diagnostic prénatal ciblé : membres, motilité fœtale, système nerveux central, massif facial, mouvements oculaires, déglutition, mimique
Carbimazole (Néomercazole®)	Hyperthyroïdie	Atrésie des choanes Atrésie de l'œsophage Omphalocèle, laparoschisis Anomalies des mamelons Aplasie circonscrite du cuir chevelu Dysmorphie faciale [12]	Risque non chiffré	En cas d'exposition en début de grossesse, diagnostic prénatal ciblé : face, appareil digestif, paroi, crâne, thyroïde éventuellement Relais le plus tôt possible par propylthiouracile (PTU, Proracyl®)
Méthotrexate	Pathologies inflammatoires chroniques Cancers Grossesses extra-utérines	Atteintes du crâne (craniosténoses, hypoplasie de certains os du crâne) Dysmorphie faciale Malformations des membres (réductionnelles en particulier) Retard de croissance intra-utérin Moins fréquentes : cardiopathies congénitales et microcéphalies [13]	Risque non chiffré	En cas de poursuite de la grossesse, diagnostic prénatal ciblé : crâne, face, membres, croissance, cœur, etc.

TABLEAU 40-2

Médicaments présentant un risque fœtotoxique et possibilités de diagnostic prénatal.

Médicament	*Indications*	*Risques fœtaux*	*Conduite à tenir*
AINS (y compris aspirine ≥500 mg/j et inhibiteurs de COX-2)	Douleur Pathologies inflammatoires	En cas de prise à partir du début du 6e mois : – constriction partielle ou totale du canal artériel (même en cas de prise ponctuelle) – atteinte de la fonction rénale – risque de mort fœtale *in utero* lors de prises proches du terme [14, 15]	Tous AINS contre-indiqués à partir de 24 SA, même en prise unique et en utilisation locale En cas d'exposition, arrêt immédiat du traitement et échographie ciblée cœur et reins : recherche de signes d'insuffisance cardiaque et d'atteinte de l'arbre vasculaire pulmonaire, recherche d'un oligo-anamnios, image vésicale, recherche de lésions rénales, etc.
IEC Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2	HTA	En cas de prises à partir du 2e trimestre [16] : toxicité rénale parfois irréversible, voire fatale Hypoplasie des os de la voûte crânienne	IEC et sartans contre-indiqués aux 2e et 3e trimestres En cas d'exposition, arrêt immédiat du traitement et échographie ciblée : reins et crâne
Carbimazole (Néomercazole®)	Hyperthyroïdie	En cas de traitement après 12 SA, toxicité thyroïdienne, goitre, hyper- ou hypothyroïdie	Surveillance échographique prénatale de la thyroïde

du produit est éliminé du plasma au bout de cinq demi-vies. Pour des médicaments à demi-vie longue, l'embryon peut donc être exposé pendant une partie de la période d'organogenèse malgré un arrêt très précoce du traitement. Cela vaut également pour la surveillance des effets fœtaux et/ou néonataux consécutifs à une prise pharmacologique en fin de grossesse ou avant l'accouchement.

L'évaluation du risque individuel lié à une prise médicamenteuse requiert donc le recueil d'informations précises sur les produits concernés, les périodes d'exposition, les posologies et les voies d'administration, ainsi que les éléments relatifs aux antécédents personnels et familiaux de chaque patiente.

Enfin, et afin de restituer une information aussi complète que possible à chaque patiente, l'analyse individuelle des risques d'un traitement sera assortie d'une analyse du bénéfice maternel attendu de la thérapeutique. En effet, certains médicaments dont le potentiel tératogène est avéré dans l'espèce humaine, et pour lesquels il n'existe pas d'alternative satisfaisante chez une patiente donnée, pourront être prescrits en toute connaissance de cause en cours de grossesse (épilepsie, maladie psychiatrique, pathologie cardiaque, etc.). En d'autres termes, le fait qu'un médicament soit « dangereux » en cours de grossesse ne conduit pas obligatoirement à le « contre-indiquer » en cours de grossesse s'il s'avère indispensable à la future mère. Dans cette situation, la contribution du diagnostic prénatal est bien sûr capitale pour la surveillance prénatale.

Quelques situations thérapeutiques

Les tableaux 40.1 et 40.2 présentent une liste non exhaustive des principaux médicaments qui peuvent faire courir un risque tératogène (tableau 40.1) et/ou fœtotoxique (tableau 40.2). La description des effets est succincte, mais assortie des principaux éléments de surveillance prénatale.

Conclusion

Si la crainte des répercussions embryofœtales des traitements maternels est compréhensible, la réalité des risques, leur nature et leur gravité sont souvent surévaluées, ce qui peut entraîner, pour une partie des femmes enceintes malades, une perte de chance dans leur prise en charge thérapeutique.

Le diagnostic prénatal joue à l'égard de ces patientes, y compris celles qui ont été exposées par mégarde à un traitement alors qu'elles ignoraient encore leur grossesse, un rôle fondamental.

Le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) met à disposition du corps médical une aide à l'évaluation des risques et à l'élaboration de stratégies thérapeutiques en cours de grossesse par contact téléphonique (tél/fax : 01 43 41 26 22) ou par un site Internet en accès gratuit (www.lecrat.org).

RÉFÉRENCES

[1] Elefant E, Beghin D. Le passage transplacentaire des médicaments. Bull Acad Natle Méd 2009 ; 193 : 1043–57.

[2] Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. Lancet 1992 ; 339 : 530–3.

[3] Källén B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort study on manic-depressive women. Acta Psychiatr Scand 1983 ; 68 : 134–9.

[4] Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med 1985 ; 313 : 837–41.

[5] Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, et al. NEAD Study Group. In utero antiepileptic drug exposure : fetal death and malformations. Neurology 2006 ; 67 : 407–12.

[6] Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009 ; 360 : 1597–605.

[7] Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology 2008 ; 71 : 1923–4.

[8] Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy : a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006 ; 77 : 193–8.

[9] Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multicentre prospective study. Thromb Haemost 2006 ; 95 : 949–57.

[10] Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1881–5.

[11] Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. BJOG 2000 ; 107 : 519–23.

[12] Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. Teratology 2001 ; 64 : 262–6.

[13] Adam MP, Manning MA, Beck AE, et al. Methotrexate/misoprostol embryopathy : report of four cases resulting from failed medical abortion. Am J Med Genet A 2003 ; 123A : 72–8.

[14] Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus : a meta-analysis. Ann Pharmacother 2006 ; 40 : 824–9.

[15] http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-sur-la-contre-indication-des-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-la-grossesse-quelle-que-soit-la-voie-d-administration.

[16] Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. Early Hum Dev 2006 ; 82 : 23–8.

CHAPITRE

41

Interruption médicale de grossesse

L. Sentilhes, M. Mezzadri, C. Bélanger, B. Porcheron, P. Gillard, F. Biquard, M. Hérault

Lorsqu'il existe « *une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* », l'article L. 162-12 du Code de la santé publique autorise le recours à l'interruption médicale de grossesse (IMG), et ce quel que soit le terme de la grossesse, après accord d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Le nombre d'IMG en France est d'environ 5 000 chaque année, soit près de une pour 170 naissances vivantes [1].

L'IMG présente des enjeux multiples : assurer une sécurité optimale pour la mère à court terme mais aussi long terme afin que l'IMG ne soit pas responsable d'un risque de morbidité accrue en cas de future grossesse ; assurer une analgésie fœtale optimale en fonction de l'âge gestationnel ; limiter au maximum les répercussions psychiques à court terme (incluant une aide pour les formalités administratives) comme à long terme pour la mère, le père, le couple, mais aussi pour l'ensemble de l'équipe soignante impliquée ; obtenir (si accord des parents) l'ensemble des informations utiles et indispensables pour la délivrance ultérieure d'un conseil génétique optimal. L'IMG doit donc être réalisée par une équipe multidisciplinaire (obstétriciens, sages-femmes, aides-soignantes, anesthésistes, psychologues, psychiatres, généticiens, fœtopathologistes) expérimentée, et ne doit en aucun cas être improvisée et limitée à la seule prise en charge technique.

Seules les modalités pratiques seront abordées dans ce chapitre. Les aspects psychologiques et législatifs des IMG sont abordés dans la partie VI de ce livre.

Consultation pré-IMG

Elle est réalisée quand le couple a pris sa décision et après accord du CPDPN. Il s'agit d'une consultation longue, fréquemment d'une durée d'une heure, riche sur le plan émotionnel, souvent éprouvante pour le couple mais aussi parfois pour le professionnel. Il faut essayer de s'organiser pour éviter d'être dérangé lors de cette consultation. Elle a pour but d'expliquer au couple le déroulement de l'IMG (modalités techniques incluant un possible fœticide), ses complications possibles, l'analgésie maternelle ainsi que fœtale, le ressenti fœtal et l'accueil de l'enfant mort-né, les modalités administratives incluant le devenir du corps de l'enfant, les différentes investigations possibles et leur intérêt (autopsie, caryotype si non fait, prélèvement de liquide amniotique et sang fœtal pour mise en banque de cellules) pour la délivrance ultérieure d'un conseil génétique optimal, la possibilité pour la mère, le père ou le couple d'un soutien psychologique immédiat et à moyen terme par un psychologue ou un psychiatre.

Les antécédents obstétricaux seront colligés afin de déterminer les modalités techniques de l'IMG. Les bilans biologiques, en particulier la validité de la carte de groupe sanguin, seront vérifiés.

Il est important que le couple se sente soutenu dans sa démarche, mais aussi libre et autonome dans l'acceptation des différentes propositions faites par l'équipe dans la limite des contraintes légales.

Seront donc abordés la prise de mifépristone au sein de l'établissement de soins 48 heures avant l'IMG, la possibilité d'un travail prématuré – c'est-à-dire avant la date de la programmation de l'IMG –, le lieu de réalisation de l'IMG (salle de naissance) avec le risque d'entendre les cris d'un enfant venant de naître et de croiser des pères (surtout vrai pour le conjoint) attendant un heureux événement, la nécessité de ne pas avoir ingurgité de liquide particulaire 6 heures avant le début de l'IMG, l'analgésie maternelle avec le recours large à l'analgésie locorégionale à partir du 2e trimestre, l'intérêt possible d'un prélèvement de liquide amniotique ou de sang fœtal, la nécessité d'un fœticide en fonction de l'âge gestationnel en abordant clairement mais de façon adaptée au couple la prise en charge de l'analgésie fœtale et le moment du décès de l'enfant en rappelant les contraintes légales, la durée attendue du travail en prévenant le couple d'un travail potentiellement très long en particulier chez les nullipares, les complications maternelles potentielles de l'IMG et du fœticide, la possibilité pour la mère d'être accompagnée par une personne de son choix en salle de naissance (conjoint, amie, mère, etc.), la nécessité de réaliser des efforts expulsifs, la possibilité de voir son enfant à la naissance qui sera encouragée pour aider le travail de deuil, la possibilité d'habiller son enfant et de passer du temps avec lui après l'accouchement en salle de naissance, la prise de photographies qui sont archivées dans le dossier mais qui sont à la disposition du couple, l'intérêt d'une autopsie et les modalités de celle-ci, le devenir du corps (inhumation ou crémation), la possibilité d'organiser une cérémonie religieuse, la déclaration possible à l'état civil avec le choix d'un prénom et d'un nom et l'inscription sur le livret de famille, la durée prévue de l'hospitalisation, la possibilité pour la mère, le père ou le couple d'un soutien psychologique immédiat et à moyen terme par un psychologue ou un psychiatre, le possible congé maternité et paternité, l'attitude à adopter vis-à-vis de leur entourage et surtout de leur(s) éventuel(s) enfant(s) vivant(s), et enfin

l'importance de la consultation post-IMG à 2–3 mois en post-partum en prévenant le couple qu'à cette date-là les résultats définitifs de l'autopsie ne seront probablement pas encore disponibles, surtout les résultats concernant le cerveau fœtal.

Les documents de demande d'IMG seront signés. Dans notre service, cette consultation fait l'objet d'un dossier spécifique (voir annexe) afin de faciliter la prise en charge du couple par les différents soignants impliqués dans cette IMG. Elle est suivie d'une consultation avec un anesthésiste et enfin d'une consultation avec une sage-femme du CPDPN qui répond aux aspects très pratiques de l'IMG et participe au soutien psychologique du couple.

Modalités techniques

Choix de la technique

Il existe essentiellement deux techniques pour pratiquer une IMG : le curetage (technique chirurgicale) et l'induction médicamenteuse.

Le curetage a l'avantage d'être une technique rapide (en comparaison à l'induction médicamenteuse) réalisée le plus souvent sous anesthésie générale, mais présente l'inconvénient de ne pas permettre un examen autopsique. Il sera donc la technique de choix pour les IMG réalisées avant 14 SA et pour lesquelles la pathologie fœtale est certaine, c'est-à-dire pour les cas où l'examen autopsique n'apportera pas d'information supplémentaire utile pour un conseil génétique ultérieur comme les aneuploïdies ou les maladies génétiques mises en évidence sur une biopsie de trophoblaste. Dans les autres cas, comme dans les syndromes polymalformatifs, il sera important d'expliquer à la patiente et au couple la non-possibilité de réaliser un examen autopsique après un curetage et de souligner les limites de l'exploration échographique au 1er trimestre afin que ceux-ci ne puissent regretter leur choix, surtout en cas de récidive d'une pathologie fœtale lors d'une prochaine grossesse. De manière générale, les femmes choisissent préférentiellement le curetage au 1er trimestre, car il leur paraît plus facile à accepter qu'une expulsion vaginale après un travail parfois long de plusieurs heures.

Au-delà de 14 SA, l'induction médicamenteuse sera la technique privilégiée par la majorité des équipes françaises. En effet, au-delà de ce terme, il est souvent nécessaire de réaliser une morcellation du fœtus, éprouvante pour l'opérateur et l'équipe soignante (panseuse, anesthésiste), parfois techniquement difficile et dangereuse surtout dans des mains inexpérimentées, et potentiellement critiquable sur le plan éthique même si des données expérimentales suggèrent que les voies de la nociception ne sont présentes qu'à partir de 20 SA chez le fœtus. Il est important de souligner que les difficultés techniques et les risques du curetage augmentent proportionnellement avec le terme [2].

Enfin, le choix de la technique sera aussi fonction des antécédents personnels et obstétricaux de la patiente [cardiopathie ischémique, allergie, parité, utérus cicatriciel(s), localisation placentaire, etc.].

Produits disponibles

Moyens médicamenteux

Mifépristone

La mifépristone (RU 486, Mifégyne®) est un stéroïde de synthèse, ayant une action antiprogestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs, qui est utilisée soit pour induire une maturation cervicale avant la réalisation d'un curetage, soit pour potentialiser l'action des prostaglandines utilisées lors d'une induction médicamenteuse. Elle est administrée 36 à 48 heures avant l'IMG, classiquement à la dose de 600 mg (3 comprimés en une prise). Des études ont montré que la dose de 200 mg était équivalente à celle de 600 mg pour les IMG du 1er trimestre [3]. Même si certains auteurs suggèrent une équivalence des deux posologies au 2e trimestre [4], nous utilisons dans notre équipe la posologie de 600 mg au-delà du 1er trimestre en milieu hospitalier afin d'éviter tout « trafic » de ce médicament abortif. Cette prise en milieu hospitalier présente aussi un avantage psychologique probable (en comparaison à une prise médicamenteuse à domicile) en signalant à la patiente que l'équipe médicale l'accompagne et la soutient dans sa décision d'IMG. La patiente doit être prévenue de la possibilité d'une mise en travail spontanée avant l'hospitalisation, en particulier chez les multipares et pour des termes supérieurs à 32 SA. Les effets secondaires sont très limités : troubles gastro-intestinaux, crampes abdominales, métrorragies. Les contre-indications à la mifépristone sont rares : antécédents d'hypersensibilité à la mifépristone, asthme sévère non équilibré sous thérapeutique, insuffisance surrénale, porphyrie (voir annexe).

La préparation par mifépristone raccourcit de façon significative la durée du déclenchement et la quantité de prostaglandines nécessaires [5–7]. L'efficacité de la mifépristone est supérieure si un délai de 48 heures (en comparaison avec un délai de 24 heures) est respecté pour la prise de prostagladines [8]. L'adjonction de Dilapans® avant l'administration de misoprostol en cas de col défavorable pourrait augmenter le taux d'expulsion vaginale dans les 8 heures (99 *vs* 51 %) [9].

Prostaglandines

Elles sont essentiellement utilisées pour induire un travail après préparation cervicale par mifépristone en cas d'IMG médicamenteuse.

Misoprostol

Le misoprostol (Cytotec® ou Gymiso®) est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Bien qu'il ait été largement étudié, il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Les intérêts du misoprostol sont son efficacité, son faible coût et sa facilité

d'utilisation et de conservation à température ambiante. L'administration par voie vaginale semble aussi efficace, voire plus (durée d'expulsion), que l'administration par voie orale tandis qu'elle est associée à un plus faible taux d'effets secondaires (vomissements, nausées, diarrhées, douleurs abdominales) (5 à 15 % *vs* 1 à 5 %) [10–12]. La posologie est, en fonction des antécédents obstétricaux et du terme de la patiente, de 1 à 2 comprimés à 200 µg toutes les 3 heures sans dépasser 5 prises sur 24 heures. Avec ce protocole, le délai d'expulsion est le plus souvent inférieur à 10 heures avec 97 % d'expulsion dans les 24 heures [12]. Comme certaines études ont suggéré que l'utérus serait plus sensible aux prostaglandines à partir de 23 SA, nous avons choisi au sein de notre équipe de n'utiliser qu'un comprimé à 200 µg toutes les 3 heures à partir de 32 SA, comme préconisé par certains auteurs (voir annexe) [6, 9]. Les effets secondaires non obstétricaux sont essentiellement gastro-intestinaux tandis que les contre-indications sont très limitées : hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à d'autres prostaglandines (voir annexe). Les effets secondaires sont dose-dépendants. Enfin, il est important de souligner que 30 à 50 % des patientes ayant pris 400 µg de misoprostol toutes les 3 heures par voie vaginale ont une hyperthermie supérieure à 38 °C, non synonyme d'infection [13, 14], pouvant persister 24 heures après la dernière prise [6].

Gemeprost

Le gemeprost (Cervagème®) est un analogue synthétique de la prostaglandine E1 qui a l'AMM dans cette indication. La posologie est un ovule intravaginal à placer dans le cul-de-sac vaginal postérieur toutes les 6 heures, sans dépasser 5 ovules. Il semble avoir la même efficacité que le misoprostol [15–17]. Les contre-indications à son emploi sont l'antécédent d'hypersensibilité aux prostaglandines, l'insuffisance cardiaque décompensée, l'hypertension artérielle sévère et les antécédents vasculaires, en particulier coronariens. Les effets secondaires comprennent, outre ceux du misoprostol, un risque de spasme coronarien.

Sulprostone

La sulprostone (Nalador®) est un analogue synthétique de la prostaglandine E2, très largement utilisée en cas d'hémorragie sévère du post-partum, mais qui a aussi l'AMM dans cette indication. La posologie est une ampoule de 500 µg en 6 à 8 heures, sans dépasser 3 ampoules [5]. Les contre-indications de la sulprostone sont nombreuses : antécédents et affections cardiovasculaires, cardiopathies, antécédents thrombo-emboliques, mais aussi les bronchites asthmatiformes aiguës ou les antécédents d'asthme sévère, les troubles graves de la fonction hépatique ou rénale, un diabète décompensé, des antécédents d'épilepsie, une thyréotoxicose, un glaucome, une colite ulcéreuse, un ulcère gastrique, une thalassémie, une drépanocytose (voir annexe). Les effets indésirables (cardiovasculaires, respiratoires, gastro-intestinaux) sont aussi nombreux. La sulprostone n'est donc pas une médication de première intention.

Moyens mécaniques

Dilatateurs osmotiques

Il s'agit des laminaires (produits biologiques à base d'algues, les *Laminaria*) ou Dilapans® (polymères hydrophiles de synthèse). Le principe est d'entraîner une dilatation cervicale mécanique progressive, le diamètre initial du dilatateur (compris entre 3 et 6 mm) augmentant après hydratation (jusqu'à 10–12 mm en 4 à 8 heures avec les Dilapans®, parfois 12 heures pour les laminaires). Cette dilatation mécanique serait associée à une libération locale de prostaglandines E2 [18]. Les dilatateurs sont reliés à un fil pour faciliter leur ablation. Un nombre maximal de dilatateurs est mis en place en intracervical, généralement la veille au soir du déclenchement ou du curetage, la patiente étant alors hospitalisée. Leur pose sous spéculum après badigeonnage antiseptique est facilitée par une traction modérée du col utérin à l'aide d'une pince de Pozzi. La prise au préalable d'antalgiques de niveau II voire de niveau III (chlorhydrate de nalbuphine, Nubain®), est indispensable, la pose pouvant être douloureuse, en particulier chez la nullipare. Dans le cas où seulement un – voire deux – dilatateur n'a pu être posé, une nouvelle tentative de pose peut être réalisée dans un second temps, à 2–3 heures d'intervalle, afin d'obtenir la pose d'au minimum deux à trois dilatateurs. Des complications mécaniques (lésion de l'orifice interne, migration dans l'utérus, difficultés de retrait pouvant être compliquées de fragmentation), algiques (malaise vagal) et infectieuses ont été décrites. Il n'y a pas d'arguments pour préconiser le recours à une antibioprophylaxie dès la pose des dilatateurs pour diminuer le risque de complications infectieuses, mais la pose de dilatateurs à membranes rompues est classiquement déconseillée. Les délais d'expulsion sont plus courts après préparation cervicale mécanique par laminaires en comparaison à une préparation cervicale médicamenteuse par mifépristone [19, 20]. L'intérêt principal des dilatateurs osmotiques réside en leur adjonction avant l'administration de misoprostol en cas de col défavorable pour augmenter le taux d'expulsion vaginale dans les 8 heures [9].

Sonde à ballonnet

Le principe est le même que pour un déclenchement du travail : il consiste à gonfler le ballonnet d'une sonde de Foley 14F à 25 mL au niveau de l'orifice interne du col utérin pour faire « lâcher » le col. Cette technique est très employée aux États-Unis alors qu'en France, elle est limitée aux cas exceptionnels d'échec de déclenchement sur col défavorable dans un contexte d'utérus cicatriciel (voir plus loin). Cette technique pourrait fragiliser l'isthme utérin, des cas de rupture utérine ayant été décrits.

Amniotomie

Utilisée dans le déclenchement artificiel du travail, c'est probablement un moyen efficace pour diminuer le délai

d'expulsion en cas d'IMG médicamenteuse [21], bien que ce fait soit contesté [22]. Dans notre équipe, nous préconisons une rupture artificielle de la poche des eaux dès que les membranes sont accessibles, même en cas de présentation du siège.

En pratique

Dans notre institution, *en l'absence d'utérus cicatriciel*, nous utilisons :

- pour les IMG au 1er trimestre (< 14 SA) : préférentiellement un curetage (surtout lorsque l'examen autopsique n'est pas informatif) réalisé au bloc opératoire, sous contrôle échographique, sous anesthésie générale, après une préparation cervicale médicamenteuse par mifépristone (600 mg en une prise dans les 36 à 48 heures qui précèdent le curetage) en ambulatoire ;
- pour les IMG au-delà du 1er trimestre (> 14 SA) : nous ne réalisons jamais de curetage (sauf situations exceptionnelles). L'induction du travail est réalisée par misoprostol (2 comprimés à 200 µg toutes les 3 heures sans dépasser 5 prises sur 24 heures avant 32 SA, et 1 comprimé à 200 µg toutes les 3 heures sans dépasser 5 prises sur 24 heures au-delà de 32 SA) et amniotomie précoce, après une préparation cervicale médicamenteuse par mifépristone (600 mg en une prise dans les 36 à 48 heures qui précèdent le déclenchement), quelles ques soient les conditions cervicales initiales.

Analgésie maternelle

Il est extrêmement important de ne pas ajouter une souffrance physique, médicalement accessible, à la souffrance morale et psychique de la patiente. L'analgésie maternelle doit donc être l'objet de toutes les attentions dès la pose de dilatateurs osmotiques (antalgiques de niveau II, voire de niveau III), mais aussi tout au long du travail ou de l'intervention chirurgicale. En cas de curetage, les patientes ont une prémédication légère (Atarax®), l'analgésie privilégiée sera l'anesthésie générale et non le bloc intracervical, surtout pour éviter à la patiente d'entendre le bruit de la morcellation ou celui aspiratif du curetage endo-utérin. En cas d'IMG médicamenteuse, nous préconisons la pose première d'une analgésie locorégionale (péridurale en l'absence de fœticide, périrachianesthésie en cas de fœticide) avant tout geste invasif (ponction ovulaire, fœticide) ou d'induction du travail (misoprostol). L'analgésie péridurale ne semble pas augmenter la durée du travail dans les IMG [23]. Enfin, certaines patientes souhaitent un complément d'anesthésie par voie générale lors de l'expulsion (hypnotiques ou protoxyde d'azote).

Fœticide

Il s'agit de l'administration fœtale médicamenteuse visant à obtenir un arrêt de l'activité cardiaque du fœtus. Ce geste sera réalisé en cas de risque de naissance d'un enfant vivant, c'est-à-dire à partir de 22-23 SA. Il répond à une obligation légale mais aussi éthique, car il permet et a comme second objectif de prendre en charge la douleur du fœtus par l'administration, dans le même temps, de drogues hypnotiques et analgésiantes.

La nécessité du geste et ses modalités pratiques auront été expliquées au préalable au couple lors de la consultation pré-IMG (voir plus haut). Un badigeonnage antiseptique de l'abdomen de la patiente est réalisé après la pose d'une périrachianesthésie. La patiente est scopée et est champée de telle façon qu'elle ne puisse voir l'appareil d'échographie. Le conjoint, s'il souhaite être présent, est alors installé à la tête de la patiente. L'intervention débute généralement par la réalisation d'une ponction de liquide amniotique (absence de caryotype, mise en banque de cellules pour analyse ultérieure en fonction de l'examen autopsique) sous contrôle échographique. Puis l'insertion cordonale au niveau du placenta est repérée et sera ponctionnée au niveau de la veine ombilicale. Cette insertion cordonale n'est parfois pas accessible, en particulier en cas de localisation postérieure du placenta nécessitant alors de réaliser une ponction du cordon en position « libre » qui est techniquement plus difficile. En cas de difficulté technique pour ponctionner le cordon, il faut alors se résoudre à réaliser une ponction intracardiaque qui doit rester une situation d'exception car plus douloureuse que la ponction funiculaire (absence d'innervation au niveau du cordon). De plus, cette ponction intracardiaque est parfois elle aussi techniquement difficile en cas de dos fœtal antérieur et du fait de mouvements fœtaux actifs. La ponction funiculaire (ou intracardiaque) pourra être précédée dans certaines situations d'une anesthésie locale.

Une fois le cordon ponctionné, généralement quelques millilitres de sang fœtal sont prélevés (absence de caryotype, mise en banque de cellules pour analyse ultérieure en fonction de l'examen autopsique), puis les drogues hypnotiques, analgésiantes et fœticides sont administrées en prenant garde de ne pas ressortir de la veine ombilicale et en s'assurant de l'absence de flux rétrograde et de malaise maternel : la plupart des malaises maternels sont dus à l'analgésie locorégionale ou au syndrome cave, mais de réels endormissements, voire exceptionnellement des troubles du rythme avec risque d'arrêt cardiaque, sont possible et ont été décrits en cas de passage transplacentaire vers la circulation maternelle.

L'effet hypnotique est obtenu par l'injection d'un barbiturique [nous utilisons le thiopental (Penthotal®) à la dose de 10 mg/kg de poids fœtal estimé], qui sera suivie par l'injection d'un analgésique [nous utilisons le sufentanyl (Sufenta®) à la dose de 1 mg/kg par poids fœtal estimé], puis enfin par la drogue fœticide [nous utilisons la lidocaïne à 1 % (Xylocaïne®) jusqu'à 20 mL] (voir annexe). Historiquement, la drogue fœticide utilisée était le chlorure de potassium (KCl) (5 mL par voie funiculaire, 10 mL par voie intracardiaque). Mais il a l'inconvénient d'engendrer des lésions tissulaires pouvant altérer l'examen autopsique, en particulier au niveau du cerveau. Surtout, bien que plusieurs centaines de fœticides avec KCl ont été décrits dans la littérature sans complication maternelle [24, 25], de nombreux auteurs conseillent de limiter son utilisation du fait de la survenue d'un cas de

décès maternel après arrêt cardiaque suite à la réalisation d'un fœticide par voie intracardiaque [26]. La lidocaïne présente le même risque de passage transplacentaire vers la circulation maternelle, mais aurait un risque maternel moindre. C'est aujourd'hui la drogue fœticide la plus usitée par les équipes françaises [27].

Travail

La surveillance du travail doit être similaire à celle d'un déclenchement du travail en dehors du fait que : (*i*) la présence, l'empathie et l'accompagnement de l'équipe soignante (sage-femme et aide-soignante) sont d'une importance capitale pour le vécu de la patiente et de son conjoint ; cet accompagnement peut être aussi éprouvant pour l'équipe soignante, nécessitant une équipe chevronnée et expérimentée ; (*ii*) l'amniotomie doit être réalisée le plus tôt possible dès que les membranes sont accessibles, quelle que soit la présentation (voir plus haut) ; (*iii*) le toucher vaginal toutes les heures n'est pas nécessaire mais il sera réalisé au minimum toutes les 3 heures lors de l'administration intravaginale du misoprostol ; (*iv*) la révision utérine sera quasi systématique, d'autant plus que le terme étant précoce, le risque de rétention placentaire est probablement le plus important. Tous termes confondus, le taux de rétention placentaire nécessitant dans un second temps un geste endo-utérin est de 5 à 9 % dans les équipes ne réalisant pas systématiquement de révision utérine [28–30].

Complications des IMG

Curetage

Les complications sont les mêmes que pour les IVG : déchirure cervicale, rétention de matériel intra-utérin, perforation utérine, voire lésion des organes adjacents (incarcération intra-utérine d'intestin grêle ou de côlon), endométrite, hémorragie. Le risque de complications est majoré avec le terme puisqu'en comparaison à un curetage réalisé à 9 SA, il est multiplié respectivement par 1,3 et 3,3 s'il est réalisé entre 10–16 SA et 17–20 SA [2]. Un curetage réalisé sous contrôle échographique permet de réduire le risque de perforation utérine et de rétention de matériel intra-utérin (0,2 *vs* 1,4 %) [30].

IMG médicamenteuses

Le risque de complications d'une IMG médicamenteuse est globalement similaire à celui d'un déclenchement artificiel et de l'accouchement par les voies naturelles qui en découlent, au regard des antécédents obstétricaux de la patiente. On peut émettre l'hypothèse que ce risque est probablement légèrement majoré pour les IMG médicamenteuses du fait de la volonté d'éviter au maximum une césarienne et donc de la possibilité de déclenchement sur un placenta praevia recouvrant ou par exemple sur des utérus uni- ou bicicatriciels avec des doses et durée médicamenteuses supérieures à celles d'un déclenchement du travail chez une patiente portant un enfant attendu comme vivant. Dans une revue de la littérature réalisée en 2003 incluant 58 891 IMG médicamenteuses réalisées au-delà de 12 SA, les taux d'infections (>8 jours, endométrite, septicémie, infection urinaire) et d'infections tardives variaient respectivement de 0,7 à 2,4 % et de 0,3 à 8 % [31]. Les facteurs de risque de sepsis sévère sont la pose de dilatateurs osmotiques et l'injection intra- ou extra-amniotique d'une solution salée hypertonique [32]. Les taux de rétention de matériel intra-utérin supérieure à 24 heures, d'hémorragies avec transfusion et de ruptures utérines (qui étaient significativement plus fréquentes en cas d'utérus cicatriciel) étaient respectivement de 1,5, 0,7 et 0,1 % [31]. Le risque de dépression du post-partum est majoré en cas d'IMG [33–35], mais il ne semble pas qu'il y ait une différence concernant la morbidité maternelle physique ou psychologique entre les IMG réalisées aux 2e et 3e trimestres [33, 34, 36]. La liste de ces complications n'est pas exhaustive puisqu'il existe, comme pour tout déclenchement artificiel du travail (voir plus haut), un risque de complications thrombo-emboliques, de complications anesthésiques, d'embolie amniotique, etc.

Conduite à tenir en cas d'échec du déclenchement

Le taux d'échec d'expulsion dans les 24 heures avec une préparation cervicale par mifépristone suivie d'un déclenchement par misoprostol est d'environ de 3 % [12]. Le but étant d'éviter si possible la réalisation d'une césarienne (hystérotomie) afin de limiter le risque de morbidité accrue en cas de future grossesse, le déclenchement peut se poursuive en l'absence d'éléments maternels inquiétants : métrorragies abondantes, troubles hémodynamiques, douleur ou hyperthermie maternelle sévère non contrôlée. Il faut aussi s'assurer que cet échec de déclenchement n'est pas secondaire à une rupture utérine pouvant être asymptomatique au début, en réalisant une échographie abdominale pour vérifier l'intégrité de l'utérus et la localisation intra-utérine du fœtus. Au sein de notre équipe, après avoir administré la dose maximale de misoprostol (de 1 à 2 comprimés à 200 µg toutes les 3 heures sans dépasser 5 prises sur 24 heures), nous avons recours à la sulprostone (une ampoule de 500 µg en 5 heures sans dépasser 3 ampoules). Le protocole le plus cité en cas d'échec de déclenchement est le protocole dit d'Aberdeen [28], qui consiste à poursuivre le déclenchement le lendemain matin (J2) par les mêmes doses de misoprostol, précédées par la prise la veille à minuit de 200 µg de mifépristone, puis à poursuivre à J3 et J4 par du gemeprost (1 mg/3 heures sans dépasser 5 doses), toujours précédé la veille à minuit par la prise de 200 µg de mifépristone. Dans cette série de 1 002 patientes, aucun échec n'était rapporté au-delà de J4 [28]. Il est important de rappeler

qu'en cas de signes inquiétants maternels (voir plus haut) ou en cas de suspicion de rupture utérine, il ne faut pas hésiter à réaliser une laparotomie exploratrice. En France, dans l'étude française ICI, le taux d'hystérotomie pour échec de déclenchement était de 2/1 000 [4]. En fonction du terme, la césarienne vaginale peut être éventuellement une option pour éviter la réalisation d'une césarienne abdominale.

Cas particulier

Utérus cicatriciel

Il existe très peu de données dans la littérature concernant les IMG sur utérus cicatriciel. Il faut essayer que l'IMG ne soit pas responsable d'un risque de morbidité accrue en cas de future grossesse et donc la voie basse doit être privilégiée. Du fait donc de la possibilité de déclenchement avec des doses et durée médicamenteuses supérieures à celles d'un déclenchement du travail chez une patiente portant un enfant attendu comme vivant, il est possible que le taux de rupture utérine soit supérieur en cas d'IMG puisque, dans ce dernier cas, le pronostic fœtal n'intervient pas dans la conduite du travail. En France, le taux de césariennes pour IMG sur utérus cicatriciel est de 6 % [4]. Dans cette situation, il est clair que la préparation cervicale doit être double : médicamenteuse par mifépristone et mécanique par la pose d'un maximum de dilatateurs osmotiques. De plus, la majorité des auteurs recommande d'utiliser le misoprostol à demi-dose en cas d'utérus cicatriciel (1 comprimé à 200 µg toutes les 3 heures sans dépasser 5 prises sur 24 heures). Dans notre équipe, nous préférons utiliser la sulprostone à la seringue électrique à la dose d'une ampoule de 500 µg en 10 heures sans dépasser 3 ampoules (voir annexe), bien que cette attitude n'ait pas démontré une diminution de la morbidité maternelle en comparaison avec l'utilisation de misoprostol à demi-dose. Pour nous, l'utérus bicicatriciel n'est pas une contre-indication à l'induction médicamenteuse du travail. Dans les rares cas d'utérus tri- ou quadri-cicatriciels, la décision est prise au cas par cas avec le couple en fonction du terme et des antécédents obstétricaux de la patiente. Les signes évocateurs d'une rupture utérine sont frustes car le tonus utérin est souvent important, avec un relâchement parfois incomplet entre deux contractions, et du fait de l'absence d'enregistrement du rythme cardiaque fœtal. Il faut savoir évoquer une rupture utérine et réaliser une échographie abdominale en cas de survenue de métrorragies et/ou en cas d'échec du déclenchement. En cas de doute, il ne faut pas hésiter à réaliser une laparotomie exploratrice.

Placenta praevia

Comme pour toute grossesse avec enfant vivant attendu, la patiente doit être clairement prévenue du risque majoré d'hémorragie et de transfusion sanguine en cas d'IMG sur un placenta praevia. Si le placenta n'est pas recouvrant (c'est-à-dire ne recouvre pas l'orifice interne du col utérin), alors il n'y a pas de contre-indication à l'induction médicamenteuse du travail. S'il est recouvrant, un déclenchement reste possible avec un haut taux de succès pour une morbidité maternelle limitée [37, 38]. Certains auteurs préconisent de réaliser systématiquement un fœticide 48 heures avant le déclenchement afin de diminuer le risque de transfusion. En cas de saignement, il faut réaliser le plus rapidement possible une amniotomie. Dans cette situation, le risque de laparotomie exploratrice et d'hystérectomie d'hémostase semble extrêmement faible [37–40].

Placenta accreta

En cas de suspicion prénatale d'un placenta accreta, il semble légitime de proposer à la patiente un traitement conservateur (plutôt qu'une césarienne-hystérectomie) afin d'essayer de lui préserver sa fertilité ultérieure [41]. Après avoir réalisé un fœticide, ce traitement consiste à extraire l'enfant, à nouer puis couper le cordon ombilical à sa base, à laisser en place *in situ* soit la totalité du placenta, soit la seule portion accreta du placenta, à refermer l'hystérotomie, et à surveiller en postopératoire la survenue possible d'une infection, la délitescence du placenta par nécrose et l'obtention ultérieure de la vacuité utérine [41]. Il n'y a actuellement pas de données spécifiques concernant les IMG mais, globalement, ce traitement permet d'éviter une hystérectomie dans 78,4 % des cas [42].

Présentation du siège

Comme nous l'avons précisé précédemment, la présentation du siège ne doit pas modifier l'attitude obstétricale ; en particulier, nous défendons l'intérêt d'une amniotomie le plus précocement possible pour faciliter le déclenchement. En particulier, nous ne défendons pas le point de vue de réaliser avant ou après le fœticide une version par manœuvre externe (VME) afin d'obtenir une présentation céphalique : il n'a jamais été montré que cette attitude permettait d'obtenir un délai induction-expulsion plus court en comparaison avec une présentation du siège ; elle impose une manœuvre potentiellement extrêmement pénible à la patiente compte tenu du contexte ; elle peut théoriquement transformer une présentation sagittale en présentation transverse, surtout après fœticide.

Présentation transverse

Il n'y a pas d'autre choix que de proposer une VME qui sera réalisée soit avant, soit après le fœticide, si possible à membranes intactes, afin d'obtenir une présentation sagittale quelle qu'elle soit. Quand une présentation transverse est découverte à membranes rompues sur un utérus tonique, la situation devient très compliquée : il faut alors essayer de réaliser une VME même si les chances de succès sont diminuées. En cas d'échec, il ne reste que deux mauvaises solutions en fonction éventuellement des conditions cervicales et du terme : réaliser une césarienne

ou une version par manœuvre interne avec grande extraction si le col est dilaté au-delà de 8–9 cm.

Grossesses gémellaires

Les deux jumeaux présentent une pathologie grave et incurable

Un fœticide par abord préférentiellement intrafuniculaire (voire intracardiaque) sera alors réalisé à partir de 22–24 SA pour chacun des deux fœtus, quelle que soit la chorionicité. Les modalités de la préparation cervicale, du déclenchement et de la conduite du travail doivent être pour nous similaires à celles d'un utérus unicicatriciel avec une préparation cervicale par mifépristone et dilatateurs osmotiques, puis un déclenchement par amniotomie précoce et misoprostol à demi-dose ou sulprostone, quelle que soit la présentation du premier jumeau.

Un des deux jumeaux présente une pathologie grave et incurable

L'attitude va dépendre essentiellement de la chorionicité, du terme de découverte de la pathologie fœtale et du choix parental. La principale difficulté technique (outre les difficultés psychologiques et éthiques) est la reconnaissance, l'identification et la localisation du jumeau atteint pour éviter toute erreur de permutation qui serait alors bien évidemment dramatique. Ce risque est particulièrement grand et a déjà été décrit [43] quand aucune anomalie échographique ne permet d'identifier le fœtus atteint, comme en cas de maladies génétiques (du fait de l'existence d'un cas index dans la famille) ou de découverte d'une aneuploïdie sur un signe d'appel transitoire (hyperclarté nucale). Ces situations exceptionnelles concernent essentiellement les grossesses bichoriales. Il est donc extrêmement important de réaliser une cartographie précise des fœtus (à l'aide de leur insertion cordonale au niveau du placenta), surtout lors de la réalisation d'une ponction ovulaire. Il est d'ailleurs recommandé que le praticien qui réalise l'interruption sélective de grossesse soit celui qui a réalisé précédemment la ponction ovulaire. En cas de malformation fœtale, le risque de permutation est bien entendu plus faible, mais probablement non nul.

Modalités techniques en cas de grossesse gémellaire bichoriale

Au 1er trimestre, l'IMG revient à réaliser une réduction embryonnaire : par voie transabdominale, une aiguille de 20 Gauge est insérée dans le thorax fœtal *via* l'abdomen maternel, sous contrôle échographique après une anesthésie locale. Du KCl est ensuite injecté à une concentration de 1,3 à 3 mEq/mL ; le volume de KCl nécessaire pour obtenir un arrêt cardiaque dépend de l'âge gestationnel : 0,5 mL pour 9 SA et 1,5 à 2 mL pour 12 SA. On peut parfois visualiser l'injection de KCl par la survenue d'une image échographique transsonique dans le médiastin fœtal ou dans les plèvres [44].

Au-delà du 1er trimestre, un fœticide sélectif est réalisé par injection intrafuniculaire ou intracardiaque de KCl ou de lidocaïne. La majorité des praticiens préfère réaliser dans ce cas une injection intracardiaque plutôt qu'une injection intrafuniculaire afin de réduire le risque d'erreur par permutation. Dans cette situation, aucun cas de complication maternelle n'a été reporté du fait d'un passage dans la circulation maternelle du produit utilisé. Le taux de perte fœtale est de 7 % d'après Evans et al. [43] pour un taux de prématurité sévère (<32 SA) de 12 %. Ce risque de perte fœtale dépend du terme de réalisation du fœticide sélectif : il varie de 7,5 % avant 24 SA à 0,9 % au-delà de 24 SA. Cependant, ces chiffres sont à interpréter avec précaution car un pourcentage indéterminé de ces pertes fœtales survenant après un fœticide réalisé précocement est forcément dû à l'histoire naturelle de la grossesse bichoriale [45].

Avant la fin du 1er trimestre (<14 SA), la balance bénéfice/risque penche pour la réalisation d'un fœticide sélectif précoce. À partir du 2e trimestre, les avantages et inconvénients de chaque stratégie (fœticide sélectif précoce ou fœticide sélectif tardif réalisé à partir de 32–34 SA) doivent être expliqués aux parents. Le fœticide sélectif précoce présente un risque majoré pour le fœtus sain. Le fœticide sélectif tardif expose à une majoration du risque d'erreur par permutation, particulièrement en cas d'accouchement prématuré où le fœticide sélectif devient alors de réalisation difficile. En cas d'accouchement inopiné, le fœticide sélectif est encore possible au moment du clampage du cordon avant l'extraction proprement dite [4]… Enfin, le fœticide sélectif tardif est à risque de majorer les difficultés psychologiques, en particulier de la mère (mouvements fœtaux actifs ressentis, visualisation du fœtus inéluctable lors de la surveillance échographique rapprochée, etc.). Chaque décision sera donc prise au cas par cas.

Modalités techniques en cas de grossesse gémellaire monochoriale

La principale caractéristique des grossesses gémellaires monochoriales est la présence d'anastomoses vasculaires entre les cordons de chaque fœtus *via* le placenta, qui est responsable de complications spécifiques [syndrome transfuseur-transfusé, jumeau acardiaque ou séquence TRAP (*twin-reversed arterial perfusion*), retard de croissance d'un des deux jumeaux, séquence TAPS (*twin anemia polcythemia sequence*)] pouvant nécessiter la réalisation d'un fœticide sélectif (voir chapitre 25, « Pathologie fœtale des grossesses multiples »). Du fait de la présence de ces anastomoses vasculaires placentaires, les techniques de fœticide sélectif, basées sur l'injection de KCl ou de lidocaïne en intrafuniculaire ou intracardiaque utilisées pour les grossesses gémellaires bichoriales, ne peuvent être utilisées compte tenu du risque de passage de ces produits au cojumeau sain. De plus, ces anastomoses peuvent être responsables d'une exsanguination de ce cojumeau. En cas de grossesses gémellaires monochoriales, le fœticide sélectif repose sur l'occlusion du cordon du jumeau concerné. Cette occlusion du cordon est essentiellement réalisée à la pince bipolaire (sous

contrôle échographique), car il s'agit de la technique la plus documentée à ce jour et probablement la plus reproductible. Cependant, d'autres techniques ont été décrites : coagulation au laser de la base du cordon, embolisation par radiofréquence, thermocoagulation, ligature du cordon. Dans une méta-analyse de 345 IMG sélectives en cas de grossesse gémellaire monochoriale, le taux de perte fœtale était respectivement de 14, 18, 28 et 30 % après radiofréquence, coagulation du cordon à la pince bipolaire, coagulation au laser et ligature du cordon, pour un taux global de perte fœtale de 15 % (dont 79 % survenant dans les 2 semaines après l'IMG), et un taux de rupture prématurée des membranes de 22 % dont 59 % survenaient dans les 4 semaines suivant la procédure [46]. Le taux de perte fœtale était statistiquement plus important quand la procédure était réalisée avant 18 SA (31 % avant 18 SA *vs* 11 % après 18 SA ; p = 0,02). Cette tendance était similaire quelle que soit l'indication au geste fœticide, avec un taux de survie de 94 *vs* 69 % dans les cas de fœtus acardiaque, 87 *vs* 75 % pour le syndrome transfuseur-transfusé, 92 *vs* 60 % en cas de malformation discordante [46]. Il semble donc préférable d'attendre au moins 18 SA avant de réaliser un fœticide sélectif en cas de grossesse gémellaire monochoriale.

Consultation post-IMG

Elle est primordiale dans la prise en charge des parents et a idéalement lieu après la consultation génétique. Elle a pour but d'informer les parents sur les résultats obtenus par l'examen autopsique et les prélèvements ovulaires éventuellement réalisés lors de l'IMG, de déterminer le risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse en collaboration avec les généticiens, d'expliquer les éventuels doutes qui peuvent persister en l'absence de diagnostic précis, et d'expliquer les modalités en cas de nouvelle grossesse [diagnostic(s) prénatal(s) possible(s), prophylaxie(s) et thérapeutique(s) possibles, surveillance échographique, voire IRM, etc.]. Son objectif est aussi d'évaluer le retentissement physique, psychologique, conjugal, familial et social de l'IMG, et la nécessité ou non d'une stratégie d'accompagnement par un psychologue ou un psychiatre (en l'absence de prise en charge sur le long terme). Enfin, elle est l'occasion de reparler du déroulement de l'IMG et d'écouter le ressenti et les éventuelles doléances du couple concernant sa réalisation.

Modalités administratives

Les modalités d'enregistrement à l'état civil des enfants mort-nés ont considérablement évolué depuis les décrets du 20/08/2008 et la circulaire du 19 juin 2009. La possibilité d'enregistrer à l'état civil un enfant mort-né est maintenant uniquement corrélée à l'établissement par le praticien d'un certificat médical d'accouchement. « L'établissement de ce certificat implique le recueil d'un corps formé et sexué. » Le législateur en a fixé le seuil à 15 SA.

La déclaration à l'état civil des enfants nés vivants puis décédés n'a pas évolué.

Enfant né sans vie

C'est le cas de la quasi-totalité des IMG. Cette formalité peut être réalisée par le couple lui-même auprès de leur mairie mais, le plus souvent, elle est réalisée par l'établissement de soins. Il est alors nécessaire que la patiente se munisse :

- du livret de famille ou de la carte d'identité des deux parents ;
- et/ou de la reconnaissance anticipée, qui permet de faire reconnaître la filiation, cette reconnaissance ne pouvant être effectuée après la naissance d'un enfant né sans vie.

Si le terme est supérieur ou égal à 15 SA, l'établissement de soins délivre alors un certificat médical d'accouchement qui permet à la patiente, si elle le souhaite, de (*i*) faire établir par la mairie un « acte d'enfant né sans vie », (*ii*) choisir un ou des prénoms, (*iii*) l'inscrire sur le livret de famille (noté au registre des décès uniquement), (*iv*) d'obtenir un livret de famille. L'acte de naissance d'un enfant né sans vie doit être adressé par le couple à leurs employeurs, à leur mutuelle, ainsi qu'aux organismes sociaux (CAF, CPAM), accompagné pour ces derniers d'un « certificat de grossesse interrompue » délivré par l'établissement de santé. Seul ce certificat porte mention de l'âge gestationnel de l'interruption de la grossesse.

Pour la prise en charge du corps, le couple se voit proposer deux possibilités :

- il peut faire procéder à des obsèques (inhumation ou crémation) qui sont alors à sa charge financièrement. Il doit dans ce cas mandater la société de pompes funèbres de son choix, qui se mettra en contact avec le service mortuaire de l'établissement de soins. Le couple a un délai de 6 jours pour organiser la sépulture ;
- il peut confier le corps à l'établissement de soins qui se charge de faire réaliser une crémation dans un centre funéraire clairement identifié. Généralement, le couple ne peut alors assister à la cérémonie ni récupérer les cendres. Celles-ci sont dispersées dans un « Jardin du souvenir » situé dans le centre funéraire. Ce « Jardin du souvenir » a pour but d'offrir au couple un lieu de recueillement propice au souvenir de leur enfant. Le couple a la possibilité d'y faire déposer par une société de pompes funèbres une plaque funéraire sans mention du nom de famille. Enfin, si le couple le souhaite, généralement un courrier lui est envoyé pour l'informer *a posteriori* de la date de transfert du corps de l'enfant vers le centre funéraire, qui ne sera jamais réalisé avant un délai de rétractation de 10 jours.

Enfant né vivant puis décédé

Cette situation n'est généralement pas rencontrée en cas d'IMG. Cependant, certains couples refusent le fœticide et souhaitent accompagner la fin de vie de leur enfant à la naissance ou dans les jours qui suivent la naissance. Il est

alors important de préciser au couple que les modalités administratives d'un enfant né vivant puis décédé diffèrent considérablement de celles d'un enfant né sans vie.

En effet, dans le cas d'un enfant né vivant puis décédé, une déclaration de naissance et un certificat de décès sont établis si l'âge gestationnel est supérieur à 22 SA. L'inscription à l'état civil est alors obligatoire avec l'inscription d'un nom et d'un prénom sur le livret de famille. Cette inscription se fera au registre des naissances et donnera lieu à l'obtention d'un acte de naissance, puis au registre des décès avec délivrance d'un acte de décès. L'organisation d'obsèques est alors obligatoire et à la charge financière du couple. La mutuelle, la caisse d'allocations familiales ou la commune peuvent parfois aider pour tout ou partie des frais d'inhumation. Le couple doit alors faire lui-même les démarches de recherche d'une société de pompes funèbres et la cérémonie doit avoir lieu dans les 6 jours qui suivent la naissance.

Arrêt de travail, congés maternité et paternité

Accouchement avant 22 SA

La patiente ne bénéficie pas d'un congé maternité. À la sortie de l'établissement de soins, un arrêt de travail d'un mois est généralement prescrit, ouvrant droit à une indemnisation par l'Assurance maladie.

Accouchement après 22 SA

Congé maternité

Sa durée légale est fixée par le Code du travail dans son article L. 122- 26. Il comprend un congé prénatal (avant la date de l'accouchement) et un congé postnatal (après l'accouchement). La patiente est indemnisée par la branche maternité de la Sécurité sociale.

Dans le cas d'un accouchement après 22 SA, le congé maternité est alors attribué à la patiente dans sa totalité (pré- et postnatal cumulés). Il varie en fonction du rang de naissance :

- pour la première et la deuxième grossesse : 16 semaines ;
- à partir de la troisième : 26 semaines.

Le congé maternité peut être arrêté sur simple demande au-delà de 8 semaines.

Congé paternité

Depuis 2009 (décret n° 2008-32 et arrêté du 9 janvier 2008), le père peut bénéficier d'un congé paternité, soit 11 jours calendaires. La loi exige que la demande de congé paternité soit effectuée un mois avant la naissance. Compte tenu du caractère particulier de ces naissances, le préavis d'un mois n'est pas toujours exigé par l'employeur.

ANNEXE

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'ANGERS

POLE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

INTERRUPTION MEDICALE DE LA GROSSESSE OU MORT FOETALE IN UTERO

ETIQUETTE PATIENTE

RECAPITULATIF IMG ☐ MFIU ☐

• Indication : Terme :

Médecin traitant :

Gynécologue :

Echographistes :

Autres :

Dossier réactualisé en mars 2009
(Ph. Descamps, Fl. Biquard, L. Sentilhes, Ph. Gillard, B. Porcheron, C. Belanger, S. Merran)

▶

ANTECEDENTS

1. FAMILIAUX

(malformations, thrombophilie, anomalie chromosomique, maladie génétique, retard mental)

Mme	Mr
-	-
-	-
-	-
-	-
-	-

2. MEDICO-CHIRURGICAUX

-
-
-
-
-

3. ADDICTIONS - EXPOSITIONS

RADIATIONS – TOXIQUES – MEDICAMENTS

-
-
-
-
-

▶

4. GYNECO-OBSTETRICAUX

-

-

-

-

..... Geste ..... Pare

	ANNEE	EVOLUTION DE LA GROSSESSE *(AVB, césarienne, poids, épisiotomie, allaitement...)*
1		
2		
3		
4		
5		
6		

5. TRAITEMENTS EN COURS

-

-

-

-

• TAILLE :

• POIDS INITIAL :

• PRISE DE POIDS : +

▶

GROSSESSE ACTUELLE

• **GROUPE SANGUIN** :

RHOPHYLAC injecté le

• **RAI** :

• **TOXOPLASMOSE** : .....**UI** **le** ...../...../.....
.....**UI** **le** ...../...../.....

• **RUBEOLE** : .....**UI** **le** ...../...../.....
.....**UI** **le** ...../...../.....

• **SYPHILIS** : ..... **le** ...../...../.....

• **HIV** : ..... **le** ...../...../.....

• **Ag HBS** : ..... **le** ...../...../.....

• **HCV** : ..... **le** ...../...../.....

• **CMV** : **le**...../...../..... **le** ...../...../.....
IgG ..... **UI** **IgG** ..... **UI**
IgM .....**UI** **IgM** .....**UI**
Avidité des IgG ..... % **Avidité des IgG** ..... %

• **PARVOVIRUS B19** : ..... **le** ...../...../.....

• **Herpès** : ..... **le** ...../...../.....

• **Autres :**

• **CARYOTYPE :**
PLA ❒ BVC ❒ PSF ❒
Résultat :

• **INDICATION DE l'IMG :**

• **DOSSIER DISCUTE A LA REUNION HEBDOMADAIRE DE DIAGNOSTIC PRENATAL**

Oui ❒ si oui, date : **Non** ❒

▶

AU PREALABLE

1. VERIFICATION DES CONTRE-INDICATIONS

- **MYFEGINE® (Mifépristone)**

CONTRE INDICATIONS ABSOLUES	Oui	Non
Insuffisance surrénale		
Asthme sévère, non contrôlé par le traitement		
Allergie connue à la substance active ou à l'un des excipients		
Porphyrie héréditaire		

CONTRE INDICATIONS RELATIVES	Oui	Non
Malnutrition		
Insuffisance rénale		
Insuffisance hépatique		
Corticothéarpie au long cours		

- **CYTOTEC® (Misoprostol)**

CONTRE INDICATION	Oui	Non
Allergies Prostaglandines		

- **NALADOR® (Sulprostone)**

CONTRE INDICATIONS	Oui	Non
Asthme sévère, Bronchite asthmatiforme		
ATCD thrombo-emboliques		
Insuffisance coronarienne, HTA		
Troubles du rythme, insuf. cardiaque		
Insuffisance hépatique		
Insuffisance rénale		

CONTRE INDICATIONS	Oui	Non
Diabète décompensé		
Epilepsie		
Glaucome		
Ulcère gastrique		
Thalassémie, Drépanocytose		
Thyréotoxicose		

2. BILAN PRE-OPERATOIRE (sur prescription)

- ☐ NFS plaquettes
- ☐ TP, TCK, Fibrinogène
- ☐ RAI
- ☐ Bilan hépatique + bilirubine totale
- ☐ Ionogramme sanguin
- ☐ Créatininémie
- ☐ Groupe sanguin (1ère détermination)
- ☐ Groupe sanguin (2ème détermination)
- ☐ Echographie du placenta

▶

PROTOCOLE IMG/MFIU

(doit toujours être prescrit ou validé par un obstétricien sénior)

PRESCRIT LE : **Par :**

DPG :	**TERME ACTUEL :**

PROTOCOLE

☐ **RU 486**

IMG : 3 cps en 1 prise le

MFIU : 1ère prise 3 cps le 2ème prise 3 cps le

☐ **HOSPITALISATION** le à heures

☐ **DILAPAN**

1ère pose le à heures

2ème pose le à heures

☐ **ANTALGIQUES +/- ANXIOLYTIQUES**

☐ **LEXOMIL®** ½ cp

☐ **PARACETAMOL 500, 2 cps**

☐ **MISOPROSTOL (CYTOTEC®)**

☐ **2 cps intra-vaginal , à renouveler per os 2 fois toutes les 3 heures**

☐ **1 cp toutes les 3 heures, à renouveler 2 fois**

☐ **2 cps per os pré-opératoire 3 heures avant A DOMICILE**

☐ **SULPROSTONE (NALADOR®)**

☐ **1 A SE / 5 heures**

☐ **1 A SE / 10 heures**

☐ **ASPIRATION UTERINE AU BLOC OPERATOIRE**

▶

PROTOCOLES

A adapter en fonction du contexte et des contre-indications

Utérus sain avant 32 SA

- RU 486 en 1 prise 3 cps
- Hospitalisation à 36 – 48 heures
- Analgésie par APD ou IV
- Prélèvements fœtaux
- Injection médicamenteuse au cordon à partir de 22-24 SA
- MISOPROSTOL : 2 cps intra-vaginal, à renouveler 2 fois à 3 heures per os
- RAM précoce si position céphalique
- Accouchement
- RU systématique

Spécificités : utérus uni ou multi-cicatriciel

- Placenta prævia : dépistage accreta par échographie ciblée
- RU 486 en 1 prise 3 cps
- Hospitalisation la veille du déclenchement
- Pose de DILAPAN + ANTALGIQUE + ANXIOLYTIQUE
- Déclenchement par NALADOR IV 1A / 10 heures

Spécificités : déclenchement terme ≥ 32 SA sur utérus sain

- MISOPROSTOL 1 cp par voie intra-vaginale, à renouveler 2 fois à 3 heures per os

Spécificités : MFIU

- 2 prises de RU 486 (3 cps) à 36 heures d'intervalle

▶

PRELEVEMENTS FŒTAUX

☐ **PLA** indication :

☐ **BVC** indication :

☐ **PSF** indication :

☐ **INJECTIONS MEDICAMENTEUSES AU CORDON :**

☐ **PENTHOTAL®**
10 mg/kg poids fœtal estimé

☐ **SUFENTA®**
1 mg/kg poids fœtal estimé

☐ **XYLOCAINE 1 % : 20 cc**

en 1ère intention

☐ **KCL 15 % : 20 cc** **en 2ème intention**

AUTRES

CS PEDO-PSYCHIATRE	☐ Oui	☐ Non
BIOPSIE DE PEAU	☐ Oui	☐ Non
EXAMEN FŒTOPATHOLOGIQUE	☐ Oui	☐ Non
☐ **Injection transfontanellaire formol 5 %**		
PRISE EN CHARGE DU DEVENIR DU CORPS PAR LES PARENTS	☐ Oui	☐ Non
SOUHAITENT VOIR LE CORPS APRES LA NAISSANCE	☐ Oui	☐ Non
RECONNAISSANCE ANTICIPEE	☐ Oui	☐ Non

▶

DEROULEMENT DE L'I.M.G.

• A L'EXPULSION

Gestes faits	Oui	Non
- DA-RU ou RU	☐	**OBLIGATOIRE**
- Prélèvements bactériologiques	☐	☐
- Biopsie de peau	☐	☐
- Examen foetoplacentaire prévu	☐	☐
- Injection transfontanellaire formol 5 %	☐	☐

Examen du foetus

- Poids : Taille : PC : Sexe :

- Vu par les parents	☐ Oui	☐ Non
- Photographies	☐ Oui	☐ Non
- Déclaration de naissance à l'Etat Civil	☐ Oui	☐ Non
- Inscription au livret de famille	☐ Oui	☐ Non

Prénom :

Placenta

- Poids :
- Anomalies :

• EXAMEN DE SORTIE

Par : **Titre :**

Date : **Heure :**

- Examen clinique :

- Traitement prescrit :

- Contraception :

- RV prévu avec .

. Gynécologue : ..... le .....

. Psychologue : ..... le .....

. Médecin traitant : ..... le .....

. Généticien :.....le.....

RÉFÉRENCES

[1] Agence de la Biomédecine. http : //www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/pegh-dpi-etudes.aspx.

[2] Ferris LE, McMain-Klein M, Colodny N, et al. Factors associated with immediate abortion complication. CMAJ 1996 ; 154 : 1677–85.

[3] Webster D, Penney GC, Templeton A. A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second-trimester abortion with the prostaglandin mistoprostol. Br J Obstet Gynaecol 1996 ; 103 : 706–9.

[4] Mandelbrot L, Girard G. Aspects techniques des interruptions médicales de grossesse. Mises à jour en gynécologie-obstétrique et techniques chirugicales. CNGOF 2008.

[5] Ho PC, Ma HK. Termination of second trimester pregnancy with sulprostone and mifepristone : a randomized double-blind placebo-controlled trial. Contraception 1993 ; 47 : 123–9.

[6] Ho PC, Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, et al. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. Int J Gynaecol Obstet 2007 ; 99 : S178–81.

[7] Kapp N, Borgatta L, Stubblefield P, et al. Mifepristone in second-trimester medical abortion : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007 ; 110 : 1304–10.

[8] Nilas L, Glavind-Kristensen M, Vejborg T, Knudsen UB. One or two day mifepristone-misoprotol interval for second trimester abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 2007 ; 86 : 1117–21.

[9] Esteve JL, Gallego FG, Llorente MP, et al. Late second-trimester abortions induced with mifepristone, misoprostol an oxytocin : a report of 428 consecutive cases. Contraception 2008 ; 78 : 52–60.

[10] Ho PC, Ngai SW, Liu KL, et al. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 1997 ; 90 : 735–8.

[11] Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 1294–9.

[12] Nigam A, Singh VK, Prakash A. Vaginal vs oral misoprostol for mid-trimester abortion. Int J Gynaecol Obstet 2006 ; 92 : 270–1.

[13] Wong KS, Ngai CS, Wong AY, et al. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy. A randomized trial. Contraception 1998 ; 58 : 207–10.

[14] Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, et al. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy : a randomized comparative trial. Hum Reprod 2000 ; 15 : 709–12.

[15] Ho PC, Chan YF, Lau W. Misoprostol is as effective as gemeprost in termination of second trimester pregnancy when combined with mifepristone : a randomized comparative trial. Contraception 1996 ; 53 : 281–3.

[16] Bartley J, Baird DT. A randomized study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. BJOG 2002 ; 109 : 1290–4.

[17] Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol versus cervagem for the induction of labour to terminate pregnancy in the second and third trimester : a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 125 : 3–8.

[18] Poon LC. Audit on the effectiveness of cervical preparation with Dilapan prior to late second trimester (20–24 weeks) surgical termination of pregnancy. BJOG 2007 ; 114 : 485–8.

[19] Ho PC, Tsang SS, Ma HK. Reducing the induction to abortion interval in termination of second-trimester of pregnancies : a comparison of mifepristone with laminaria tent. Br J Obstet Gynaecol 1995 ; 102 : 648–51.

[20] Prairie BA, Lauria MR, Kapp N, et al. Mifepristone versus laminaria : a randomized controlled trial of cervical ripening in midtrimester termination. Contraception 2007 ; 76 : 383–8.

[21] Hoffer MC, Charlier C, Giacalone PL, et al. Evaluation of combination RU 486-laminaria tents-misoprostol-peridural anesthesia in second and third trimester induced abortions. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998 ; 27 : 83–6.

[22] Maria B, Matheron I. Méthodes d'interruption médicale de grossesse et d'évacuation des fœtus morts *in utero* : intérêt de la mifépristone. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1994 ; 23 : 642–50.

[23] Mazouni C, Guidicelli B, Gamerre M, et al. Influence of epidural analgesia on labor in mid and late termination of pregnancy : an observational study. Int J Obstet Anesth 2007 ; 16 : 383–4.

[24] Bhide A, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Comparison of feticide carried out by cordocentesis versus cardiac puncture. Ultrasound Obstet Gynecol 2002 ; 20 : 230–2.

[25] Pasquini L, Pontello V, Kumar S. Intracardiac injection of potassium chloride as method for feticide : experience form a single UK tertiary centre. BJOG 2008 ; 115 : 528–31.

[26] Coke GA, Baschat AA, Mighty ME, Malinow AM. Maternal cardiac arrest associated with attempted fetal injection of potassium chloride. Int J Obstet Anesth 2004 ; 13 : 287–90.

[27] Senat MV, Fischer C, Bernard JP, Ville Y. The use of lidocaine for feticide in late termination of pregnancy. BJOG 2003 ; 110 : 296–300.

[28] Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GM. Midtrimester medical termination of pregnancy : a review of 1 002 consecutive cases. Contraception 2004 ; 69 : 51–8.

RÉFÉRENCES

[29] Goh SE, Thong KJ. Induction of second-trimester abortion (12–20 weeks) with mifepristone and misoprostol : a review of 386 consecutive cases. Contraception 2006 ; 73 : 516–9.

[30] Darney PD, Sweet RL. Routine intraoperative ultrasonography for second-trimester abortion reduces incidence of uterine perforation. J Ultrasound Med 1989 ; 8 : 71–5.

[31] Guillem P, Racinet C, Leynaud A, et al. Évaluation de la morbidité maternelle après interruption médicale de grossesse (IMG) au-delà de 12 semaines d'aménorrhée. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003 ; 32 : 227–38.

[32] Green SL, Brenner WE. Clostridial sepsis after abortion with PGF2alpha and intracervical laminaria tents – a case report. Int J Gynaecol Obstet 1978 ; 15 : 322–4.

[33] Dagg PK. The psychological sequelae of therapeutic abortion – denied and completed. Am J Psychiatry 1991 ; 148 : 578–85.

[34] Perrotte F, Mirlesse V, De Vigan C, et al. Medical termination of pregnancy for fetal anomaly : the patient's point of view. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000 ; 29 : 185–91.

[35] Garel M, Kaminski M. Patient's and professionals' opinion on third trimester termination of pregnancy. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 : 2S84–90.

[36] Dommergues M, Benachi A, Benifla JL, et al. The reasons for termination of pregnancy in the third trimester. Br J Obstet Gynaecol 1999 ; 106 : 297–303.

[37] Thomas AG, Alvarez M, Friedman F, et al. The effect of placenta praevia on blood loss in second-trimester pregnancy termination. Obstet Gynecol 1994 ; 84 : 58–60.

[38] DU Passage A, Le Ray C, Grangé G, et al. Termination of pregnancy and placenta previa, interest of performing feticide before the labor induction ? J Gynecol Obstet Biol Reprod (sous presse).

[39] Halperin R, Vaknin Z, Langer R, et al. Late midtrimester pregnancy termination in the presence of placenta praevia. J Reprod Med 2003 ; 48 : 175–8.

[40] Nakayama D, Masuzaki H, Miura K, et al. Effect of placenta praevia on blood loss in second-trimester abortion by labor induction using gemeprost. Contraception 2007 ; 75 : 238–40.

[41] Sentilhes L, Kayem G, Ambroselli C, et al. Placenta accreta : fréquence, diagnostic prénatal, prise en charge. Presse Med 2010 ; 39 : 765–77.

[42] Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, et al. Maternal outcome after conservative treatment for placenta accreta. Obstet Gynecol 2010 ; 115 : 526–34.

[43] Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, et al. Selective termination for structural, chromosomal, and Mendelian anomalies : International experience. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 893–7.

[44] Sentilhes L, Audibert F, Dommergues M, et al. Réduction embryonnaire : indications et aspects techniques, éthiques et psychologiques. Press Med 2008 ; 37 : 295–306.

[45] Favre R. Conflits d'intérêts entre jumeaux. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2009 ; 38 : S89–98.

[46] Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins : a systematic review of literature. Am J Obstet Gynecol 2009 ; 200 : 123–9.

CHAPITRE

42 Examen fœtopathologique

S. Triau

L'examen fœtopathologique est indispensable en cas de mort fœtale *in utero*, de fausse couche spontanée et d'interruption médicale de grossesse. Il comprend l'examen du fœtus mais également celui du placenta, interface naturelle entre la mère et l'enfant. Effectué par un médecin expérimenté en fœtopathologie, il dresse le bilan le plus exhaustif possible des anomalies observées pour permettre un conseil génétique pertinent avec évaluation du risque de récurrence, ou déterminer l'étiologie de l'arrêt de la grossesse. Il comporte plusieurs étapes successives garantes d'un examen de qualité, dont la plus importante, l'autopsie, ne pourra être réalisée qu'une seule fois.

Principes généraux

La vérification anatomique est une véritable autopsie qui doit être effectuée dans un local adapté (chambre mortuaire, salle d'autopsie), permettant de travailler dans les meilleures conditions possibles, au calme, avec un bon éclairage. Le transport des fœtus nés sans vie n'est, jusqu'à ce jour, soumis à aucune réglementation, contrairement aux enfants nés vivants puis décédés. Néanmoins, l'acheminement du corps jusqu'à la salle d'examen doit respecter la réglementation en vigueur sur le transport des pièces anatomiques. De plus, il doit être effectué le plus rapidement possible après l'expulsion et dans les meilleures conditions de conservation possibles afin de limiter l'altération tissulaire naturelle par autolyse. Idéalement, celui-ci doit rester à une température de 4 °C et être placé dans un contenant de taille adaptée, étanche et solide, afin de le protéger des agressions extérieures. Ce transport peut être assuré par des sociétés spécialisées dans la prise en charge de produits biologiques et dotées de véhicules réfrigérés. Le corps pourra ensuite être stocké dans un réfrigérateur jusqu'à la réalisation de l'autopsie qui devra être effectuée dans le respect de la personne humaine et en limitant les différentes incisions au strict nécessaire.

Il est indispensable de respecter la législation en vigueur et on veillera particulièrement à la bonne restauration tégumentaire du corps qui, une fois l'autopsie réalisée, pourra être présenté à la famille. Les parents, s'ils le souhaitent, pourront organiser des obsèques ou opter pour une délégation du devenir du corps de l'enfant à l'établissement ayant effectué cet examen, qui procédera alors à la crémation.

Outre l'autorisation d'autopsier signée par les deux parents (ou par la mère si elle est seule), le fœtopathologiste doit veiller à recueillir le consentement parental pour la réalisation des photographies, des prélèvements tissulaires à visée génétique ou pour toute étude scientifique dans le cadre d'un protocole bien établi. De même, il doit obtenir toutes les informations nécessaires au diagnostic : antécédents de la patiente, histoire de la grossesse, résultats des examens biologiques, traitements médicaux, comptes rendus échographiques, etc. L'obtention de ces renseignements peut être facilitée par l'utilisation de documents préétablis communiqués aux cliniciens en charge de la patiente.

La traçabilité de l'examen fœtopathologique doit être assurée à chaque étape, avec conservation de tous les documents et constitution de livres registres.

Examen du fœtus

Radiographies

Les radiographies sont systématiques quel que soit le terme : la petite taille d'un fœtus ou le terme précoce de la grossesse ne doivent pas être des arguments pour ne pas les réaliser, puisque des anomalies osseuses essentielles au diagnostic peuvent être visibles même chez des petits fœtus lors d'une association VACTERL [1] ou MURCS [2] par exemple. Indispensables dans tous les diagnostics d'ostéochondrodysplasie, elles permettent également de dépister des petites anomalies osseuses passées inaperçues lors des échographies et de l'autopsie, ou d'objectiver des calcifications anormales (aire hépatique par exemple). Elles doivent être de bonne qualité, comprenant un corps entier de face et de profil avec des extrémités bien analysables (mains bien à plat) et des clichés du crâne. Une règle étalon devra figurer sur les radiographies en cas d'agrandissement ou de réduction. L'étude de la vascularisation fœtale pourra éventuellement se faire après opacification artérielle par injection de produit de contraste dans l'une des artères ombilicales.

Sur les clichés du corps entier de face et de profil, on appréciera l'aspect globalement harmonieux du fœtus, la minéralisation du squelette, la maturation osseuse avec la présence des points d'ossification et la croissance des différentes pièces osseuses. On étudiera l'ossification du crâne, la taille des orbites, la distance interorbitaire, l'aspect des canaux semi-circulaires supérieurs et la présence des conduits auditifs externes. On mesurera les os propres du nez ainsi que les diamètres biparietal et fronto-occipital. On regardera l'aspect des clavicules, des ailes iliaques et des côtes qui seront comptées (nanisme à thorax étroit, côtes courtes, fusions costales). Il en sera de même pour les vertèbres (hémivertèbres, vertèbres surnuméraires, platyspondylie, vertèbres en altères) et l'étude de la courbure

rachidienne. Les os longs seront mesurés et comparés aux normes données par des tables de croissance établies en fonction du terme. On recherchera des fractures en faveur d'une ostéogenèse imparfaite [3] (fig. 42.1), des incurvations pour un nanisme campomélique [4], un nanisme thanatophore [5] (fig. 42.2) ou toute autre anomalie. On regardera l'aspect des métaphyses et des épiphyses (chondrodysplasie ponctuée) [6] et, pour les mains, celui des métacarpiens et des phalanges (hypoplasie du premier métacarpien dans le syndrome de Smith-Lemli-Opitz [7], brachymésophalangie des cinquièmes doigts dans la trisomie 21) (fig. 42.3).



Fig. 42.1. – *Radiographie, fractures osseuses (ostéogenèse imparfaite).*



Fig. 42.2. – *Radiographie, incurvations osseuses (nanisme thanatophore).*

Photographies

Tout comme les radiographies, elles doivent être systématiques et de bonne qualité, permettant leur exploitation ultérieure (dossier patient, staff, publications, congrès). On veillera à effectuer une déclaration à la CNIL s'il s'agit de photographies numériques. Quel que soit le support choisi (argentique ou numérique), le recueil du consentement parental est maintenant indispensable.

Si les fœtus parviennent habillés, nous préconisons de faire une à deux photographies initiales qui pourront être remises aux parents s'ils le souhaitent (travail de deuil). Tous les autres clichés porteront sur un corps nu préalablement lavé et séché, avec un bon éclairage (banc de photographie), une règle étalon et un fond de couleur neutre. Après ablation du clamp au niveau du cordon ombilical, on réalisera des photographies du corps entier de face et de dos (fig. 42.4 et 42.5), du corps entier de profil (droit et gauche), de la tête de face, du profil droit, du profil gauche, des organes génitaux externes, des mains et des pieds (faces dorsales, palmaires et plantaires).

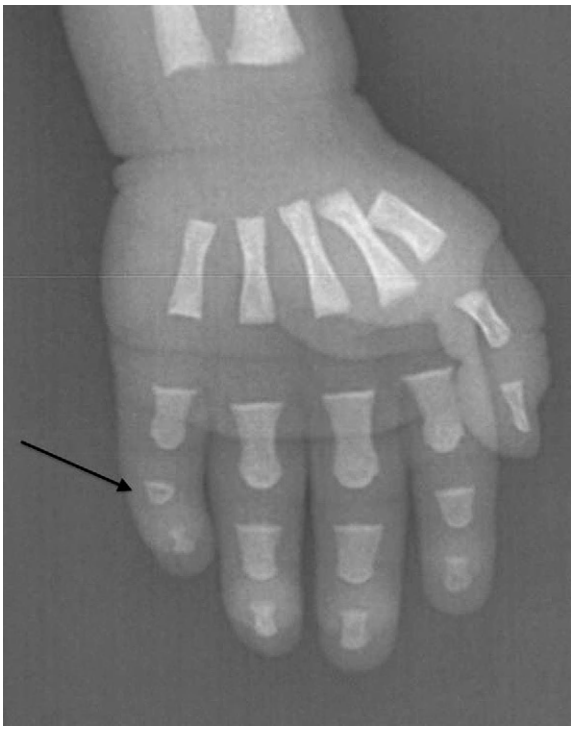


Fig. 42.3. – *Radiographie, brachymésophalangie du cinquième doigt* (flèche) *(trisomie 21).*



Fig. 42.4. – *Corps entier de face (nanisme thanatophore).*



Fig. 42.5. – *Corps entier de dos (nanisme thanatophore).*

Toute anomalie sera systématiquement photographiée. Il en sera de même lors de la dissection avec réalisation de photographies *in situ* et/ou sur banc de photographie après extraction de l'organe.

Examen externe

L'examen externe, premier temps de la vérification anatomique, permet de recueillir de nombreuses informations indispensables au diagnostic. Après l'inspection des téguments pour évaluer le temps de rétention intra-utérin (macération), le fœtus est pesé puis mesuré (mètre de couturière, pied à coulisse). Les données recueillies sont comparées avec des normes établies en fonction du terme : poids, taille vertex-coccyx, taille vertex-talons, périmètre crânien, longueur du pied. L'examen anatomique est réalisé étape par étape, de façon systématique afin de ne rien oublier, en commençant par l'extrémité céphalique : forme et taille du crâne, aspect des fontanelles, mobilité des sutures, équilibre des trois étages de la face, aspect du nez (racine, ailes du nez, position des narines, perméabilité des choanes), du philtrum, des oreilles (forme, position, taille, perméabilité des conduits auditifs externes), de la bouche (forme, taille, lèvres), des yeux (globes oculaires, iris, taille des fentes palpébrales, distance intercanthique interne, distance intercanthique externe, distance interorbitaire), de la langue, des gencives, du palais et de la luette.

La distance intermamelonnaire est mesurée, de même que le périmètre thoracique, abdominal, la longueur du cordon par rapport à l'ombilic en précisant le nombre de vaisseaux et sa distance par rapport au sexe en cas d'insertion basse évocatrice d'un syndrome de Fraser [8]. L'examen du tronc se termine par la palpation des apophyses épineuses.

L'étude de la région pelvienne permet de déterminer le sexe du fœtus, les organes génitaux externes devant être en adéquation avec les organes génitaux internes. Toute ambiguïté sexuelle est soigneusement décrite en détaillant l'aspect de la vulve, du scrotum, du pénis ou du clitoris. En cas de micro- ou macropénis, la taille de ce dernier est mesurée de la base d'implantation périnéale jusqu'à son extrémité. La recherche d'un hypospadias peut être facilitée en appuyant sur la vessie pour faire uriner le fœtus. L'aspect de l'anus est décrit en cas d'anomalie (atrésie, absence, sténose, béance, obturation par une membrane, fistule, cloaque).

Les membres doivent comporter des segments harmonieux avec une mobilité articulaire normale. Après avoir vérifié l'aspect des doigts, des mains (pli palmaire transverse unique) (fig. 42.6), des orteils et des ongles, l'examen externe se termine par le cathétérisme systématique de tous les orifices (perméabilité des choanes, des conduits auditifs externes, du vagin et de l'anus).

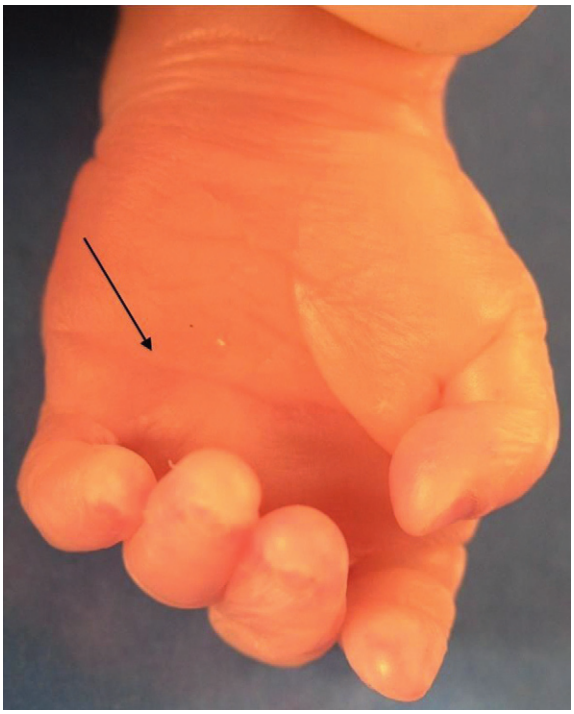


Fig. 42.6. – *Pli palmaire transverse unique (*flèche*) (trisomie 21).*

Autopsie

Orientée en fonction des données échographiques et réalisée selon un plan propre à chacun, l'autopsie débute par une incision verticale mento-sterno-pubienne en Y inversé de part et d'autre de l'ombilic, permettant de récliner la paroi thoracique et abdominale tout en préservant la vessie et les artères ombilicales.

Thorax

Après avoir vérifié l'intégrité des coupoles diaphragmatiques, les côtes sont sectionnées, le diaphragme coupé dans sa partie antérieure au ras du gril costal, la région acromioclaviculaire désarticulée et le plastron thoracique récliné, permettant l'abord de la cage thoracique. Avant toute dissection, on s'assure de l'absence d'épanchement séreux et on vérifie les rapports anatomiques des différents organes : le thymus doit être présent en position centrale, en avant du cœur et du tronc veineux innominé, son absence devant faire évoquer un syndrome de Di George [9]. Le cœur est à gauche entre des poumons de lobulation normale (absence d'isomérisme), pointe à gauche, la veine azygos à droite du rachis, l'aorte à gauche. Le thymus est réséqué, laissant apparaître le péricarde, les vaisseaux de la base du cœur et la veine brachiocéphalique gauche dont l'absence devra faire rechercher une veine cave supérieure gauche. L'ablation du péricarde permet d'aborder l'artère pulmonaire, l'aorte de même diamètre située initialement plus en arrière, ainsi que le canal artériel. Les vaisseaux partant de la crosse aortique sont repérés (tronc artériel brachiocéphalique se divisant en artère sous-clavière droite et carotide primitive droite, carotide primitive gauche, artère sous-clavière gauche), de même que les retours veineux (veines caves, veines pulmonaires). Après détermination du situs auriculaire et visualisation des artères coronaires interventriculaires, on apprécie le volume ventriculaire.

La dissection du cœur se fait in situ en suivant le trajet sanguin ou, pour certains, sur cœur fixé après extraction du bloc cœur-poumon en cas de malformation. L'oreillette droite est ouverte verticalement *via* les veines caves permettant de visualiser le sinus coronaire, le foramen ovale et une éventuelle communication interauriculaire. Le ventricule droit est ensuite recoupé pour étudier les valves tricuspides et pulmonaires, le tronc pulmonaire, les artères pulmonaires et le canal artériel. La dissection du cœur gauche s'effectue en ouvrant l'oreillette gauche selon un plan horizontal que l'on prolonge jusqu'à la pointe, dégageant ainsi la valve mitrale. La dernière recoupe, le long du septum interventriculaire, aborde la chambre de chasse et l'orifice aortique en continuité avec la valve mitrale et objective une éventuelle communication interventriculaire. Au-dessus des trois valvules aortiques en nid de pigeon se trouvent les deux orifices coronaires. L'ensemble cœur-poumon est extrait en coupant le bloc pharyngolaryngé, les vaisseaux du cou, l'œsophage et l'aorte le long du rachis, puis section du tout au ras du diaphragme. Après cathétérisme de l'œsophage (fig. 42.7) et des bronches souches droite et gauche à la recherche d'une atrésie, l'œsophage est ouvert pour éliminer une fistule, de même que le larynx, la trachée, les bronches souches (fig. 42.8), l'aorte et ses branches collatérales.

Abdomen et pelvis

Comme à l'étage thoracique, la vérification anatomique *in situ* constitue le premier temps de l'examen : les artères ombilicales droite et gauche de calibre identique encadrent une vessie de volume normal. Les gonades doivent être en place, de même que le caecum, l'appendice, l'estomac, la rate, le pancréas et le foie, avec une vésicule biliaire à droite de la veine ombilicale dont on vérifiera le trajet et la perméabilité.

Après avoir noté la position du méconium et l'absence de mésentère commun, on procède à l'ablation du tube digestif en le coupant au ras du rectum et en le déroulant jusqu'au duodénum à la recherche d'une duplication, d'une atrésie ou d'un diverticule de Meckel. Le duodénum est ensuite sectionné puis ouvert jusqu'au pylore. La pression de la vésicule laisse sourdre de la bile à travers la papille duodénale, éliminant ainsi une atrésie de la voie biliaire principale. L'étage sus-mésocolique est prélevé en monobloc après section des ligaments triangulaires, falciforme, du petit omemtum, de la veine cave inférieure et de l'œsophage au niveau du cardia emportant le foie, l'estomac, le pancréas, le cadre duodénal et la rate. Ces organes sont ensuite disséqués sur planche, pesés, recoupés et mis en cassette pour étude anatomopathologique.

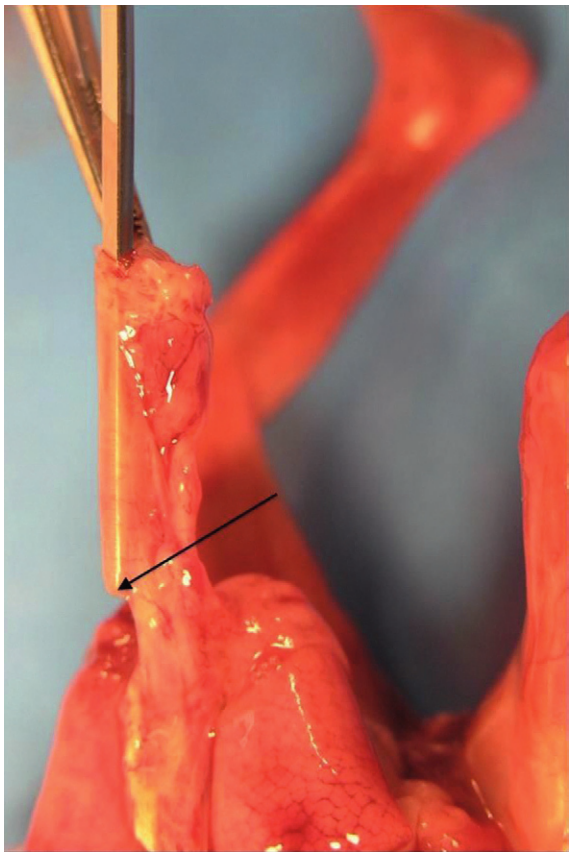


Fig. 42.7. – *Atrésie de l'œsophage* (flèche) *(association VACTERL).*

L'abord de la région rétropéritonéale, facilitée par cette éviscération, permet d'étudier les reins, les surrénales, les uretères dont le calibre et le trajet sont notés, les organes génitaux internes, l'aorte et sa bifurcation ainsi que les muscles psoas.

Système nerveux central et œil

Le prélèvement de l'encéphale, du fait de sa lyse rapide, justifie à lui seul l'urgence de l'examen fœtopathologique. Le cuir chevelu est récliné après une incision bitemporale complétée par une recoupe perpendiculaire cervico-occipitale facilitant l'abord de la fosse postérieure. La mobilité des sutures est vérifiée, de même que l'aspect des fontanelles. La boîte crânienne est ensuite ouverte en trèfle en passant par les sutures et les fontanelles. La faux du cerveau, le chiasma optique, l'hypophyse, les nerfs crâniens, la tente du cervelet et la moelle cervicale haute sont successivement sectionnés alors que l'on extrait l'encéphale par un délicat mouvement de bascule de la tête. Compte tenu de son extrême fragilité, le cerveau doit être manipulé le moins possible : son examen détaillé sera réalisé ultérieurement après une fixation formolée d'au moins 3 semaines. La base du crâne est décrite en repérant le relief des canaux semi-circulaires supérieurs dont toute anomalie devra faire suspecter une association CHARGE

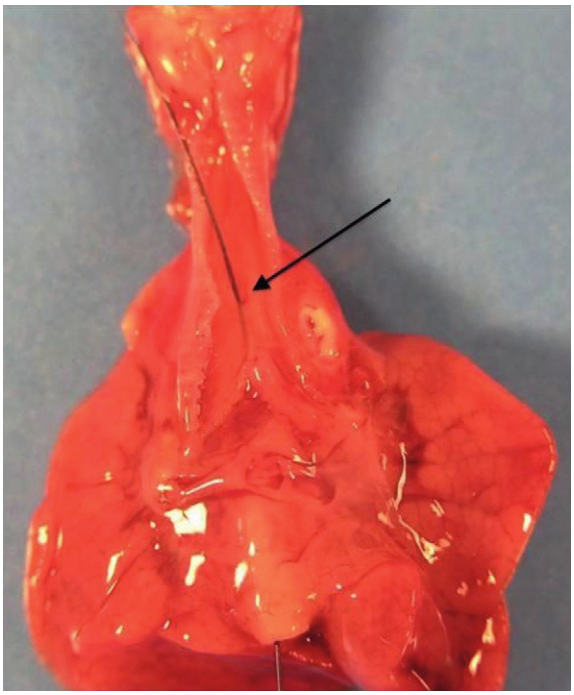


Fig. 42.8. – *Fistule œsotrachéale* (flèche) *(association VACTERL).*

[10]. En cas d'anomalie cérébrale, les yeux sont systématiquement prélevés en veillant à bien respecter les paupières, de même que la moelle épinière.

Prélèvements

L'examen histologique des différents organes doit être systématique : thyroïde et parathyroïdes, larynx, thymus, cœur, poumons, reins, surrénales, estomac, pancréas, rate, foie, gonades, moelle cervicale, encéphale, yeux, muscle strié, peau, ainsi que de l'os et du cartilage dans les ostéochondrodysplasies, les retards de croissance et les anasarques.

Du tissu fœtal sera conservé à –80 °C pour la biologie moléculaire, indispensable en cas de suspicion de maladie métabolique : muscle, foie, poumon, rein, thymus, pointe du cœur. Lors d'anasarque, il peut être utile de congeler des urines, du liquide d'ascite, péricardique, ou pleural pour étude biochimique. De même, divers prélèvements pourront être faits pour la bactériologie, la virologie ou la parasitologie. Enfin, on veillera à prélever du tissu non altéré et vivace (ou du chorion placentaire si le fœtus est macéré) pour pouvoir réaliser un caryotype si celui-ci n'a pas été fait en prénatal, indispensable en cas de syndrome polymalformatif, de mort fœtale *in utero*, d'anasarque ou d'anamnios.

Examen du placenta

L'examen du placenta, adressé à l'état frais (non formolé) avec le fœtus, est indissociable de l'examen fœtal.

Il permet de réaliser un caryotype selon un protocole établi avec le cytogénéticien dans les morts *in utero* rétentionnelles, mais également d'effectuer des prélèvements virologiques, bactériologiques et parasitologiques.

On procède, là encore, étape par étape : le diamètre et la longueur du cordon sont mesurés et la zone d'insertion sur la galette placentaire précisée (centrale, paracentrale, marginale, vélamenteuse). On apprécie le degré de spiralisation (lisse, hypertorsadé), la couleur, le nombre de vaisseaux (artère ombilicale unique), la présence de nœuds ou de faux nœuds. Deux prélèvements sont réalisés pour étude histologique en régions distales et proximales. L'aspect et la couleur des membranes sont précisés, de même que leur mode d'insertion placentaire (placenta extrachorial). Avant d'être sectionnées au ras du parenchyme et prélevées en partie pour étude anatomopathologique, le petit côté est mesuré. En cas de grossesse gémellaire, la membrane interamniotique, si elle existe, doit être examinée au microscope pour déterminer la chorionicité. Le placenta est ensuite mesuré dans ses trois dimensions, et sa configuration précisée. Il est pesé et son poids comparé avec celui attendu en fonction du terme de la grossesse. On décrit les aspects des plaques basale et choriale [hématome décidual basal, brides amniotiques (fig. 42.9), cheminement des vaisseaux allantochoriaux, thrombose sous choriale, etc.] avant d'effectuer des coupes sériées tous les centimètres à la recherche d'anomalies parenchymateuses (thrombose intervilleuse, infarctus, foyers de nécrose ischémique avec dépôts fibrinoïdes, kyste trophoblastique, etc.). Trois zones non pathologiques sont prélevées, de principe pour étude histologique du tissu placentaire.

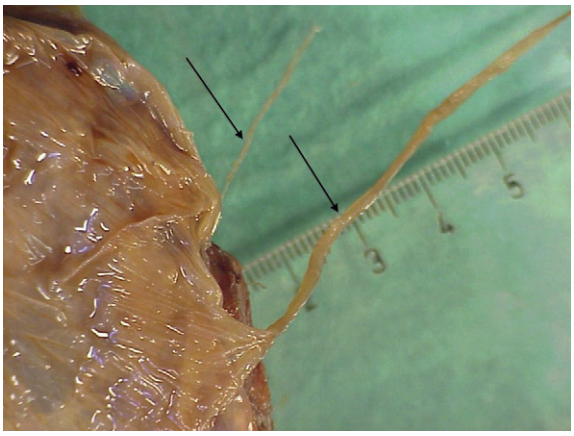


Fig. 42.9. – *Brides amniotiques (*flèches*).*

RÉFÉRENCES

[1] Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheooesophageal fistula, and the VACTERL association : review of genetics and epidemiology. Med Genet 2006 ; 43 : 545–54.

[2] Behera M, Couchman G, Walmer D, Price TM. Mullerian agenesis and thrombocytopenia absent radius syndrome : a case report and review of syndromes associated with Mullerian agenesis. Obstet Gynecol Surv 2005 ; 60 : 453–61.

[3] Brusin JH. Osteogenesis imperfecta. Radiol Technol 2008 ; 79 : 535–48 ; quiz : 549–51.

[4] Gimovsky M, Rosa E, Tolbert T, et al. Campomelic dysplasia : case report and review. J Perinatol 2008 ; 28 : 71–3.

[5] Schramm T, Gloning KP, Minderer S, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. Ultrasound Obstet Gynecol 2009 ; 34 : 160–70.

[6] Levaillant JM, Moeglin D, Zouiten K, et al. Binder phenotype : clinical and etiological heterogeneity of the so-called Binder maxillonasal dysplasia in prenatally diagnosed cases, and review of the literature. Prenat Diagn 2009 ; 29 : 140–50.

[7] Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome : pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet 2008 ; 16 : 535–41.

[8] Slavotinek AM, Tifft CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos : review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. J Med Genet 2002 ; 39 : 623–33.

[9] Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation : outcome of 44 consecutive transplants. Blood 2007 ; 109 : 4539–47.

[10] Lee KD, Okazaki T, Kato Y, et al. Esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula associated with coarctation of the aorta, CHARGE association, and DiGeorge syndrome : a case report and literature review. Pediatr Surg Int 2008 ; 24 : 1153–6.

CHAPITRE

43

Accouchement de l'enfant malformé ou porteur d'une pathologie découverte *in utero*

Prise en charge obstétricale

F. Biquard

Les objectifs du diagnostic prénatal sont la mise en évidence, avant la naissance, d'anomalies fœtales. Celles-ci sont soit létales plus ou moins rapidement après la naissance, soit compatibles avec la vie. L'annonce d'une anomalie fœtale d'une particulière gravité létale permet aux parents d'envisager soit une interruption médicale de grossesse, soit un accompagnement néonatal de l'enfant jusqu'à son décès. Les modalités de l'accouchement dépendront de facteurs obstétricaux maternels, mais le pronostic de l'enfant ne sera pas modifié par les circonstances de l'accouchement. L'annonce d'une anomalie fœtale d'une particulière gravité non létale conduit les parents à réfléchir à son caractère curable ou non curable. En cas de handicap inéluctable sévère, ils peuvent soit opter pour une interruption médicale de la grossesse, soit élever l'enfant handicapé. Si l'anomalie est curable, ils sont informés de la prise en charge médicochirurgicale postnatale et de ses risques. Si le choix parental est la naissance, les conditions de la naissance et des soins postnatals doivent aboutir soit à la guérison, soit à l'amélioration, mais pas à l'aggravation de la maladie ou du handicap initial de l'enfant. Avec le diagnostic exact des anomalies fœtales prénatales et leur évaluation pronostique, c'est le deuxième objectif qui justifie l'existence des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal. L'ensemble de ces professionnels va définir au cas par cas dans quelle structure doit naître l'enfant, à quel terme, comment, quels examens seront nécessaires à la naissance, où et dans quels délais, quels traitements et par qui.

Tous ces éléments sont essentiels à expliquer aux parents avant la naissance ; ils sont déjà fragilisés, anxieux, inquiets du fait même de l'annonce de l'anomalie, même si elle est jugée comme peu sévère par les professionnels.

Lieu d'accouchement

Le choix du lieu d'accouchement est fait selon plusieurs critères : l'éventuelle mise en jeu immédiate du pronostic vital du fait de la pathologie fœtale, le terme de la naissance, un acte chirurgical nécessaire. L'accouchement dans la structure adaptée à la prise en charge de l'enfant est toujours privilégié, le transfert secondaire de l'enfant après la naissance devant demeurer une exception due à des circonstances particulières. La mère et l'enfant seront hospitalisés dans la même structure.

Les maternités sont classées en niveaux en fonction des structures pédiatriques disponibles. Elle est de niveau III avec une réanimation néonatale, de niveau IIB avec une néonatalogie prenant en charge les enfants à partir de 32 SA, de niveau IIA avec une néonatalogie prenant en charge les enfants de 34 SA et plus ; dans les autres cas, elle est de niveau I.

Par ailleurs, il existe depuis 2004 la mise en place de centres de références [1] pour les maladies rares avec structuration de filières de soins sur le territoire national représentées par les centres de compétences [2].

Les membres du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) prennent en compte cette organisation des soins, l'exigence de soins de la pathologie prénatale et les possibilités d'accompagnement de leur enfant des futurs parents.

De façon schématique, les pathologies fœtales mettant en jeu le pronostic vital de l'enfant dans les premières heures de vie imposent un accouchement dans une maternité de niveau III où exerce(nt) le (ou les) spécialiste(s) qui vont le prendre en charge. Les malformations correspondantes sont les anomalies de fermeture du tube neural, les anasarques fœtales ou hydrothorax bilatéraux, les cardiopathies complexes sévères telles que la transposition des gros vaisseaux et le retour veineux pulmonaire anormal total, la hernie de coupole diaphragmatique, les anomalies de fermeture de la paroi abdominale antérieure comme l'omphalocèle et le laparoschisis, les tumeurs fœtales comme le tératome sacrococcygien et le lymphangiome kystique.

S'il n'y a pas d'urgence néonatale immédiate, l'accouchement peut avoir lieu dans une maternité de niveau IIA proche du domicile et l'enfant transféré secondairement dans le service adéquat. Les anomalies fœtales concernées sont éventuellement certaines uropathies obstructives, sténoses ou occlusions digestives, kystes ovariens fœtaux.

Les enfants porteurs de malformations ne nécessitant pas de prise en charge thérapeutique rapide naissent dans leur maternité d'origine et sont vus en consultation ultérieure programmée par le spécialiste d'organe.

Terme d'accouchement

La prématurité est un facteur supplémentaire de difficultés de prise en charge d'une anomalie fœtale ; un poids et une maturité pulmonaire fœtale suffisants sont préférables.

Dans certaines pathologies fœtales, la prolongation de la grossesse jusqu'à terme met en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. C'est le cas des allo-immunisations fœtomaternelles sévères, des hydrothorax compressifs, du laparoschisis avec oligoanamnios, des grossesses gémellaires avec *twin oligoamnios polyhydramnios sequence* ou avec *twin anemia polycythemia séquence*, de l'insuffisance cardiaque fœtale. Dans ces contextes particuliers, la prise en charge prénatale vise à atteindre 34 SA. La naissance est programmée et précédée d'une corticothérapie prénatale de maturation pulmonaire fœtale.

Programmation de l'accouchement

La programmation de l'accouchement est préférable pour chaque naissance où l'anomalie fœtale nécessite une prise en charge par une équipe spécifique disponible. Elle transforme une urgence en intervention réglée.

Voie d'accouchement

Les facteurs décisionnels sont les critères obstétricaux habituels, les impératifs de programmation, le degré d'urgence fœtale, les risques potentiels liés à la malformation de l'accouchement par voie naturelle et de la césarienne.

Cardiopathies

La voie d'accouchement dépend des critères obstétricaux. La césarienne peut être préférable pour les fœtus en insuffisance cardiaque et dysfonction myocardique avec anasarque [3].

Anomalies de fermeture du tube neural

Les fœtus en présentation du siège sont plus à risque de lésions nerveuses postnatales lors d'un accouchement par voie basse. Il semble donc alors préférable d'envisager une césarienne. En présentation céphalique, il n'y a pas de preuves d'un meilleur pronostic fonctionnel par césarienne. Toutefois, il existe un risque plus important de rupture du sac de la myéloméningocèle s'il mesure 6 cm et plus [4].

Hydrocéphalie

Il est préférable d'envisager une césarienne lorsque les mesures échographiques du diamètre biparietal et du périmètre crânien sont respectivement supérieurs à 100 et 360 mm.

Lymphangiome kystique

La césarienne permet d'optimiser la prise en charge des formes à développement cervical antérieur pouvant compromettre la liberté des voies aériennes supérieures [4].

Tératome sacrococcygien

Le risque de ces tumeurs est l'anasarque secondaire à une insuffisance cardiaque dans les formes très vascularisées de cette tumeur. La voie d'accouchement est plutôt la césarienne pour être le plus atraumatique possible. Il est possible d'envisager une tentative d'accouchement voie basse si la tumeur est de petite taille, inférieure à 7 cm et à risque hémorragique ou de rupture faible.

Défaut de fermeture de la paroi abdominale antérieure

Pour une omphalocèle, il n'y a pas d'argument pour recommander la réalisation d'une césarienne. Cependant, le risque de rupture du sac de l'omphalocèle semble légèrement majoré après un accouchement par les voies naturelles. Les éléments de discussion pour les modalités de l'accouchement sont la présence d'une hernie du foie et la taille de l'omphalocèle [5].

Pour le laparoschisis, la voie d'accouchement ne semble pas avoir d'impact sur le devenir ultérieur. L'accouchement étant envisagé souvent avant 37 SA, les critères obstétricaux et l'organisation postnatale sont les principaux facteurs de décision [5].

Ostéochondrodysplasies

Il est nécessaire de distinguer les formes sévères et létales des formes modérées non létales. Dans les premiers cas, la voie d'accouchement n'a pas de répercussion sur le pronostic. Les facteurs décisionnels sont obstétricaux.

De façon générale, les anomalies de la présentation sont plus fréquentes lorsque le fœtus est porteur d'une maladie osseuse ou neuromusculaire.

Dans l'ostéogenèse imparfaite de forme modérée, il n'y a pas d'arguments pour recommander la réalisation d'une césarienne pour diminuer le risque fracturaire de l'enfant, celui-ci existant aussi bien après un accouchement par les voies naturelles qu'après une césarienne. Cependant, il est recommandé d'éviter dans ce type de situation les extractions instrumentales qui pourraient être à l'origine d'un traumatisme crânien [6].

Conclusion

Les modalités de l'accouchement seront définies par avance et expliquées aux parents. La voie basse est envisageable dans la majorité des cas, la prématurité rarement nécessaire et le lieu de naissance est adapté aux spécificités de la prise en charge de l'enfant.

RÉFÉRENCES

[1] Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares. Les Cahiers d'Orphanet juin 2009 ; numéro 2.

[2] Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares. Les Cahiers d'Orphanet juin 2009 ; numéro 3.

[3] Mellander M. Perinatal management, counselling and outcome of fetuses with congenital heart disease. Semin Fetal Neonatal Med 2005 ; 10 : 586e–5893.

[4] Anteby EY, Yagel E. Route of delivery of fetuses with structural anomalies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 ; 106 : 5–9.

[5] How HY, Harris BJ, Pietrantoni M, et al. Is vaginal delivery preferable to elective cesarean delivery in fetuses with a known ventral wall defect ? Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 1527–34.

[6] Cubert R, Cheng EY, Mack S, et al. Osteogenesis imperfecta : mode of delivery and neonatal outcome. Obstet Gynecol 2001 ; 97 : 66–9.

Prise en charge pédiatrique

C. Bouderlique

L'équipe pédiatrique joue un rôle essentiel dans l'accompagnement du couple et la prise en charge périnatale, quelles que soient la nature et la gravité de la pathologie découverte *in utero*.

Les modalités de cette prise en charge dépendront du risque de mortalité périnatale ou plus tardive et de la morbidité connue de chaque pathologie, des possibilités de traitement curatif ou palliatif, et de l'évaluation de la qualité de vie de l'enfant. Les certitudes devront être expliquées clairement, les hypothèses ne seront envisagées qu'avec prudence. Dès le moment du diagnostic et tout au long de la grossesse, les projets thérapeutiques seront discutés avec les parents, sachant qu'ils sont susceptibles d'être modifiés en fonction de l'évolution de la pathologie.

En anténatal

En anténatal, les entretiens entre néonatalogistes et futurs parents sont primordiaux : ils permettent une information claire sur le type d'affection, les modalités de prise en charge prévisible de l'enfant tant à la naissance qu'en période postnatale.

Lors de ces rencontres doivent être abordés le type de soins à prodiguer et leur lourdeur éventuelle, le timing et la hiérarchisation de ces mêmes soins, et les éléments supposés du pronostic.

Idéalement, le néonatologiste organise une consultation commune avec un chirurgien pédiatre, en cas de pathologie malformative pouvant relever d'une intervention précoce postnatale, afin que l'information prénatale de la prise en charge chirurgicale et médicale puisse être délivrée de concert par les deux praticiens concernés. Cette consultation commune pourra être aussi organisée avec d'autres praticiens éventuellement concernés par la pathologie en cause.

Si une hospitalisation néonatale de l'enfant à naître est envisagée ou envisageable, une visite de l'unité doit être proposée. Elle permet de démystifier et de relativiser l'aspect « matériel » des choses souvent générateur de stress si non anticipé, et d'en expliquer les modalités de fonctionnement (place respective des parents, de la fratrie, visites, etc.).

Elle permet également et surtout de montrer tout ce qui est entrepris pour favoriser l'échafaudage des liens enfant-parents malgré la pathologie initiale : contact peau à peau, échanges sensoriels olfactifs auditifs et visuels, allaitement.

Ces consultations sont l'occasion d'échanges avec le couple et permettent au pédiatre d'appréhender le degré de connaissance, de compréhension et d'acceptation de la pathologie annoncée, ainsi que des divergences éventuelles de positionnement et d'acceptation des deux parents. Elles sont indispensables à la préparation de l'accueil de l'enfant et à la prévention des anomalies des processus d'attachement.

Interruption médicale de grossesse

Lorsqu'une interruption médicale de grossesse est souhaitée par les parents et acceptée par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, les conditions d'accueil du fœtus doivent être évoquées et réglées : souhait de le garder auprès d'eux, de participer aux « soins » (toilette, habillage), d'en conserver des traces tangibles (photographies, empreintes). Les photographies doivent être gardées dans le dossier maternel afin d'être un jour à la disposition des parents si nécessaire (voir Chapitre 41, « Interruption médicale de grossesse »). Les psychiatres soulignent l'importance d'un tel contact dans le processus de deuil.

Dans un certain nombre de cas, la gravité ou l'incurabilité de la pathologie diagnostiquée *in utero* a fait évoquer la possibilité d'une interruption médicale de la grossesse, mais cette option n'a pas été choisie par les

parents. Or, ces pathologies ne sont pas toujours létales à court terme et le pédiatre doit informer la famille de cette possibilité de vie, de qualité et de durée variables et imprévisibles. Il doit réfléchir avec le couple sur l'accompagnement qui peut être proposé, ainsi que sur les soins palliatifs et la limitation éventuelle des traitements. Assurer les soins de confort et la prise en charge médicamenteuse de la douleur ne prêtent pas à discussion ; mais la pertinence de la mise en place d'autres techniques, telles que la pose d'une sonde gastrique ou d'une voie veineuse si l'enfant n'a pas d'autonomie alimentaire, sera abordée avec les parents.

Lors de la naissance

Nombre de pathologies diagnostiquées en anténatal ne nécessitent aucune prise en charge médicale spécifique en salle de naissance mais une présence pédiatrique peut être rassurante. L'équipe soignante doit éviter une médicalisation inutile, respecter l'intimité du couple et faire tout ce qui est habituel pour favoriser l'accueil, l'attachement et la reconnaissance réciproque de la mère et de son enfant.

Si la gravité néonatale de la pathologie justifie une séparation immédiate (hernie de coupole diaphragmatique par exemple), les photographies et transmissions d'images pourront permettre au minimum un contact visuel ; le père occupera alors une place importante dans cette relation triangulaire.

Durant les premiers jours de vie

Une évaluation clinique rigoureuse demeure un temps essentiel, quelle que soit la qualité du diagnostic prénatal. Des explorations complémentaires sont souvent nécessaires pour élaborer une « feuille de route » pour l'enfant. L'hospitalisation en unité type « kangourou » permet cette approche en préservant l'attachement et le développement de la parentalité. Elle donne du temps pour organiser la prise en charge dans toutes ses dimensions, hospitalières et extrahospitalières (médecin de famille, centre d'action médico-sociale précoce, PMI, associations, etc.).

CHAPITRE

44

Aspects réglementaires et médicolégaux du diagnostic prénatal : les textes en vigueur et évolution des jurisprudences

F. Pierre

La loi de bioéthique du 6 août 2004 définit le diagnostic prénatal comme les pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité (d'origine génétique, infectieuse ou autre). Ces pratiques s'entendent tant de l'utilisation des techniques d'imagerie (échographie) que des analyses de biologie faites à partir de liquide amniotique, définition à laquelle on peut ajouter d'autres techniques d'imagerie (IRM ou autre).

Que de chemin parcouru depuis la première allusion à l'interruption volontaire de grossesse pratiquée pour motif thérapeutique dans loi Veil-Pelletier avant l'avènement de l'échographie, que ce soit au travers de la loi de bioéthique en 1994, ses décrets d'application et sa révision, qui ont permis les demandes d'autorisation d'exercice des activités de diagnostic prénatal, les demandes d'agrément des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, et l'élaboration de certains points encadrant la réalisation d'analyses de cytogénétique ou de biologie destinées à établir un diagnostic prénatal, le tout encadré par l'Agence de la biomédecine.

En revanche, avec une dynamique beaucoup plus rapide, la pratique quotidienne et son interface avec la société ont fourni très rapidement une jurisprudence abondante et très évolutive, surtout dans le domaine du dépistage échographique prénatal. Le point d'orgue des dérives de cette « hyperactivité jurisprudentielle » fin 2001 a abouti à la rédaction dans l'urgence de l'article 1 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, ainsi qu'à la création du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal (CNTE) pour réfléchir sur les limites, les difficultés et les critères de qualité de l'échographie prénatale qui était la cible privilégiée des plaintes en responsabilité médicale. Depuis, l'Agence de la biomédecine a publié un état des lieux, descriptif et factuel, qui détaillait les objectifs du diagnostic prénatal et les stratégies mises en œuvre pour les atteindre, exposait les données, illustrant quantitativement et qualitativement la pratique du diagnostic prénatal en France et dans les pays les plus proches du système de santé français, et précisait les conditions de mise en œuvre du diagnostic prénatal, tant dans son contexte réglementaire que technique ou organisationnel, rapport qui permettait d'appréhender la situation du diagnostic prénatal dans sa globalité en France [1].

Ce chapitre n'a pour objectif qu'un « survol » non exhaustif, sur le contenu législatif encadrant le diagnostic prénatal et son incidence dans la pratique quotidienne très encadrée par des règlements et des guides de bonne pratique par l'intermédiaire de l'Agence de la biomédecine. Il ne s'agit donc ni d'un lieu de controverse, ni d'une tribune.

Législation : les textes « fondateurs » et leur évolution

Même si l'ordre de présentation chronologique des textes législatifs « fondateurs » n'a pas de logique dans la pratique quotidienne, nous le conserverons dans ce chapitre pour une meilleure compréhension de la structuration rapidement progressive des lois et règlements encadrant le diagnostic prénatal (DPN). En effet, en 30 ans, de la loi Veil-Pelletier, en passant par la loi « relative à la bioéthique » et la loi « relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé », des articles de loi sont venus régulièrement compléter le Code de la santé publique (actualisation d'octobre 2010 *via* http://www.legifrance.gouv.fr).

Évolution des articles de loi sur l'interruption volontaire de grossesse pratiquée pour motif thérapeutique découlant de la loi Veil-Pelletier

Les limites de l'interruption volontaire de grossesse pratiquée pour motif thérapeutique étaient définies dans le cadre de la loi générale sur l'interruption volontaire de grossesse (article L. 162 du Code de la santé publique de l'époque, issu de la loi n° 75-17 du 17 janvier 1975, complété pour certains points par la loi n° 79-1204 du 31 décembre 1979, dite loi « Veil-Pelletier »), qui comprenait une section incluant les onze premiers paragraphes définissant les conditions de fond et de forme de l'interruption volontaire de grossesse, et une deuxième section incluant les paragraphes 12 et 13 qui étaient les seuls à « sceller » juridiquement la justification la plus

délicate de l'avortement entre 10 semaines de gestation et… quelques minutes avant la naissance. À l'époque, ces deux articles de loi permettaient d'encadrer de manière plus précise l'interruption volontaire de grossesse à but thérapeutique, dénomination que la plupart des médecins préféraient remplacer par « interruption médicale de grossesse » (IMG), alors que certains juristes parlaient d'interruption eugénique… plus que thérapeutique (M. Veron). Ces dispositions suggéraient que le législateur préférait, dans ce domaine, s'en remettre à la « sagesse médicale » pour des décisions délicates, d'autant plus que ces deux paragraphes 12 et 13 « contrecarraient » alors l'article 317 du Code pénal sur l'avortement criminel, que l'on ne retrouve d'ailleurs plus dans le nouveau Code pénal mis en application depuis 1994. Les termes de cette loi Veil-Pelletier étaient délibérément peu précis, laissant un important degré d'interprétation médicale confronté parfois aux intérêts contradictoires des parents et du fœtus. Cette imprécision était d'autant plus pesante que les gestes fœticides souhaités par les parents pouvaient d'après la loi être très tardifs lors de la révélation d'une anomalie importante survenant en fin de grossesse. Le peu de précisions dans ce domaine reposait à l'époque sur le fait que les principales raisons de l'IMG résidaient dans les risques encourus par la mère, puisque l'échographie morphologique et le diagnostic prénatal n'en étaient qu'à leurs balbutiements. Enfin, notons que ces situations d'exception ne pouvaient être acceptées que si elles pouvaient être démontrées *a posteriori*, comme on a pu le voir dans divers jugements. Ainsi, après la promulgation de cette loi, diverses condamnations déjà anciennes sont survenues pour des interruptions médicales de grossesse pratiquées « après délivrance de certificats abusifs ». La structuration des centres de diagnostic prénatal et l'organisation réglementée de leur fonctionnement doivent mettre à l'abri de tels « dérapages ».

Au fil des modifications législatives, la version actuelle du Code de la santé publique contient sur le sujet :

- l'article L. 2213-1 du Code de la santé publique, qui stipule que : « *L'interruption volontaire d'une grossesse peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe a rendu son avis consultatif, soit que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, soit qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.* […] *Lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme est celle d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Lorsque l'équipe du centre précité se réunit, un médecin choisi par la femme peut, à la demande de celle-ci, être associé à la concertation.*
  Dans les deux cas, préalablement à la réunion de l'équipe pluridisciplinaire compétente, la femme concernée ou le couple peut, à sa demande, être entendu par tout ou partie des membres de ladite équipe. » ;
- l'article L. 2213-2 du Code de la santé publique, qui stipule que : « *Les dispositions des articles L. 2212-2 et L. 2212-8 à L. 2212-10 sont applicables à l'interruption volontaire de la grossesse pratiquée pour motif médical.* » Ces articles portent sur la nécessité de la pratique de l'interruption de grossesse par un médecin (article 2), la clause de conscience permettant à un médecin de ne pas prendre en charge une interruption qui irait à l'encontre de ses opinions personnelles (article 8)… à condition d'orienter la patiente vers un confrère qui pourrait la prendre en charge, l'information de la femme en matière de régulation des naissances après l'intervention (article 9), la déclaration obligatoire et anonyme « *établie par le médecin et adressée par l'établissement où elle est pratiquée au médecin de l'agence régionale de santé désigné par le directeur général de l'agence* » (article 10) ;
- l'article L. 2213-3 du Code de la santé publique, qui stipule que : « *Les conditions d'application du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'État.* »

Loi de bioéthique, dernière révision, et textes réglementaires concernant spécifiquement le diagnostic prénatal

Ce paragraphe correspond aux modifications apportées aux différents articles du Code de la santé publique par la publication du texte de révision des lois « bioéthiques » qui était prévu à 5 ans, et est finalement survenu tardivement à… 10 ans (loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique).

Il est significatif de voir qu'initialement l'article de loi (n° 94-654 du 29 juillet 1994, relative entre autre au diagnostic prénatal, publiée au Journal officiel du 30 juillet 1994), traitant d'un domaine souvent confronté aux intérêts contradictoires des parents et du fœtus, se situait entre le chapitre consacré à l'interruption volontaire de grossesse (anciens articles L. 162-1 à 15) et le chapitre consacré aux actions de prévention concernant l'enfant déjà né (anciens articles L. 163 à L. 166).

Actuellement, la partie législative du Code de la santé publique concernant le diagnostic prénatal se situe dans sa deuxième partie « Santé de la famille, de la mère et de l'enfant », livre I^er^ « Protection et promotion de la santé maternelle et infantile », titre III « Actions de prévention concernant l'enfant », chapitre I^er^ « Diagnostic prénatal » (articles L. 2131-1 à L. 2131-5). Sachant que cette réactualisation législative aboutit entre autre à la création de l'Agence de la biomédecine, qui fera l'objet d'un paragraphe spécifique dans ce chapitre, nous ne citerons que les articles applicables à l'activité de diagnostic prénatal.

Article L. 2131-1 du Code de la santé publique

« *Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter* in utero *chez l'embryon ou le*

fœtus une affection d'une particulière gravité. Il doit être précédé d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée. » (C'est-à-dire parfois aux avis conjoints ou successifs de plusieurs spécialistes.)

« *Les examens de biologie médicale destinés à établir un diagnostic prénatal ne peuvent être pratiqués que dans des laboratoires de biologie médicale autorisés selon les modalités prévues par les dispositions du chapitre II du titre II du livre I^er^ de la sixième partie et accrédités selon les modalités prévues par les dispositions du chapitre I^er^ du titre II du livre II de la sixième partie.* »

« *Les autorisations prévues par le présent article sont délivrées pour une durée de cinq ans. Pour les laboratoires de biologie médicale, cette autorisation vaut inscription à la liste prévue à l'article L. 6211-23.* »

« *La création de centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal dans des organismes et établissements de santé publics et privés à but non lucratif est autorisée par l'Agence de la biomédecine instituée à l'article L. 1418-1.* »

Article L. 2131-2 du Code de la santé publique

« *Tout établissement ou laboratoire autorisé à pratiquer des activités de diagnostic prénatal, tout centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal est tenu de présenter à l'agence régionale de santé et à l'Agence de la biomédecine instituée à l'article L. 1418-1 un rapport annuel d'activité suivant des modalités déterminées par arrêté du ministre chargé de la Santé.* »

Article L. 2131-3 du Code de la santé publique

« *Toute violation constatée dans un établissement ou un laboratoire, et du fait de celui-ci, des prescriptions législatives et réglementaires applicables au diagnostic prénatal entraîne le retrait temporaire ou définitif des autorisations prévues à l'article L. 2131-1.*

Le retrait de l'autorisation est également encouru en cas de violation des prescriptions fixées par l'autorisation ou si le volume d'activité ou la qualité des résultats est insuffisant.

Le retrait ne peut intervenir qu'après un délai d'un mois suivant une mise en demeure adressée par l'autorité administrative à l'établissement ou au laboratoire concerné et précisant les griefs. En cas de violation grave des dispositions du présent titre, l'autorisation peut être suspendue sans délai à titre conservatoire. »

Article L. 2131-4 du Code de la santé publique concernant le diagnostic pré-implantatoire

« *Le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon* in vitro *n'est autorisé qu'à titre exceptionnel dans les conditions suivantes :*

Un médecin exerçant son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire tel que défini par l'article L. 2131-1 doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

Le diagnostic ne peut être effectué que lorsqu'a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents, ou l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital, l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie.

Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic.

Le diagnostic ne peut avoir d'autre objet que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter.

Il ne peut être réalisé, à certaines conditions, que dans un établissement spécifiquement autorisé à cet effet par l'Agence de la biomédecine instituée à l'article L. 1418-1.

En cas de diagnostic sur un embryon de l'anomalie ou des anomalies responsables d'une des maladies mentionnées au deuxième alinéa, les deux membres du couple, s'ils confirment leur intention de ne pas poursuivre leur projet parental en ce qui concerne cet embryon, peuvent consentir à ce que celui-ci fasse l'objet d'une recherche dans les conditions prévues à l'article L. 2151-5. Par dérogation au deuxième alinéa de l'article L. 1111-2 et à l'article L. 1111-7, seul le médecin prescripteur des analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal est habilité à en communiquer les résultats à la femme enceinte. »

Article L. 2131-4-1 du Code de la santé publique (diagnostic pré-implantatoire)

« *Par dérogation aux dispositions prévues par le cinquième alinéa de l'article L. 2131-4, le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon* in vitro *peut également être autorisé, à titre expérimental, lorsque les conditions suivantes sont réunies :*

- *le couple a donné naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic ;*
- *le pronostic vital de cet enfant peut être amélioré, de façon décisive, par l'application sur celui-ci d'une thérapeutique ne portant pas atteinte à l'intégrité du corps de l'enfant né du transfert de l'embryon in utero, conformément à l'article 16-3 du Code civil ;*
- *le diagnostic mentionné au premier alinéa a pour seuls objets de rechercher la maladie génétique ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter, d'une part, et de permettre l'application de la thérapeutique mentionnée au troisième alinéa, d'autre part.*

Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic.

La réalisation du diagnostic est soumise à la délivrance d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine, qui en rend compte dans son rapport public conformément à l'article L. 1418-1. Cette autorisation est subordonnée

au respect des dispositions prévues au dernier alinéa de l'article L. 2141-3. »

Article L. 2131-4-2 du Code de la santé publique (diagnostic pré-implantatoire)

« *Sont seuls habilités à procéder au diagnostic prénatal et au diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon* in vitro *les praticiens ayant été agréés à cet effet par l'Agence de la biomédecine mentionnée à l'article L. 1418-1 dans des conditions fixées par voie réglementaire.*

Le nom des praticiens agréés chargés d'exercer les activités mentionnées au présent article fait l'objet d'une déclaration à l'autorité administrative qui a délivré l'autorisation mentionnée aux articles L. 2131-1 ou L. 2131-4. »

Article L. 2131-5 du Code de la santé publique

« *Sauf disposition contraire, les modalités d'application du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'État et notamment :*

1. *Les missions, le rôle auprès des autres intervenants en matière de diagnostic prénatal et les conditions de création et d'autorisation des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal prévus à l'article L. 2131-1 ;*
2. *La nature des analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal et les conditions dans lesquelles elles peuvent être pratiquées dans les établissements publics de santé et les laboratoires de biologie médicale autorisés ;*
3. *Les conditions dans lesquelles le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon* in vitro *peut être réalisé dans un établissement spécifiquement autorisé à cet effet.* »

Articles L. 2161-1 et 2 du Code de la santé publique

Enfin, les articles L. 2161-1 et 2 du Code de la santé publique, qui concernent les dispositions pénales possibles lorsque les précédents articles de loi sont enfreints. Ils stipulent que : « *Le fait de procéder au diagnostic prénatal sans avoir reçu l'autorisation mentionnée à l'article L. 2131-1 du Code de la santé publique est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende* », selon l'article 511-20 du Code pénal ; et « *Le fait de méconnaître les dispositions de l'article L. 2131-4 du Code de la santé publique relatif au diagnostic pré-implantatoire est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende* », selon l'article 511-21 du Code pénal.

Article 1 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002

Cet article de loi mal nommé « article anti-Perruche », stipule que :

I. « *Nul ne peut se prévaloir d'un préjudice du seul fait de sa naissance. La personne née avec un handicap peut obtenir la réparation de son préjudice lorsque l'acte fautif a provoqué directement le handicap ou l'a aggravé, ou n'a pas permis de prendre les mesures susceptibles de l'atténuer. Lorsque la responsabilité d'un professionnel ou d'un établissement de santé est engagée vis-à-vis des parents d'un enfant né avec un handicap non décelé pendant la grossesse à la suite d'une faute caractérisée, les parents peuvent demander une indemnité au titre de leur seul préjudice. Ce préjudice ne saurait inclure les charges particulières découlant, tout au long de la vie de l'enfant, de ce handicap. La compensation de ce handicap relève de la solidarité nationale. Les dispositions du présent I sont applicables aux instances en cours, à l'exception de celles où il a été irrévocablement statué sur le principe de l'indemnisation.* » ;

II. « *Toute personne handicapée a droit, quelle que soit la cause de sa déficience, à l'entière compensation de celle-ci par la solidarité de l'ensemble de la collectivité nationale.* » ; […].

La motivation de cet article de loi, et ses conséquences ultérieures, seront largement détaillées plus loin dans le paragraphe « État de la jurisprudence en rapport avec l'échographie prénatale ».

Création de l'Agence de la biomédecine à l'occasion de la révision des lois de bioéthique

Parmi les articles de loi concernant la mise en place de l'Agence de la biomédecine, certains abordent directement le DPN, comme l'article L. 1418-1 du Code de la santé publique, qui stipule que : « *L'Agence de la biomédecine est un établissement public administratif de l'État, placé sous la tutelle du ministre chargé de la Santé. Elle est compétente dans les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaines. Elle a notamment pour missions :*

1. *De participer à l'élaboration et, le cas échéant, à l'application de la réglementation et de règles de bonnes pratiques et de formuler des recommandations pour les activités relevant de sa compétence (dont le DPN) ;*
2. *D'assurer une information permanente du Parlement et du Gouvernement sur le développement des connaissances et des techniques pour les activités relevant de sa compétence et de leur proposer les orientations et mesures qu'elles appellent (dont le DPN) ;*
3. *De promouvoir la qualité et la sécurité sanitaires, ainsi que la recherche médicale et scientifique, pour les activités relevant de sa compétence (dont le DPN) ;* […]
9. *De recueillir, conserver et transmettre les informations mentionnées au quatrième alinéa de l'article L. 1131-1 (dont le DPN) ;*
10. *De délivrer les autorisations prévues aux articles L. 1244-8 et L. 2141-9 ; aux articles L. 2131-4-1,*

L. 2151-5 à L. 2151-7 et au dernier alinéa des articles L. 2131-1 et L. 2131-4 (dont le DPN) ;

11. *D'agréer les praticiens mentionnés aux articles L. 1131-3, L. 2131-4-2 et L. 2142-1-1 (dont le DPN) ;*
12. *De délivrer des avis aux autorités administratives pour les activités relevant de sa compétence (dont le DPN).*

Elle peut être saisie par les académies ou les sociétés savantes médicales ou scientifiques, par les associations mentionnées à l'article L. 1114-1, dans des conditions définies par décret, et par les commissions chargées des affaires sociales de l'Assemblée nationale et du Sénat.

L'agence établit un rapport annuel d'activité qu'elle adresse au Parlement, au Gouvernement et au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Ce rapport, qui comporte notamment une analyse des autorisations et agréments accordés au titre des 10° et 11° ainsi que les avis du conseil d'orientation, une évaluation de l'état d'avancement des recherches sur l'embryon et les cellules souches, un état des lieux d'éventuels trafics d'organes ou de gamètes et de mesures de lutte contre ces trafics et une évaluation des conditions de mise en œuvre ainsi que l'examen de l'opportunité de maintenir les dispositions prévues par l'article L. 2131-4-1, est rendu public. […] »

L'Agence de la biomédecine est l'autorité de référence sur tous les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions, ce qui doit, en lien avec les équipes médicales et les malades, lui permettre de veiller au respect de la sécurité et de la qualité, de l'anticipation, de l'éthique et de la transparence.

Elle se voit notamment confier les missions suivantes concernant le diagnostic prénatal : suivre, évaluer et contrôler les activités thérapeutiques et biologiques et veiller à leur transparence. Dans ce but, des rapports annuels d'activité des CPDPN, incluant des recueils de données cliniques, ainsi que des laboratoires de DPN, sont rendus chaque année ; recueil de données amélioré et facilité grâce aux modèles de rapports disponibles en ligne, à compléter, signer et adresser au pôle « Évaluation » de l'Agence de la biomédecine avant le 31 décembre de l'année civile suivante (données 2009 avant le 31/12/2010) [2] ; participer à l'élaboration de la réglementation ; délivrer les autorisations pour les recherches *in vitro* sur l'embryon et les cellules embryonnaires et pour la conservation de cellules souches embryonnaires à des fins de recherches ; autoriser les échanges de cellules reproductives et de cellules souches embryonnaires avec des pays tiers destinés à la recherche ; délivrer les autorisations des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et des centres de diagnostic pré-implantatoire ; agréer les praticiens réalisant du diagnostic prénatal et du diagnostic pré-implantatoire, des examens des caractéristiques génétiques ; et gérer avec toutes les garanties requises les fichiers nécessaires à la gestion et au suivi de ces activités entre autres.

Parmi les domaines d'activité de l'agence, le diagnostic prénatal comprend des pratiques en développement rapide du fait des progrès des connaissances et des techniques d'une part, et de la demande de la société d'autre part. Ce développement a comme corollaire un besoin de suivi des pratiques médicales et d'harmonisation des conditions de prise en charge des patients, ainsi qu'une réflexion collective sur les enjeux de société liés à ces domaines. L'Agence de la biomédecine doit sécuriser l'offre de soins dans les domaines qui lui sont dédiés, dont le DPN, en agréant les praticiens concernés, autorisant certaines activités, tels les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, et contrôler le respect des dispositions légales. Elle doit aussi établir et publier un état des lieux détaillé des moyens mis en œuvre et des résultats obtenus en France.

Les objectifs déclarés de l'Agence de la biomédecine lors de sa constitution étaient, entre autres : d'améliorer les conditions de prise en charge du diagnostic prénatal et de l'examen des caractéristiques génétiques ; de développer et assurer la qualité, la sécurité et l'évaluation des activités et des pratiques médicales ; d'assurer la délivrance des autorisations et agréments et en assurer le contrôle ; de contribuer à la réflexion éthique, à la diffusion et au respect des principes éthiques dans les activités relevant de son champ de compétence ; de promouvoir la recherche, dans le respect des principes éthiques ; d'assurer l'information des citoyens et des professionnels de santé ; d'apporter une contribution efficace à l'activité réglementaire, aux politiques de santé publique ainsi qu'à l'action internationale ; et de structurer l'Agence de la biomédecine au meilleur coût. Les priorités dans le domaine du diagnostic prénatal sont la constitution et l'organisation d'une force d'expertise, d'autorisation et de contrôle, et l'amélioration des conditions de prise en charge du diagnostic prénatal, entre autres. Ce dernier point a fait l'objet de la publication des recommandations de bonnes pratiques pour les CPDPN [3]. La consultation du site de l'Agence de la biomédecine permettra au lecteur d'accéder au « Guide des procédures d'autorisations et agréments » (http://www.agence-biomedecine.fr).

Recommandations professionnelles

Rapport du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal

Ce rapport a été commandé par une lettre de mission émanant du ministre délégué à la Santé le 14 décembre 2001, au plus fort de l'émoi découlant de la succession des arrêts de cassation reconnaissant le principe d'indemnisation d'un nouveau né pour le fait d'être né handicapé, et fait le point sur l'échographie de dépistage prénatal, sa définition, ses objectifs, et les de qualité des actes [4]. Un préambule important permet de bien différencier échographie de dépistage, échographie de seconde intention dite « de diagnostic », et échographie focalisée avec indication ciblée selon des facteurs de risques, et de préciser qu'il ne s'agit pas de niveaux

différents, mais de modalités différentes et complémentaires d'exercice. Il est suivi d'un rappel des objectifs de l'échographie qui sont de : réduire mortalité et morbidité périnatales ; réduire les handicaps d'origine périnatale ; permettre une prise en charge spécifique pour améliorer la santé des enfants ; et proposer dans certains cas une interruption médicale de grossesse, l'efficacité de l'échographie ayant été démontrée dans ce domaine si l'on se reporte aux recommandations sur l'échographie obstétricale au cours de la grossesse en l'absence de facteur de risque [5]. Ce rapport tente enfin de rappeler ce qui est important en termes d'incidence en responsabilité médicale, qu'il faut lutter contre la notion de normalité à l'issue d'une échographie, même si elle se veut rassurante car l'échographie est dotée d'une certaine efficacité dans le domaine du dépistage. Enfin, la qualité des actes de dépistage fait l'objet de précisions sur les objectifs communs, les procédures standardisées, et les éléments devant figurer dans les comptes rendus aux différents termes préconisés pour les échographies de dépistage (1er trimestre entre 11 à 13 SA + 6 jours ; 2e trimestre entre 20 et 25 SA ; 3e trimestre entre 30 et 35 SA). Bien sûr, il ne s'agit que de données générales donnant le cadre de la pratique, et chaque dossier en responsabilité médicale doit faire l'objet d'une expertise personnalisée qui doit prendre en compte le contexte de l'exploration, la compétence de l'opérateur (formation et entraînement), et la qualité et l'adéquation de l'appareillage utilisé avec l'exploration effectuée.

Ce même comité a émis un nouveau rapport sur l'échographie de diagnostic en mars 2010 [6], dont l'objectif de proposer une méthodologie aux échographistes qui réalisent les échographies de seconde intention ou de diagnostic en raison d'un risque accru d'anomalie fœtale.

Par décret n° 2010-766 du 7 juillet 2010 (JO n° 0157 du 9 juillet 2010), le Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal (CNTE) est dissous, et remplacé par la Commission nationale de l'échographie obstétricale et fœtale.

Quelques recommandations spécifiques

Il s'agit de recommandations comme celles de la Haute Autorité de Santé sur l'échographie en cours de grossesse en l'absence de facteur de risque [5] ou sur l'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 [7] ; ou celles de l'Agence de la biomédecine sur l'utilisation des marqueurs sériques maternels pour le dépistage au cours de la grossesse pour le calcul du risque de trisomie 21 fœtale par le dosage de marqueurs sériques, soit au 1er trimestre de la grossesse en les combinant avec la mesure de clarté nucale, soit au 2e trimestre de la grossesse [8].

Enfin, reste la problématique des « symptômes peu spécifiques » évoquée par le Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal, telle la découverte chez le fœtus d'une ventriculomégalie cérébrale modérée ou d'une agénésie du corps calleux, par exemple. Certains de ces symptômes font l'objet de recommandations spécifiques, comme la ventriculomégalie [9].

État de la jurisprudence en rapport avec l'échographie prénatale

Antériorités et limites de la responsabilité médicale

Ce bref chapitre ne permet pas un développement exhaustif des implications possibles de la pratique dans le cadre de l'échographie obstétricale de dépistage, qui reste un domaine riche en plaintes et jurisprudences [10–12].

La réponse jurisprudentielle concernant les plaintes pour faux négatif du dépistage échographique prénatal largement développé depuis la fin des années 1980 était assez homogène dès les premières décisions judiciaires, que ce soit dans le cadre des responsabilités administratives ou civiles. Les bases d'appréciation de ces dossiers étaient : pas d'obligation de résultats sous réserve du respect des obligations de moyens tant en équipement qu'en formation et entraînement de l'opérateur (tribunal administratif de Strasbourg du 17 juin 1990 ; tribunal de grande instance de Perpignan 1re Ch., du 12 mars 1990). Dans le cadre des jurisprudences survenues au début de cette décennie, il était précisé que les articles du Code de la santé publique correspondant à l'interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique « *n'instituaient pas un droit de recourir à l'interruption de grossesse laissé à la discrétion des parents, mais prévoyait seulement, dans des conditions limitativement énumérées et selon des modalités restrictives, une faculté dont la mise en œuvre doit rester conciliable avec le principe constitutionnel du respect de la vie de tout être humain, y compris avant la naissance* ». Précisons qu'il s'agissait d'une malformation des membres supérieurs et qu'il a été retenu qu'il ne pouvait être établi qu'il s'agisse d'une affection d'une particulière gravité. Dans l'une des affaires, il est bien spécifié que « *s'il avait été démontré qu'une faute ait été commise, les plaignants auraient pu faire valoir que l'information incomplète qui leur a été donnée ne leur a pas permis de se préparer dans de meilleures conditions à la naissance d'un enfant malformé et qu'ils ont ainsi subi un préjudice* », qui dans le cas présent n'était cependant pas allégué…

Plus tard, la Cour de cassation précisait le contenu de l'obligation d'information, en rappelant que « *ne remplissaient pas leur obligation de renseignement à l'égard de leurs patients, les médecins qui n'ont pas procédé aux examens qui leur auraient permis d'informer les époux des risques que présentait l'état de grossesse de la mère* », en l'occurrence ayant fait une séroconversion de rubéole, « *qui avait donné naissance à un enfant présentant des handicaps causés par cette maladie, ce renseignement étant de nature à leur permettre de prendre une décision éclairée quant à la possibilité de recourir à une interruption de grossesse thérapeutique* » (Cour de cassation, 1° Ch. Civ., 16 juillet 1991).

Au fil du temps, cette homogénéité des décisions concernant l'absence de diagnostic prénatal échographique

de malformations fœtales entre les jurisprudences civiles et administratives persiste. Plusieurs décisions judiciaires, issues de plaintes pour échographie de dépistage morphologique, ayant évoqué une mauvaise visibilité d'un ou plusieurs organes, voire des anomalies, qui n'ont pas abouti à un nouveau contrôle morphologique de qualité afin de permettre de confirmer ou d'infirmer la suspicion, confirment la nécessité du respect d'une obligation de moyens (équipement et formation) et mettent en exergue la nécessité d'une obligation d'information renforcée, ainsi que du recours à l'aide de tiers compétents.

C'est ainsi que pour le tribunal de grande instance de Metz en date du 22 décembre 1994 et dans le cadre du non-diagnostic d'une cardiopathie fœtale grave ayant abouti au décès de l'enfant 5 jours après sa naissance, il a été retenu que les plaignants « *étaient fondés à invoquer le manquement du médecin gynécologue à son obligation de renseignement générateur de sa responsabilité, alors qu'à la 30e semaine de grossesse, le radiologue avait exprimé un doute en recommandant un nouveau contrôle morphologique centré sur le cœur, trois semaines plus tard. En omettant de procéder à cette nouvelle échographie qui aurait pu déceler la malformation cardiaque, le médecin gynécologue a du fait de son abstention fautive enfreinte tant à son obligation contractuelle de conseil que ses obligations professionnelles et générales résultant du Code de déontologie médicale ; tout en ne pouvant faire valoir l'article 32 du dit Code puisqu'il n'avait pas connaissance de la malformation cardiaque et s'était même privé du moyen de la déceler* […]. *En conséquence les parents de l'enfant qui, tenus dans l'ignorance, n'ont pu envisager une interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique, et préparer les leurs à la mort de l'enfant attendu, sont en droit d'invoquer un préjudice moral indemnisable* ». De même, dans un arrêt de la cour d'appel d'Aix-en-Provence, le 13 avril 1995, où la plainte est fondée sur l'absence d'information apportée sur les malformations d'un membre supérieur et d'un membre inférieur, alors que dans certaines échographies au cours de la grossesse, il n'avait été vu un membre supérieur et inférieur que d'un côté avec une biométrie qui était nettement inférieure à la normale pour le terme. Dans ce jugement il a été retenu que « *même si les malformations de l'enfant à naître avaient été connues plus tôt, il n'existe pas de mesure thérapeutique susceptible d'être mise en œuvre avant la naissance de l'enfant de nature à réduire voire à supprimer les dites malformations* », mais qu'en revanche « *l'absence d'attention portée à ces particularités a privé les plaignants d'un droit à l'information* […] » aboutissant non pas à la condamnation du gynécologue pour défaut d'interprétation, mais à celle de l'échographiste qui aurait pu, au vu des anomalies relevées, approfondir l'exploration et « approcher » le diagnostic. Il faut noter que c'est une position un peu nouvelle dans les jurisprudences qui avaient tendance jusque-là à être reportées plus sur l'obstétricien ayant pris en charge la grossesse et responsable de l'organisation des soins et de la demande d'un éventuel contrôle échographique supplémentaire. Les mêmes principes sont défendus dans le cas de la naissance d'un enfant avec agénésie partielle d'un membre supérieur à l'issue d'une grossesse au cours de laquelle toutes les échographies fœtales ont été effectuées par un gynécologue-obstétricien, y compris une échographie complémentaire pour doute. Jugé non fautif en deuxième instance, et considéré comme un « […] *aléa diagnostique lié à la faiblesse de l'examen échographique dans le dépistage des anomalies des membres* […] ; *inhérent à la technique utilisée et non pas à la compétence ou à la négligence du docteur Y.* […] » (cour d'appel de Lyon, 6 avril 2006), elle fait l'objet d'une cassation, en affirmant le caractère impératif du recours à l'aide d'un tiers compétent, car « […] *en présence d'un doute diagnostique, les articles 32 et 33 du CDOM faisaient devoir au praticien de recourir à l'aide de tiers compétents ou de concours appropriés* […] » (Cour de cassation, 1° Ch. Civ., 27 novembre 2008).

L'incidence de l'échographie prénatale, en termes de responsabilité médicale, est à l'évidence l'objet d'une croissance exponentielle, pour ne pas dire explosive [10, 13]. Celle-ci se porte, actuellement, sur le défaut d'information qui semble imposer une réflexion sur deux points :

- une meilleure information des patientes (et de l'ensemble de la population) sur les possibilités exactes de l'échographie de dépistage prénatal et ses conséquences éventuelles sur le suivi des grossesses. Nisand [14] avait depuis longtemps proposé, dans le cadre des exigences émergentes en termes d'information, un document « *de consentement éclairé à remettre aux patientes avant le premier examen échographique* » ;
- une information adaptée et précise sur les résultats, les insuffisances éventuelles et les doutes, la nécessité du recours occasionnel à un échographiste référent, ainsi que les explorations complémentaires qui pourraient en découler (et leurs conséquences éventuelles).

De ce constat a découlé la rédaction par le Collège national des gynécologues obstétriciens français d'un document d'aide à l'information orale (annexe 1), ainsi que de documents d'information préconisés par le CNTE (annexe 2) [4].

Évolution des risques médicolégaux de l'échographie prénatale

Si l'échographie prénatale était déjà un domaine très fourni de la responsabilité médicale en obstétrique depuis sa diffusion dans le dernier quart de siècle, les difficultés se sont exacerbées ces 10 dernières années.

Cette rapide progression des risques en responsabilité médicale dans ce domaine est tout d'abord due au cumul : d'une augmentation du nombre de dossiers concernés ; du principe d'indemnisation d'un nouveau-né pour le fait d'être né handicapé retenu par la Cour de cassation depuis novembre 2000, à l'occasion de plusieurs prises de position dans la « foulée » de l'arrêt Perruche ; de la plus fréquente précocité du diagnostic échographique d'anomalies, souvent embryonnaires, qui aboutit à la possibilité accrue d'évoquer une perte de chance d'effectuer une

ANNEXE 44.1

Information des patientes (document proposé par le CNGOF)

ÉCHOGRAPHIE PENDANT LA GROSSESSE

Rédaction : août-septembre 1999

MADAME :

Au cours de la grossesse, 3 échographies de votre enfant vous seront proposées : au premier, au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse. L'échographie permet d'obtenir certaines informations qu'aucun autre examen ne peut fournir, par exemple : l'âge exact de la grossesse, le nombre de fœtus, la croissance, la qualité des échanges entre la mère et le fœtus (par le Doppler) et la morphologie de l'enfant. Ces examens ne sont pas obligatoires et il vous est possible de signaler au médecin que vous ne souhaitez pas que soit effectuée sur votre enfant une recherche de malformation.

QU'EST-CE QU'UNE ÉCHOGRAPHIE ?

L'échographie permet d'obtenir des images grâce à des ultrasons émis par une sonde et renvoyés par le fœtus. Ces signaux sont transformés par la machine en images visualisées pendant l'examen sur un écran. Des photos peuvent être prises au cours de l'examen mais la meilleure analyse des images se fait « en temps réel » au cours même de l'échographie et non après.

Le Doppler permet de mesurer la vitesse du flux sanguin dans certains vaisseaux du fœtus ou du placenta. Cet examen permet d'évaluer les échanges materno-fœtaux et le bien-être de l'enfant.

L'échographie permet de mettre en évidence certaines malformations éventuelles du fœtus. Malgré les améliorations techniques, l'échographie n'est pas parfaite et il peut se produire qu'une anomalie pourtant bien présente ne soit pas détectée par l'examen. À l'inverse, certains aspects observés à l'échographie peuvent faire évoquer à tort une malformation du fœtus. Si un doute survenait au cours de l'examen, d'autres examens complémentaires (comme une amniocentèse ou des prélèvements de sang par exemple) et des examens de contrôle vous seraient proposés selon la situation. Dans ce cas, l'échographie peut être une source d'anxiété pour les futurs parents.

EN PRATIQUE, COMMENT SE PASSE UNE ÉCHOGRAPHIE ?

En pratique, l'examen est réalisé par un médecin ou par une sage-femme. Il est totalement indolore et ne présente pas de risque connu pour la mère ou pour l'enfant. Une sonde est posée sur l'abdomen après application d'un gel pour faciliter l'émission et la réception des ultrasons.

Dans certaines situations, l'utilisation d'une sonde fine introduite dans le vagin permet de mieux visualiser certaines parties du fœtus ou de ses annexes (placenta, membranes, liquide amniotique).

Il n'est pas nécessaire de venir à jeun. Lors de la première échographie et dans certains cas pour les suivantes, il peut être demandé d'avoir la vessie pleine au moment de l'examen.

Modèle déposé. Ne peut être modifié sans l'accord du CNGOF.

ANNEXE 44.2

Information des patientes (document court proposé par le CNTE [4] – à noter qu'il est aussi proposé une version longue de ce document d'information en annexe du rapport)

Madame, Monsieur,

Les examens échographiques faits au cours de la grossesse, habituellement au nombre de trois, sont utiles pour confirmer l'âge du fœtus et la date présumée de l'accouchement, la vitalité et le bien-être du fœtus, rechercher certaines anomalies et s'assurer de la position du placenta.

Ces examens sont en partie remboursés par la Sécurité sociale, mais facultatifs. Vous pouvez signaler à votre médecin que vous ne souhaitez pas que soit effectuée une recherche de malformation.

Dans les conditions habituelles de l'examen médical, qui peut avoir une durée variable, aucun effet nocif des ultrasons n'a été découvert à ce jour mais la prudence conduit à ne faire d'échographies que pour des raisons médicales, en limitant la fréquence et la durée des examens à ce qui est nécessaire au diagnostic.

L'échographie n'est pas infaillible. Elle ne permet de détecter que deux tiers environ des anomalies importantes susceptibles de modifier le suivi de la grossesse et la prise en charge ultérieure de l'enfant.

Il peut arriver que l'échographiste n'ait pas vu certaines parties de l'enfant ou qu'il ait un doute sur la présence d'une malformation. Il vous en informera et vous proposera alors de revenir pour des examens complémentaires ou de consulter un autre échographiste spécialisé dans un domaine particulier.

N'hésitez pas à interroger votre médecin ou votre sage-femme pour en savoir plus sur les possibilités et les limites de l'échographie. Lisez attentivement le dépliant d'information.

simple interruption volontaire de grossesse dans les délais légaux de la 14e semaine d'aménorrhée.

L'augmentation du nombre de dossiers concernés peut être appréhendée au travers de la lecture des rapports annuels du conseil médical du Groupe des assurances mutuelles médicales (GAMM). Celle-ci permet de constater que le nombre de dossiers pour « malformation fœtale non diagnostiquée en échographie » est passé de 3,45 %

des déclarations de ce groupe d'assurances dans le cadre de l'activité obstétricale (2/58 dossiers) en 1995, à 18 % (19/106 dossiers) pour l'année 2003, auxquels 12 dossiers déclarés par des radiologues doivent être ajoutés (soit 11 % de leurs déclarations), et 28 % (13/46 dossiers) pour l'année 2009, avec une part stable pour les radiologues. De même, alors que dans le bilan effectué par Nisand dans les années 1980 la part des plaintes déposées contre les échographistes obstétricaux du fait de « faux négatifs » de l'échographie était d'une sur trois [15], elle est actuellement de près de 90 %. À ces constatations s'ajoute le fait que le pourcentage de dossiers de déclaration aux assurances aboutissant à des plaintes et assignations judiciaires est significativement plus élevé dans le domaine de l'échographie prénatale (environ la moitié des dossiers) que ce qu'il est habituellement pour l'ensemble des dossiers, toutes spécialités confondues (environ un quart) [16].

La Cour de cassation avait semblé vouloir confirmer le principe d'indemnisation d'un nouveau-né pour le fait d'être né handicapé depuis novembre 2000, à l'occasion de plusieurs prises de position découlant de l'arrêt Perruche. Les dossiers médicaux dont proviennent ces décisions ainsi que leur appréciation en termes de responsabilité médicale étaient : une demande d'indemnisation pour un enfant né avec des séquelles d'une rubéole congénitale contractée par sa mère dans les premières semaines de grossesse (arrêt Perruche, Cour de cassation, Assemblée plénière, 17 novembre 2000), mais aussi, entre autres, trois dossiers concernant l'absence de dépistage de malformations fœtales par échographie au cours de la grossesse (volumineux spina bifida avec hydrocéphalie, paraplégie et incontinences sphinctériennes dans un cas, et malformations d'un ou des membres supérieurs pour les deux autres dossiers), aboutissant à un arrêt à l'issue duquel il ressortait clairement que si les malformations fœtales avaient été diagnostiquées avant la date butoir de l'interruption volontaire de grossesse, il aurait pu y avoir une indemnisation de l'enfant du fait du préjudice découlant de son handicap (Cour de cassation, Assemblée plénière du 13 juillet 2001, puis de nouveau en novembre 2001). Les débats engagés autour de ces décisions, ainsi que leur forte médiatisation, ont abouti fin 2001 à de nombreuses réactions, parmi lesquelles celle des échographistes, obstétriciens et professionnels impliqués dans la surveillance prénatale, mettant en exergue les difficultés ressenties dans la poursuite de cette activité telle qu'elle était réalisée, et celle des assureurs aboutissant à l'augmentation drastique des primes d'assurance médicale pour tous les praticiens effectuant des actes échographiques au cours de la grossesse. Devant cette situation, beaucoup se sont posé la question de l'arrêt de leur activité, dans un trouble quasi conflictuel qui a abouti à l'ouverture dans l'urgence d'un débat législatif de fond sur le handicap et ses modalités de prise en charge par la société, au sein de l'énorme projet de loi sur « les droits des malades » alors sur le point d'être finalisé [17]. L'ensemble de ces débats contradictoires étant sous-tendu par le débat de fond sur l'insuffisance de prise en charge du handicap par la solidarité nationale.

Cette évolution a conduit à la rédaction d'un article spécifique dans la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (n° 2002-303 du 4 mars 2002), l'article 1, retranscrit en détail dans la partie législative de ce chapitre (voir plus haut). Rédigé dans l'urgence, il est l'aboutissement de réflexions indiscutablement controversées. Sans totalement revenir à l'état initial, ni contrecarrer l'arrêt Perruche, ce texte aurait, aux yeux des praticiens engagés dans le diagnostic prénatal sous toutes ses formes, l'avantage de rappeler le principe selon lequel la naissance n'est pas un préjudice indemnisable, d'affirmer une meilleure reconnaissance sociale des personnes handicapées et la nécessité de leur prise en charge par la solidarité nationale, d'exiger une causalité directe pour engager la responsabilité du médecin en cas de « faute caractérisée » (sans ignorer toute la difficulté de définition de ce qu'est une « faute caractérisée », sujet qui fait d'ailleurs l'objet de controverses juridiques), et de distinguer l'indemnisation du préjudice directement dû à une faute médicale de celle des aléas de la vie et de la nature. Parmi l'abondante littérature commentant l'abord législatif de la jurisprudence, il est une tentative de synthèse assez complète même si certains points peuvent faire l'objet de controverses, et qui résume l'adoption de cette législation comme celle d'un « *dispositif qui consiste à individualiser la responsabilité et à socialiser la réparation, le tout afin de concilier vulnérabilité du praticien et vulnérabilité de la victime* » [18].

L'analyse des données jurisprudentielles sur l'indemnisation des handicaps congénitaux non décelés avant la naissance sous l'éclairage de l'article 1 montrait dans une récente analyse que le débat est loin d'être clos et qu'il porte principalement : d'une part, sur l'interrogation persistante à propos de la notion de « faute caractérisée », qui s'avèrerait être « *une attitude non conforme aux règles de l'art,* […] *certaine et non contestable* [!], *dépassant la simple négligence, ayant un certain niveau d'intensité et d'évidence, et bien sûr* […] *qu'il y ait un lien de causalité avec le dommage* » ; d'autre part, sur la limitation du préjudice indemnisable des parents imputable à la faute médicale, qui est restreint « *au seul préjudice des parents, à l'exclusion des charges découlant du handicap de l'enfant* », cette dernière relevant de la solidarité nationale [11]. Ainsi, plusieurs décisions apportent un éclairage, non définitif, sur la notion de faute caractérisée. Citons pour exemple un arrêt concernant la naissance d'un enfant présentant un handicap grave lié à une agénésie isolée du corps calleux, pour laquelle l'expertise avait souligné qu' « *une telle malformation, surtout isolée, était très difficilement décelable à l'échographie, et que la surveillance avait été particulièrement attentive et régulière* », qui a considéré qu'étant donné les moyens de surveillance mis en œuvre, l'absence de détection de la malformation n'était pas constitutive d'une faute caractérisée.

Émoi actuel concernant les risques médicolégaux de l'échographie prénatale

Depuis cette analyse, toute récente soit-elle, ce domaine de la jurisprudence en responsabilité médicale « dispose »

d'un éclairage encore nouveau qui aboutit à un malaise grandissant [12]. Celui-ci découle :

- d'une part, du délai pour la publication des décrets d'application de la loi 2005-102 du 11 février 2005 qui doivent permettre d'apporter les modifications nécessaires pour « l'égalité des droits des personnes handicapés » et dont l'objectif est l'amélioration de leur prise en charge par la société, mais qui n'entrera cependant en vigueur qu'après publication de ces décrets, laissant de ce fait d'importantes incertitudes sur l'équilibre prévisible de l'option choisie ;
- d'autre part, des conséquences des arrêts « Draon c. France » et « Maurice c. France » prononcés par la Cour européenne des droits de l'Homme le 6 octobre 2005 qui vont à l'encontre des décisions jurisprudentielles nationales (tribunal administratif de Paris, les 25 novembre 2002 et 2 septembre 2003) concernant des affaires pour lesquelles les plaintes ont été introduites avant le 7 mars 2002, date de parution au Journal Officiel de l'article 1 de la loi du 4 mars 2002. Si l'on résume la décision commune aux deux affaires, une provision définie comme « d'un montant substantiel » avait été allouée en première instance, antérieurement à la loi du 4 mars 2002, aux plaignants pour les « charges particulières » découlant du handicap de leurs enfants. Ces plaignants détenaient donc une créance avant l'entrée en vigueur de l'article 1, ce qui a fait conclure aux magistrats de la Cour européenne que l'article de loi concerné a entraîné « *une ingérence dans l'exercice des droits de créance en réparation que les requérants pouvaient faire valoir en vertu du droit alors en vigueur, et donc au respect de leurs biens* ». La cour a mis en balance ce qu'elle a considéré comme une atteinte patrimoniale avec « *le caractère très limité de la compensation actuelle ainsi que l'incertitude quant à la date d'entrée en vigueur de la loi et aux montants pouvant être versés* ». Elle a donc considéré que l'article 1 de la loi du 4 mars 2002, qui dit que « […] *les parents peuvent demander une indemnité au titre de leur seul préjudice. Ce préjudice ne saurait inclure les charges particulières découlant, tout au long de la vie de l'enfant, de ce handicap. La compensation de ce handicap relève de la solidarité nationale* », a appliqué un nouveau régime de responsabilité à des instances en cours, mettant un terme à la jurisprudence qui leur était applicable à la date de l'entrée en vigueur de cette loi, soit le 7 mars 2002, date de publication au Journal Officiel ;
- enfin, de la répercussion donnée aux arrêts de la Cour européenne par la Cour de cassation dans ses récents arrêts du 24 janvier 2006, qui aboutit à une remise en question de l'article 1 de la loi du 4 mars 2002, tout au moins pour son application aux plaintes antérieures à la publication de cette loi. Ces décisions confrontées au nombre de dossiers potentiellement concernés conduisent à la possible indemnisation du handicap de l'enfant à hauteur d'une moyenne de 3 millions d'euros pour quelques dizaines (ou centaines !) de dossiers, ce que les assurances professionnelles ne pourront pas indemniser dans le cadre de l'assurance professionnelle médicale.

La conjonction de ces événements constitue une situation critique, qui peut aboutir à de réelles difficultés dans la pratique quotidienne, non seulement de l'échographie obstétricale, mais de l'ensemble du diagnostic prénatal, voire de l'activité de médecine périnatale, dont l'assurance deviendrait inenvisageable. S'il est indéniable que nous progressons vers une diminution notable des handicaps sévères au fil d'une évolution multifactorielle incluant la diminution de la consanguinité et le déroulement des grossesses dans un environnement qui se veut sécuritaire (repérage des facteurs de risque personnels et familiaux ; diffusion de messages préventifs sur le plan alimentaire, médicamenteux et de la consommation de toxiques ; diffusion des méthodes de dépistage actuellement disponibles et proposées, à savoir l'échographie fœtale et le dosage des marqueurs sanguins, même si elles sont imparfaites et perfectibles ; suivi prénatal régulier ; amélioration notable de la surveillance en salle d'accouchement), que des progrès sont encore réalisables et qu'il persiste encore quelques handicaps non dépistés du fait de pratiques non optimales, voire fautives, le handicap reste souvent inhérent à la conception. Ne faisons pas l'erreur de considérer que ce type de handicap revient à l'homme. Ce n'est qu'un événement naturel que l'on essaie d'accompagner et d'atténuer.

De plus, la prise en charge du préjudice des parents, dont la légitimité est reconnue par toutes les parties lorsque le dossier est fautif, est l'objet d'une évolution notable au fil de l'actualité jurisprudentielle. Au-delà de la progression du montant de l'indemnisation, on constate des tentatives d'élargissement du « domaine » indemnisé, avec un élargissement de l'indemnisation à la fratrie lors de la naissance d'un enfant trisomique (frères et sœurs, « conséquences » sur le couple, etc.). C'est ainsi qu'ont été indemnisés deux enfants de leur préjudice constitué par la perte de chance de ne pas subir les dommages consécutifs à la naissance dans leur foyer d'un enfant porteur d'une trisomie 21 (tribunal de grande instance de Reims, 19 juillet 2005). Dans une autre affaire très similaire en appel, cette position n'a pas été contestée, même si elle n'a pas été applicable en l'espèce pour de seuls motifs de procédure (cour d'appel de Reims, 1° Ch. Civ., 30 octobre 2006).

État de la jurisprudence en rapport avec le diagnostic prénatal (hors échographie)

Activité de conseil génétique

La consultation de conseil génétique peut être motivée par des antécédents, s'imposer devant des constatations faites en cours de dépistage, ou encadrer les prélèvements sanguins ou ovulaires pour lesquels elle est maintenant réglementée de façon très précise, dans le cadre d'établissements ou laboratoires agrémentés.

Dans ce court paragraphe, nous ne ferons qu'insister sur toute la difficulté et les risques de ces consultations

recommandées, qui se multiplient puisque, entre autres, elles doivent être réalisées «*avant toute analyse de cytogénétique ou de biologie destinées à établir un diagnostic prénatal*» (article R. 162-16-7, au sein du décret n° 95–559 du 6 mai 1995). Il n'est pas exigé, et d'ailleurs matériellement impossible, que l'ensemble de cette activité de consultation soit réalisé par des spécialistes en génétique ; et même cela n'est-il pas forcément utile ? Mais toute la difficulté est alors d'assurer une enquête familiale la plus exhaustive possible, à l'aide de questions orientées et judicieuses. Cette problématique est l'objet de réflexions sur les outils indispensables pour répondre à de telles exigences sans être spécialisé [19].

Une jurisprudence marquante, largement commentée, est assez éclairante sur les difficultés de la consultation de conseil génétique, ainsi que ses conséquences en termes de responsabilité médicale. Un couple prend un avis de conseil génétique car le mari est porteur d'un déficit des membres inférieurs associé à un syndrome pyramidal et à une comitialité, l'association symptomatique ayant, semble-t-il, fait évoquer une maladie de Little. Le médecin consulté donne, sur la base de ce diagnostic (qu'il n'a pas remis en question), un avis favorable aux parents, puisque la maladie concernée exclut un risque de transmission génétique du handicap. Les parents décident d'avoir un enfant 5 ans plus tard. Malheureusement, celui-ci naît atteint d'un handicap similaire à celui de son père. Une expertise montre finalement que ce dernier présente en fait la maladie hérédo-dégénérative de Strümpell-Lorrain. Les époux demandent réparation de leur préjudice et de celui de leur enfant, faisant valoir que le spécialiste consulté n'a pas tenu compte de l'existence d'un trouble neurologique chez un frère utérin de l'époux, antécédent qui aurait pu permettre à un spécialiste de remettre en question le diagnostic initialement retenu. C'est donc la négligence dans son devoir d'information «bien documentée» qui est évoquée. La Cour de cassation (1re chambre civile, le 26 mars 1996) confirme l'arrêt de la cour d'appel qui retenait «*qu'en donnant un conseil qui n'avertissait pas les époux d'un risque de réapparition dans leur descendance des troubles dont l'époux est atteint*», le médecin a commis une faute «*en relation directe avec la conception d'un enfant atteint d'une maladie héréditaire*». La faute retenue est assez classique en termes juridique, puisqu'elle consiste en un manque de diligence et d'attention, le médecin n'ayant pas, *a priori*, interrogé l'époux sur l'existence de troubles apparentés dans sa famille. Le non-respect de l'obligation de moyens découle du fait que ce type de question est classique à l'occasion d'une consultation de conseil génétique. Elle a ainsi retenu comme fautif le fait d'avoir donné à un couple, lors d'une consultation de génétique, un conseil favorable, excluant pour ce couple le risque de réapparition dans sa descendance des troubles dont le mari était atteint, et le principe que cette faute est en relation directe avec le désir de conception d'un enfant et la naissance de l'enfant atteint de la maladie de son père. C'est donc la reconnaissance de la réparation du préjudice des parents constitué par la naissance d'un enfant handicapé.

Cette jurisprudence, comme d'autres récemment élaborées dans des contextes proches, est innovante parce qu'elle considère comme acquis le fait que les parents n'auraient formellement pas envisagé de grossesse en cas de connaissance d'un risque pour leur enfant… ; et il conviendra de s'assurer de la constance et de l'homogénéité des décisions dans l'avenir. De plus, le débat jurisprudentiel actuel très évolutif sur l'échographie prénatale pourrait s'élargir à la période préconceptionnelle, avec le conseil génétique régulièrement pratiqué, certes par les généticiens, mais aussi quotidiennement par nombre d'obstétriciens, en attendant que s'y joignent les conseillers en génétique. Ainsi, l'arrêt de la cour administrative d'appel de Paris du 24 juin 2003, s'il n'est pas une première puisque ce domaine avait déjà fait l'objet d'orientation similaire en 1996 comme décrit ci-dessus, souligne que les conséquences du conseil génétique préconceptionnel ne sont en rien éclairées par l'article 1 de la loi du 4 mars 2002.

Ces consultations, aux conséquences potentiellement lourdes, et qui se multiplient avec le développement récent d'une médecine prédictive s'élargissant à la grande majorité des femmes enceintes dans le cadre du diagnostic prénatal, peuvent donc avoir une forte incidence en termes de responsabilité médicale.

Incidences du dépistage prénatal de la trisomie 21 par dosage de marqueurs plasmatiques

Avant même que l'évaluation de cette méthode de dépistage ne soit terminée, diverses plaintes sont survenues et certaines jurisprudences ont abouti. Elles concernaient certes l'utilisation de méthodes inadaptées dans ce contexte, mais surtout l'absence d'information correcte sur la méthode et les compléments d'exploration qu'elle impose en cas de taux anormal, voire l'absence de récupération des résultats.

Citons, pour exemple, un arrêt de la cour d'appel de Versailles du 10 juin 1993 découlant de la plainte d'une patiente qui, ayant subi un dosage de marqueur plasmatique pour dépistage de la trisomie 21 à la 17e semaine d'aménorrhée, avait un taux élevé qui n'a pas fait procéder à une amniocentèse, aboutissant à la naissance d'un enfant porteur d'une trisomie 21. Il a été retenu que «*l'obstétricien devait s'enquérir des résultats de l'examen prescrit, que le médecin biologiste ne pouvait se dispenser de toute information vis-à-vis du patient, privant du fait de leur ignorance les parents du risque qu'ils avaient de mettre au monde un enfant trisomique* […]».

Depuis cette condamnation, entre autres pour défaut d'information, certains points encadrant la réalisation d'analyses de cytogénétique ou de biologie destinées à établir un diagnostic prénatal ont été précisés. Il convient ainsi d'avoir effectué préalablement à la réalisation de ces explorations, une consultation dont le but est : «d'évaluer le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, compte tenu des antécédents familiaux ou des constatations médicales effectuées au cours de la grossesse ; d'informer la femme enceinte

sur les caractéristiques de cette maladie, les moyens de la détecter, les possibilités thérapeutiques (et/ou de prise en charge, si l'on veut répondre pleinement au devoir de conseil inclus dans l'article 35 du nouveau Code de déontologie médicale) et sur les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse ; d'informer la patiente sur les risques inhérents aux prélèvements, sur leurs contraintes et leurs éventuelles conséquences. »

Pour le spécialiste, une attitude prudente semble donc passer par :

- l'information de la patiente sur l'existence de cette méthode de dépistage. Elle semble préférable dans le respect de l'activité « de conseil » évoquée dans l'article 35 du nouveau Code de déontologie, de l'obligation de moyens prenant en compte les explorations actuellement diffusées, et du devoir d'information « renforcée » découlant de l'évolution jurisprudentielle actuelle. Rappelons que le rapport Mattéi avait à l'époque recommandé la prise en charge du dépistage de la trisomie 21 en fonction d'une détermination aussi précise que possible du risque, y compris par les marqueurs. Insistons enfin sur le fait que cette information ne préjuge en rien de la décision des couples tant en termes de réalisation de l'examen, que de décision au vu des résultats, mais qu'elle répond aux exigences jurisprudentielles édictées ces dernières années, et qui insistent sur l'obligation de renseignement à l'égard des patientes (examens « adéquats » prescrits et information sur les risques de handicap néonatal découlant d'anomalies dépistées). Si le couple exprime son souhait de ne pas réaliser cet examen après avoir reçu l'information et souvent un délai de réflexion, il en restera de toute façon une trace, maintenant réglementée et incontournable : le modèle de consentement, paraphé par la patiente quelle que soit sa décision ;
- la prescription de cette méthode de façon réfléchie et encadrée par un interrogatoire afin de :
  - tenir compte d'antécédents familiaux ou personnels qui peuvent faire proposer d'emblée d'autres abords amenant un diagnostic formel (amniocentèse) du fait d'un plus haut risque. Tout le problème est alors, pour le médecin prescripteur, d'avoir un mode d'évaluation des antécédents réellement adapté et fiable [19]. Au moindre doute, demander une consultation spécialisée de conseil génétique,
  - bien connaître la grossesse actuelle : datation précise, nombre d'embryons, tabac ; tous renseignements rentrant en compte tant dans la prescription que l'interprétation des résultats par le laboratoire ;
- l'attestation signée du médecin prescripteur qu'il a fourni les informations nécessaires, jointe à la prescription ;
- l'information de la patiente sur les risques (environ 1 % de fausses couches après amniocentèse), contraintes et éventuelles conséquences des prélèvements ; qui doit être délivrée oralement, à laquelle peut éventuellement s'ajouter la remise d'une fiche de rappel des principaux points d'information (une élaboration concertée par les instances professionnelles semble préférable). Des modèles de consentement de la femme enceinte sont présentés en annexe (annexe 3).

ANNEXE 3

Modèles de consentement pour le dépistage prénatal de la trisomie 21 par dosage de marqueurs plasmatiques

Formulaire d'information, de demande et de consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels [en référence à l'article R. 2131-1 (6°) du Code de la santé publique]

Je soussignée .....

atteste avoir reçu du docteur :

.....

au cours d'une consultation médicale :

1) des informations sur le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, notamment la trisomie 21 ;

2) Des informations sur l'analyse des marqueurs sériques maternels qui m'a été proposée :

- un calcul de risque est effectué ; il prend notamment en compte les résultats de l'échographie prénatale du premier trimestre, lorsque ces résultats sont disponibles et que les mesures échographiques sont estimées fiables ;
- le résultat est exprimé en risque pour l'enfant à naître d'être atteint de la maladie. Ce risque ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic de cette maladie ;
- le résultat du calcul de risque me sera rendu et expliqué par le médecin prescripteur ou un autre praticien ayant l'expérience du dépistage prénatal, notamment de la trisomie 21 ;
- si le risque est faible, il n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint de l'affection ;
- si le risque est élevé, un prélèvement (de liquide amniotique, de villosités choriales ou de sang fœtal) me sera proposé. Seul le résultat du caryotype fœtal permettra de confirmer ou non l'existence de l'affection. Les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement me seront expliqués.

Je consens au prélèvement de sang ainsi qu'au dosage des marqueurs sériques. Le dosage des marqueurs sériques sera effectué dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale autorisé à les pratiquer.

L'original du présent document est conservé dans mon dossier médical. Une copie de ce document m'est remise ainsi qu'au praticien devant effectuer les analyses. L'établissement public de santé ou le laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel exerce le praticien ayant effectué les analyses conserve ce document dans les mêmes conditions que le compte rendu de l'analyse.

Fait à :

Le :

Signature du praticien :

Signature de l'intéressée :

L'implication pour défaut d'information d'une patiente sur ses résultats et les conséquences qui en découlent pour la prise en charge de la grossesse restent toujours un motif possible de plainte (Cour de cassation, assemblée plénière, 28 novembre 2001), mais le débat sur l'appréciation du préjudice a bénéficié de l'éclairage apporté par l'article 1 de la loi du 4 mars 2002.

Prélèvements *in utero* : risques et conséquences

Les jurisprudences concernant les explorations menées sur les prélèvements *in utero* ont déjà été l'objet de plusieurs plaintes pour faux négatifs d'examens du caryotype. L'une des décisions de Cour suprême sur le sujet (Conseil d'État du 14 février 1997) met en exergue la nécessité d'informer le couple (et de ce fait de re-prévoir un prélèvement) si « *les conditions dans lesquelles il avait été conduit pouvaient être affectées d'une marge d'erreur inhabituelle* […] *conduisant faussement les parents à la certitude que l'enfant conçu n'était pas porteur d'une trisomie* […] ». Bon nombre de ces décisions penchent en faveur d'une obligation de résultat pour ces explorations.

Quant aux actes techniques de prélèvement, ils sont en eux-mêmes pourvoyeurs de moins de dossiers en responsabilité depuis l'avènement de l'échoguidage, mais sont encore l'objet de quelques plaintes et déclarations pour des complications infectieuses aux conséquences parfois graves, qui n'ont, hormis les cas de contamination nosocomiale avérés, abouti à aucune jurisprudence notable. Toute la prévention réside bien sûr dans l'entraînement de l'opérateur, la qualité de l'échoguidage, ainsi que les conditions techniques et d'asepsie qui encadrent le geste, mais aussi l'apport effectif d'une information honnête préalablement au prélèvement.

Interruption volontaire de grossesse « à but thérapeutique » ou interruption médicale de grossesse

Les termes de la loi Veil-Pelletier définissaient un cadre délibérément peu « directif » en accord avec l'état des connaissances de l'époque (1979), laissant un important degré d'interprétation médicale. Les modalités pratiques de l' « interruption médicale de grossesse » ont été depuis précisées, entre autres, par l'article 13 de la loi 94–654 du 29 juillet 1994, qui précise que : « *En outre, si l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'un de ces deux médecins doit exercer son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire.* »

Dans un but préventif et afin de ne pas prendre le risque d'une interruption de grossesse rétrospectivement regrettée ou considérée comme « imposée », surtout en cas de complications en découlant, il convient d'insister sur :

- la nécessité de suivre les démarches réglementaires pour l'évaluation du dossier (commission DAN) et la prise en compte des éléments de suspicion (décret n° 97-578 du 28 mai 1997 relatif aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal) ;
- l'indispensable information du couple sur les risques propres aux techniques utilisées pour obtenir l'interruption de la grossesse, ainsi que sur les alternatives possibles si la nécessité s'en fait sentir.

Enfin, un débat judiciaire mené autour de l'interruption involontaire d'une grossesse de déroulement normal jusqu'au moment des faits, qui avait fait l'objet d'une condamnation pour homicide involontaire (cour d'appel de Lyon du 13 mars 1997), bien qu'ayant finalement été cassé (Cour de cassation, chambre criminelle, 30 juin 1999), nous a rappelé, comme d'autres jurisprudences antérieures, la possibilité, plus que théorique, d'implication pour « atteintes volontaires à la vie ou à l'intégrité physique du fœtus » en cas d'interruption rétrospectivement non fondée, n'ayant pas en particulier fait l'objet d'une évaluation complète dans le cadre d'un centre ayant l'agrément tel que défini par la loi [20–22]. Cependant, depuis, à plusieurs reprises, des jurisprudences de Cour suprême ont clairement repoussé la notion d'homicide involontaire pour un fœtus avant sa naissance, en précisant que « *la loi pénale s'oppose à ce que l'incrimination prévue par l'article 221-6 du Code pénal, réprimant l'homicide involontaire d'autrui, soit étendue au cas de l'enfant à naître, dont le régime juridique relève de textes particuliers sur l'embryon ou le fœtus* » (Cour de cassation, chambre criminelle, 30 juin 1999 ; Cour de cassation, assemblée plénière, 29 juin 2001 ; Cour de cassation, chambre criminelle, 25 juin 2002).

Enfin, rappelons l'article L. 2222-4 qui stipule les dispositions pénales en rapport avec l'interruption médicale de grossesse : « *Le fait de procéder à une interruption de grossesse après diagnostic prénatal sans avoir respecté les modalités prévues par la loi est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende.* »

Pour appréhender l'actualité des pratiques nationales dans ce domaine, le lecteur peut se reporter aux recommandations professionnelles de bonnes pratiques [24], ainsi qu'au bilan des CPDPN français sur les interruptions médicales de grossesse récemment publié [23].

Le domaine spécifique du défaut d'information souvent évoqué dans les jurisprudences

On note une convergence des textes, règlements et jurisprudences en faveur de l'engagement de responsabilité pour absence d'information sur les méthodes diagnostiques disponibles :

- le devoir de conseil, additif rentrant dans le cadre du devoir d'information de l'article 35 du nouveau Code

de déontologie (décret n° 95–1 000 du 6 septembre 1995) ;

- la clause de conscience permettant à un médecin de ne pas prendre en charge une interruption qui irait à l'encontre de ses opinions personnelles prévue par la loi du 17 janvier 1975 (article L. 2213-2 du Code de la santé publique) stipule que « *les dispositions (entre autre) de l'article L. 2212-8 sont applicables à l'interruption volontaire de la grossesse pratiquée pour motif médical* ». Elle ne concerne que l'interruption volontaire de grossesse… et son extension à l'ensemble des examens prénataux, pouvant potentiellement mener à l'interruption de grossesse, serait considérée comme « indûment extensive » [24] ;
- la compaction du contenu des articles R. 2131-1 et 2 qui stipulent que les analyses destinées à établir un diagnostic prénatal ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité, à savoir : cytogénétique, y compris cytogénétique moléculaire ; génétique moléculaire ; diagnostic de maladies infectieuses ; hématologie ; immunologie ; biochimie, y compris marqueurs sériques maternels (incluant aussi les analyses de biologie moléculaire pour maladies infectieuses, hématologie, et immunologie) doivent être précédées d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée, permettant :

  «1. *D'évaluer le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, compte tenu des antécédents familiaux ou des constatations médicales effectuées au cours de la grossesse ;*
  2. *D'informer la femme enceinte sur les caractéristiques de cette maladie, les moyens de la détecter, les possibilités thérapeutiques et sur les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse ainsi que sur leurs éventuelles conséquences ;*
  3. *D'informer la femme enceinte sur les risques inhérents aux prélèvements, sur leurs contraintes et leurs éventuelles conséquences.*

  Le médecin consulté fournit à la femme enceinte les informations mentionnées ci-dessus.

  Il établit une attestation, cosignée par la femme enceinte, certifiant que ces informations lui ont été fournies et en conserve l'original.

  Lorsque la femme enceinte consent à la réalisation des analyses, son consentement est recueilli sur un formulaire conforme à un modèle fixé par arrêté du ministre chargé de la Santé, pris après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine. Le médecin en conserve l'original.

  Une copie de l'attestation et une copie du formulaire de consentement sont remises à la femme enceinte et au praticien qui effectue les analyses.

  Ces documents doivent être conservés par l'établissement public de santé ou le laboratoire d'analyses de biologie médicale dans les mêmes conditions que le compte rendu d'analyses. »

Ces textes réglementaires vont dans le même sens que les jurisprudences concernant l'absence de prescription ou d'information sur l'opportunité d'effectuer un examen de dépistage prénatal nécessaire (Cour de cassation du 16 juillet 1991), l'absence d'information sur la nécessité de pratiquer une amniocentèse (cour d'appel de Versailles du 10 juillet 1993, Cour de cassation du 28 novembre 2001), ou de nombreuses décisions retenant comme fautif le défaut de prescription d'un nouveau contrôle échographique devant une suspicion de malformation.

On relève par ailleurs des décisions sur le défaut d'information adaptée sur les résultats d'explorations prénatales (marqueurs sanguins, échographies) développées précédemment dans ce texte, et qui mettent en exergue la nécessité, principalement pour le prescripteur, de commenter et expliquer les résultats, les éventuelles conséquences qui en découlent ou la nécessité d'autres explorations.

Sans aller jusqu'à présumer que l'information du patient, ou plutôt son défaut d'information, soit un moyen actuellement privilégié d'implication en responsabilité médicale… surtout en l'absence de critiques objectives sur les soins dispensés ou devant un aléa, il faut remarquer une inflation de ce motif.

Enfin pour ce qui est, par exemple, de la nature et/ou fréquence des risques et complications dont il faut informer les patientes, ou des moyens de preuve de l'information apportée, on a vu une multitude de jurisprudences ayant abouti à l'aube de la publication de la loi du 4 mars 2002 à certaines situations extrêmes, peu compatibles avec la pratique quotidienne de la médecine. Dans ces domaines, le renversement de la charge de la preuve de l'information incombe dorénavant aux professionnels (Arrêt Hédreul, Cour de cassation, 1° Ch. Civ., 25 février 1997). Si les recommandations faites sur l'information des patients par l'ANAES en 2000 étaient particulièrement bienvenues, il est remarquable de constater que leur contenu a été validé par la loi du 4 mars 2002, qui stipule que *« des recommandations de bonnes pratiques sur la délivrance de l'information sont établies par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et homologuées par arrêté du ministre chargé de la Santé »*, mise en valeur unique pour de telles recommandations professionnelles. Dans le même sens que ces recommandations, les articles de cette loi concernant *« l'information des usagers du système de santé et l'expression de leur volonté »* apportaient une nette pondération à certaines positions jurisprudentielles qui avaient vu le jour depuis 1997 : *« […] cette information porte sur… les risques fréquents ou graves normalement prévisibles […] » ;* la preuve de l'information délivrée au patient par le professionnel « […] peut être apportée par tout moyen […] », entre autres.

Depuis, si la prévalence des plaintes visant le défaut d'information ne semble pas avoir diminué, nombre de jurisprudences se sont appuyées sur ces données législatives, en particulier pour : les risques exceptionnels ; la confirmation que le mode de preuve peut être apporté par tous moyens (Cour de cassation, 1° Ch. Civ., 4 janvier 2005), sauf bien sûr lorsqu'un document éventuellement avec signature est imposé réglementairement ; entre autres. Ce constat inciterait donc à penser que la

loi du 4 mars 2002 s'est révélée plutôt bénéfique dans ce domaine de l'information et du consentement du patient.

Des modèles d'information et de consentement de la femme enceinte sont en annexes (annexes 1 à 3).

Conclusion

La révision des lois bioéthiques, la création et le fonctionnement effectif de l'Agence de la biomédecine, et l'évolution de la jurisprudence sont maintenant mieux appréhendés sous l'éclairage de ces lois ainsi que de la loi du 4 mars 2002, en particulier celle concernant l'échographie qui est régulièrement évolutive.

Hormis les atermoiements sur la prise en charge du nouveau-né handicapé, non encore clos au moment de la rédaction de ce chapitre, en particulier du fait des incertitudes sur l'équilibre prévisible de l'option choisie à l'issue de l'entrée en vigueur des décrets d'application de la loi 2005-102 du 11 février 2005 qui doit permettre d'apporter les modifications nécessaires à l'amélioration de la prise en charge des personnes handicapées par la société, un domaine jurisprudentiel de prédilection reste le devoir d'information des patientes qui concerne des domaines aussi variés que : les possibilités de dépistage dont elles disposent (mise à disposition de moyens reconnus comme évalués !) ; les limites et risques des différentes méthodes ; l'interprétation des résultats et les prescriptions éventuelles qui en découlent ; afin de pouvoir les conseiller en termes adéquats, en l'absence de volonté contraire exprimée, dans le respect d'obligations réglementaires abondantes, qui cependant laissent une grande autonomie à la patiente éclairée par le praticien qu'elle a choisi.

Enfin, il faut redire que le diagnostic prénatal avec ses moyens de dépistage orientés vers le fœtus fait partie d'une démarche active autour de la conception et de la grossesse qui tente de dépister, c'est-à-dire de diminuer, le handicap, ou de mieux l'accueillir, mais sûrement pas de le faire disparaître. N'ayons pas la prétention de penser pouvoir gommer intégralement le handicap, qui est un corollaire inné du développement naturel de tout être vivant. S'impliquer dans le dépistage du handicap, c'est « s'exposer » et prendre ses responsabilités, mais ce n'est pas toutes les assumer. Comment imaginer faire assumer le poids de la prise en charge de l'ensemble des enfants nés handicapés en France par 5 000 obstétriciens, même en y joignant sages-femmes et réanimateurs néonatals ? À l'heure de la rédaction de ce chapitre, la réflexion est toujours ouverte et d'une grande actualité sur les différents moyens qu'aurait la société pour répondre de façon urgente à cette situation. Il est urgent de trouver une solution face au risque réel d'une désaffection pour l'échographie, comme pour l'obstétrique et la périnatalité d'ailleurs qui partagent les mêmes difficultés, ce qui aboutirait à la raréfaction des professionnels actifs qui sont déjà actuellement en nombre insuffisant, et de ce fait à une diminution de la prise en charge de la surveillance des grossesses et des naissances. Gageons que la société et le législateur réagissent vite, à charge pour nous de poursuivre l'amélioration de la qualité de nos pratiques, ce qui est précisément préconisé dans le rapport du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal (CNTE), et devrait être facilité par la mise en forme des démarches d'accréditation et la formation continue obligatoires, toutes deux enfin instaurées.

ANNEXE 4

Partie réglementaire du Code de la santé publique concernant le diagnostic prénatal (DPN) : se référer aux articles suivants.

- Article R 2131-1
- 2131-1-1
- 2131-2
- 2131-3
- 2131-4
- 2131-5,
- 2131-5-1 à 5
- 2131-6
- 2131-7
- 2131-8
- 2131-9

Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal : Missions et autorisation (2131-10, 2131-10-1, 2131-11, 2131-12, 2131-13, 2131-14, 2131-15, 2131-16, 2131-17, 2131-18, 2131-19).
Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal : Fonctionnement (2131-20, 2131-21, 2131-22).
Diagnostic biologique sur un embryon in vitro (2131-22-1, 2131-22-2, 2131-23, 2131-24, 2131-25, 2131-26, 2131-26-1, 2131-26-2, 2131-26-3, 2131-27, 2131-28, 2131-29, 2131-30, 2131-31, 2131-32, 2131-33, 2131-34).

RÉFÉRENCES

[1] Agence de la biomedecine. États des lieux du DPN en France. Paris; 11 février 2008. 68 pages. http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/RapportDPN110208.pdf.

[2] Agence de la biomédecine. Rapports annuels d'activité des CPDPN (centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal) recueil des données Rapports annuels d'activité de DPN (Diagnostic prénatal – laboratoires). http://www.agence-biomedecine.fr/article/150.

[3] Agence de la biomédecine. Recommandations professionnelles de l'Agence de la biomédecine pour le fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), version du 16 février 2009.16 pages. http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Reco %20pro %20fonctionnement %20CPDPN %20V %2016%2002%202009.pdf.

[4] Sureau C, Henrion R. Rapport du comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal. Paris : Ministère de la Santé; avril 2005. 175 pages.

[5] ANAES. L'échographie obstétricale au cours de la grossesse en l'absence de facteur de risque. Recommandations et références médicales. Paris : ANAES; 1998. 80 pages.

[6] Lansac J. Rapport du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal : L'échographie de diagnostic. Paris : Ministère de la Santé; mars 2010. 27 pages.

[7] HAS. Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandations en santé publique. Paris : HAS; 2007. 182 pages.

[8] Agence de la biomédecine. Utilisation des marqueurs sériques maternels au cours de la grossesse pour le calcul du risque de trisomie 21 : propositions de l'Agence de la biomédecine en vue de l'application en pratique courante du dépistage de la trisomie 21 fœtale par le dosage de marqueurs sériques soit au premier trimestre de la grossesse en les combinant avec la mesure de clarté nucale, soit au deuxième trimestre de la grossesse. (version 2 du 12 juin 2008, 8 pages).

[9] ANAES. Conduite à tenir lors de la découverte anténatale d'une ventriculomégalie cérébrale. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : ANAES; 2004. 83 pages.

[10] Boog G, Goujard J, Levi S, et al. Dépistage des malformations fœtales. JEMU 1997; 2 : 122–38.

[11] Rougé-Maillard C, Jousset N, Gaudin A, Penneau M. Loi «anti-Perruche» : suite et… suite. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006; 35 : 163–8.

[12] Pierre F. L'article 1 de la loi du 4 mars 2002 à l'épreuve des assauts du temps et des réponses jurisprudentielles : l'indemnisation de l'enfant né handicapé n'est pas un long fleuve tranquille. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006; 35 : 325–6.

[13] Finel L. La responsabilité du médecin en matière de diagnostic des anomalies fœtales. RD Sanit Soc 1997; 33 : 223–38.

[14] Nisand I. Le consentement éclairé en échographie obstétricale. Gyn Obs 1997; 372 : 19–24.

[15] Nisand I, Maugis EL. L'échographiste obstétrical et le juge. Pour un consensus médical en diagnostic prénatal. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1989; 18 : 23–31.

[16] Pasquet C, Sicot C. Risque et responsabilité en échographie anténatale. Concours Médical 1998; 120 : 318–21.

[17] Ville Y, Charbonneau C. Vers une « interruption volontaire de la médecine fœtale » ? Petites affiches 2002; 28 : 4–5.

[18] Pech T. Retour sur la jurisprudence Perruche. Médecine/Sciences 2002; 18 : 897–904.

[19] Cohn GM, Cimaroli T, Gould M, et al. The usefulness of a prenatal genetic questionnaire in genetic risk assessment. Obstet Gynecol 1996; 88 : 806–10.

[20] Soutoul JH, Body G, Gromb S, Pierre F. L'interruption "dite" thérapeutique de la grossesse sans supports juridiques valables en France. Rev Fr Gynecol Obstet 1991; 86 : 701–8.

[21] Byk C. L'embryon jurisprudentiel. Gaz Pal, n° spécial « Droit de la santé » 24 et 25 octobre 1997; 297–85, 46–52.

[22] Jacquinot C. L'éthique du vivant. Gaz Pal, n° spécial « Droit de la santé » 24 et 25 octobre 1997; 297–8, 44–45.

[23] Dommergues M, Mandelbrot L, Mahieu-Caputo D, et al. ICI Group-Club de médecine fœtale. Termination of pregnancy following prenatal diagnosis in France : how severe are the foetal anomalies? Prenat Diagn 2010; 30 : 531–9.

[24] Byk C. Responsabilité médicale et pratique de l'échographie et du diagnostic prénatal. J Med Leg Droit Med 1997; 1 : 25–31.

CHAPITRE

45

Impact psychologique du diagnostic prénatal

P. Duverger, F. Kotras

Le cadre légal des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) prévoit la présence d'un psychologue ou d'un psychiatre (art. R2131 CSP, décret 2006-44). Il ne s'agit pas simplement d'un artifice ou d'un effet de mode mais sans doute d'une évidence clinique. En effet, au-delà de toute pathologie psychiatrique, les problèmes psychologiques soulevés par le diagnostic prénatal sont très prégnants, directement perceptibles ou masqués, tant pour les femmes et les couples que pour les équipes. Les enjeux sont majeurs, parmi lesquels : la prise de décision d'interruption médicale de grossesse (IMG), les conséquences et effets de l'IMG, à court et long termes. Ces situations n'existaient pas il y a une quarantaine d'années et l'ensemble des protagonistes, parents et professionnels, vivent aujourd'hui des épreuves dont l'importance des enjeux psychiques est devenue évidente.

Le psychiatre exerce son rôle aussi bien auprès des femmes (et des couples) que de l'équipe du CPDPN.

La maternité enfante autant d'ombre que de lumière

La médecine est aujourd'hui capable de toutes sortes d'interventions sur le corps (au moment de la procréation, avant la naissance ou dans les tout premiers temps de la vie) qui ajoutent à la réalité des problèmes inédits. Ceux-ci semblent parfois dépasser les limites de ce qui est représentable. Ainsi, médecins et parents se trouvent parfois pris de vertige face à des questions qui les amènent au-delà de ce qui peut être pensé [1].

Par ailleurs, les services de maternité et de néonatalogie, par leurs investissements, leurs motivations et leurs réussites, confortent les parents dans l'idée que le fœtus ou le nouveau-né est un bien de plus en plus précieux qui pourrait être livré avec « certificat de garantie et service après-vente » [2]. Ces assurances, si elles viennent à défaillir, plongent les parents dans une détresse d'autant plus profonde qu'ils n'y étaient pas préparés. Entre la vitrine céleste de ce temple moderne de la fécondité et la triviale arrière-boutique de ses drames quotidiens (fausses couches, morts fœtales, révélations d'anomalies, grossesses pathologiques, accidents prénataux, séparation néonatale mère/bébé, annonce de handicap, etc.), le contraste est parfois grand. Entre l'utopie scientiste de la totale maîtrise et le fatalisme de la répétition maléfique à travers les générations, l'élan créateur de la maternité et la prévention expriment fidèlement l'alliage humain d'Eros et Thanatos [3].

L'échographie obstétricale

L'échographie obstétricale constitue la première rencontre de la mère et du père avec la réalité du fœtus et avec l'image de leur bébé. Elle joue de ce fait un rôle fondamental dans le processus de parentalisation ; elle en constitue un des moments clés [4]. Entre émerveillement et angoisse, l'échographie constitue un moment attendu et redouté, un temps de rencontre mêlant désir et inquiétude. Et cet examen, en révélant le dedans et le dehors, en estompant la limite entre réel et imaginaire, renforce le sentiment d'inquiétante étrangeté. Son impact psychique chez tous les partenaires en présence est donc majeur et les mouvements psychologiques, conscients et inconscients, ne sont pas sans laisser de traces.

L'échographie participe donc à cette transformation qui permet de passer du fœtus au bébé. Les représentations conscientes se concrétisent et les processus d'idéalisation permettent d'annuler toute émergence de sentiments de haine [5]. Le bébé ne serait qu'objet d'amour ; il ne saurait être autre chose.

Mais cette haine de la mère pour son fœtus ressurgit quand celui-ci présente une malformation, un défaut, même des plus minimes [6, 7] ; elle réapparaît lorsqu'il ne répond pas aux attentes maternelles et paternelles et qu'il cesse d'être un objet sur lequel il est possible de superposer son enfant imaginaire, un être capable de remplir son mandat transgénérationnel [4].

Quant à l'échographiste, autorisé à explorer l'intime, il ne peut être insensible à ce qui se joue sous ses yeux. « L'émotion maternelle se transmet de corps à corps, le contact avec un corps ému touche le vôtre, une main qui vous touche sans plaisir ne provoque pas la même sensation que celle d'une main qui éprouve le plaisir de vous toucher. » (Aulagnier [8])

La découverte de malformations fœtales

Dans ce contexte, la découverte de malformations fœtales fait l'effet d'un véritable traumatisme psychique.

L'annonce de malformations fœtales et l'éventualité d'une IMG, en provoquant un effet de télescopage entre une réalité trop brutale et des fantasmes mortifères, sont autant d'événements source de frayeur intense, d'excitation impossible à intégrer, qui font effraction dans la psyché et entraînent un traumatisme. Le fœtus devient alors dangereux pour la mère qui peut parfois se surprendre à penser que sa seule ressource serait de le détruire.

Et si le diagnostic prénatal suscite effroi et angoisse chez la mère, il est aussi source d'inquiétudes et de sentiments de malaise chez l'échographiste qui en fait le diagnostic et chez tout autre membre de l'équipe de CPDPN qui a rencontré cette mère et ce couple.

Impacts psychologiques du diagnostic prénatal sur la femme, le couple, mais aussi la fratrie, voire les grands-parents

Le psychiatre est interpellé par l'équipe médicale de la maternité (l'échographiste ou l'obstétricien le plus souvent), lors de la découverte de malformations fœtales. Le diagnostic prénatal nous confronte alors à une clinique du traumatisme et à une clinique du deuil.

Clinique du traumatisme

Les effets les plus violents semblent se rencontrer lors de la découverte d'une anomalie morphologique, au cours d'une échographie. La vision prolongée et soucieuse d'une image à l'écran, la modification du ton ou du débit de la voix ou de la concentration de celui qui réalise l'examen et, plus tard, la confirmation de ces premières appréhensions dans la discussion qui suivra l'examen, sont le plus souvent décrites comme l'effraction brutale d'une réalité. Le diagnostic prénatal vient briser le rêve et l'idéalisation inhérents à tout processus de parentalisation, il vient bousculer l'imaginaire et enrayer le désir. Le réel du diagnostic vient asséner une vérité qui fait violence. Les sentiments de l'absurde et du non-sens absolu sont alors envahissants. Ce temps du traumatisme réalise une fracture dans les processus de parentalisation, une rupture dans la filiation et des blessures narcissiques considérables.

On assiste alors régulièrement, passés les premiers moments de sidération, à une tentative de dépassement du désarroi existentiel sous la forme de deux mouvements opposés (mais souvent associés) : celui d'un sentiment d'injustice associé à un vécu de révolte et celui d'une fixation culpabilisée sur des événements ou des conduites responsables du problème, voire une destinée personnelle marquée par l'échec. Les doutes et l'attente anxieuse des résultats complémentaires viennent majorer cette détresse.

Face aux sentiments de haine ressentis (mais rarement exprimés verbalement) et de révolte et face à cet impensable, chacun des protagonistes réagit différemment selon sa propre histoire, ses ressources psychiques, ses représentations personnelles, ses mythes familiaux, ses propres traumatismes anciens, refoulés ou non. Il faut d'ailleurs noter qu'il existe fréquemment un décalage entre le vécu des parents, la compréhension de l'événement, la gravité du diagnostic et ce que pensent transmettre les soignants. Pour les parents, il s'agit d'un réel traumatisme, alors que pour les équipes, ce drame fait partie de leur quotidien ; elles l'ont apprivoisé par leur professionnalisme et la technique [4].

Ainsi, face à ce traumatisme, des mécanismes de défense, inconscients, prennent place chez les parents. Projection, identification, clivage, déni apparaissent au sein des entretiens avec ces parents blessés. À leur rêve d'idéal, succède un monde grave, inquiétant, où il s'agit de prendre des décisions impossibles, de porter des responsabilités pesantes : décision d'IMG, choix de continuer la grossesse…

Clinique du deuil

Le traumatisme provoque stupeur et sidération. Puis, s'ensuit un effondrement, un anéantissement du sentiment de soi. Chagrin, haine, douleur, culpabilité, agressivité… Les émotions sont fortes, envahissantes et traduisent le travail psychique en cours.

Qu'il s'agisse du deuil de l'enfant idéal ou, en cas d'IMG, du deuil de l'enfant, cette période est fondamentale ; elle doit être respectée et accompagnée. Le deuil est en effet un phénomène normal et nécessaire pour surmonter la perte d'un être aimé. C'est un travail psychique comportant un temps de dépression et de fixation à l'objet aimé. S'instaure ensuite progressivement un détachement de cette image permettant d'investir de nouveaux objets d'amour. Ce processus prend du temps.

Deuil de l'enfant idéal

Quand une malformation est dépistée sans pour autant donner lieu à une IMG, les parents sont tout autant choqués. Ils doivent faire face à l'insupportable. Le degré de malformation n'est d'ailleurs pas proportionnel à l'intensité des angoisses et des souffrances narcissiques vécues par les parents.

L'attente des examens complémentaires (IRM, bilans biologiques, etc.) est parfois interminable et les couples vivent de véritables « montagnes russes émotionnelles ».

Parfois, certaines mères (et souvent les pères dans un second temps) vont très rapidement désinvestir le fœtus et réclamer une IMG. C'est le cas de cette femme qui, du premier jour de l'annonce de la malformation d'un membre inférieur de son bébé jusqu'à l'IMG, restera radicalement déterminée sur l'issue de sa grossesse.

Généralement, dans ces situations, l'équipe du CPDPN ne désinvestit pas aussi vite le fœtus que les parents. Des décalages de perceptions sont donc possibles et peuvent être source d'incompréhension.

Enfin, lorsque la grossesse se poursuit, l'impact psychologique de tous ces événements retentit sur les

interactions précoces mère-enfant. «*Le vers est dans le fruit!* » L'existence d'une suspicion de trouble ou de malformation entraîne toujours des perturbations sur les relations ultérieures entre la mère et son bébé. Les doutes restent prégnants et à la moindre difficulté ultérieure (parfois des années après), le souvenir de cette période, des mots prononcés à cette époque ressurgissent, comme si c'était hier. C'est le cas de cette mère qui, devant les piètres résultats scolaires de sa fille, se demandait si les doutes de l'échographiste sur la mesure du périmètre crânien ne venaient pas trouver là une concrétisation. L'angoisse aurait enfin trouvé son objet.

La prévention de ces perturbations des interactions précoces constitue une mission importante du psychiatre intervenant dans le cadre du diagnostic prénatal [9]. Le rôle de l'équipe du CPDPN est fondamental. Une attitude d'accompagnement et d'écoute, en acceptant de ne pas tout savoir, de ne pas tout maîtriser et de laisser sa part de rêverie à l'autre peut aider la mère à retrouver un corps émotionnel qui préparera la venue du bébé.

En cas d'IMG

Comment penser la mort quand on choisit de donner la vie ? Comment accepter et décider d'une IMG quand on rêve de vie et d'avenir ? Le temps du choix de l'IMG est un moment particulièrement difficile et la prise de décision est toujours douloureuse. Il est ici fondamental de laisser aux parents, suffisamment informés, le temps de la réflexion ; de leur laisser leur responsabilité de parents, tout en les accompagnant dans leur décision.

Parfois, cette décision est impossible à prendre et les parents souhaitent poursuivre la grossesse, laissant à la nature, le choix de décider à leur place. Dans d'autres situations, c'est au nom de croyances religieuses. Parfois enfin, il n'existe pas de demande. Tout en respectant ces positions, et sans jamais prendre la décision à son compte, le psychiatre doit s'assurer que ces choix sont faits sans contraintes psychiques internes ou qu'ils ne répondent pas à des logiques psychiques pathologiques.

Le deuil périnatal est d'une grande complexité où s'entremêlent des sentiments violents et contradictoires. Comment perdre un enfant qui n'existe pas encore dans la réalité ? Il s'agit en effet de se représenter l'objet perdu ; de parvenir à l'élaboration d'une perte d'un objet, le bébé, qu'on n'a pas connu mais qu'on ne retrouvera jamais. Lorsqu'il y a mort fœtale, l'enfant tant attendu qui devait assurer l'immortalité du Moi se dérobe, laissant à tout jamais un vide, une blessure, une honte, un sentiment d'infériorité, d'échec et d'indignité dans le narcissisme parental. Dans ces situations dramatiques, la souffrance peut s'apparenter à celle ressentie lors d'états mélancoliques [10].

Ces situations de deuil périnatal sont des situations à haut risque psychologique. Si les effets traumatiques ne peuvent être repris, élaborés et intégrés par un travail psychique, qui peut difficilement se faire sans aide étant donné les conditions du choc dans lesquelles se trouvent les patientes, le travail de deuil, indispensable à l'intégration de la réalité, ne peut s'accomplir [11]. Deuils infaisables, deuils impossibles. Toutes les conditions sont alors réunies pour générer des situations de deuil pathologique dont les issues sont bien incertaines [12].

Ces circonstances peuvent parfois amener des réactions en apparence paradoxales : refus de l'IMG malgré une gravité et des malformations majeures, opposition à toute proposition d'accompagnement, etc. C'est le cas de cette femme pour qui l'échographie fœtale a montré un fœtus porteur d'une trisomie 13 et qui, dans un déni de la réalité, refusera l'idée d'une possible IMG.

Fonction du psychiatre auprès des femmes et des couples

Dans ces situations de diagnostic prénatal, le psychiatre a un rôle fondamental. S'il ne semble pas souhaitable de s'inscrire dans un protocole préétabli, contraignant et déshumanisant, il importe cependant que la rencontre avec le psychiatre soit pensée et proposée selon la disponibilité de la femme et du couple.

Le psychiatre de l'équipe du CPDPN rencontre alors le couple, dans l'intimité de leur chambre plutôt que dans la salle d'échographie. Cette rencontre, et particulièrement le premier entretien, sont fondamentaux. Les mouvements transférentiels sont souvent intenses et violents. Le psychiatre doit être disponible et prêt à accueillir cette détresse. Sa fonction est de permettre l'expression des ressentis et des émotions. Témoin de l'impensable et de l'irreprésentable, il reçoit l'agressivité et la violence, les sentiments de haine qui débordent parfois le couple. Grâce à une écoute empathique contenante, sans interprétation directe, il accueille les premières élaborations et permet ainsi une relance de la pensée. Cette présence assure une sorte de *holding* psychique [5, 13].

Cet accueil, parfois dans l'urgence, n'est cependant pas sans poser de nombreuses questions, parmi lesquelles celle de l'adresse. Pourquoi, une femme (ou un couple) en détresse viendrait révéler à un inconnu, fût-il psychiatre, ce qu'il en est de son intimité et de sa souffrance intolérable ? Qu'attendre de cet inconnu ? C'est ici que se joue toute l'expérience du psychiatre, certes témoin impuissant, mais offrant une présence, une écoute et une disponibilité, sans intrusion ni interprétation. Les premiers temps de cet accompagnement psychologique sont ainsi l'occasion d'une rencontre qui offre la possibilité d'un après, qui reste à créer, au cas par cas.

Cet accompagnement et ce soutien des parents tiennent compte de la temporalité psychique propre à chaque femme et à chaque histoire. Et dans un deuxième temps, il peut ouvrir à une véritable psychothérapie qui s'inscrit sur plusieurs années.

Il ne faudra jamais oublier le père dans cet accompagnement psychologique. Souvent absent des consultations (toujours pour de « bonnes raisons »), il importe cependant de toujours interroger ces absences et de proposer des possibles rencontres. Parfois enfin, le psychiatre est amené à rencontrer la fratrie…

Après l'IMG, le vide est envahissant, tant dans le corps que dans la psyché. Enfant perdu… « Enfant des limbes »

[14] ; lieu de l'absence, lieu où tout sens fait défaut ; refuge précaire contre le trop de chaos. « On inventa pour les enfants le palliatif des limbes, un petit enfer plus doux où ils flotteraient toujours, loin de leurs mères, en pleurant. » (Michelet [15])

Ainsi, douleur, chagrin, agressivité, participent au repli. Et la culpabilité et les angoisses qui s'y associent sont très présentes, réactivant des blessures narcissiques incommensurables. De plus, le couple se confronte au regard des autres, douloureusement. Le psychiatre et l'ensemble de l'équipe doivent veiller à ne pas laisser ces femmes dans des solitudes et des vides mortifères. Le repérage et le décryptage des souffrances psychiques sont très importants, à court et long termes, notamment en cas de projet de nouvelle grossesse. La situation la plus fréquente étant le désir urgent de réparer les blessures en faisant un bébé de remplacement. Une nouvelle grossesse ne répare sans doute jamais la précédente ; elle n'efface pas le traumatisme et n'a jamais résolu le deuil. Mais rappelons-nous pour autant que « l'avenir n'est pas écrit » [16].

Impacts psychologiques du diagnostic prénatal sur les membres de l'équipe du CPDPN

Le psychiatre est très présent auprès des différents intervenants et au sein de l'équipe pluridisciplinaire du CPDPN et notamment aux réunions hebdomadaires. Il participe activement aux discussions cliniques. Du fait de l'organisation des CPDPN, certains liens sont privilégiés, notamment ceux avec l'échographiste.

Lien avec l'échographiste de référence du CPDPN

Dans le cadre du diagnostic prénatal, le praticien qui assure le suivi échographique occupe une place très particulière [17]. Son activité quotidienne d'échographie obstétricale et la rencontre renouvelée avec les couples lui imposent de toujours repenser sa place, sa fonction mais aussi les effets subjectifs qu'il induit, au quotidien.

Parmi les enjeux psychiques, il en est un fondamental, celui de l'annonce. L'annonce d'une malformation anatomique ou d'un trouble fonctionnel constitue un traumatisme, tant pour la femme (voir plus haut) que pour lui-même. Transmettre une mauvaise nouvelle lui est parfois très difficile [18]. Recevoir en retour les projections de vécu d'horreur et d'incompréhension des couples est aussi complexe. Son expérience, sa sensibilité et sa capacité de contenance des émotions violentes et des angoisses sont capitales. Il doit accepter de ne pas tout savoir et tout comprendre ; d'entendre et de recevoir, sans jugement. Parfois, cependant, l'intensité des émotions conduit l'échographiste à se confier au psychiatre. Un partage de l'expérience et une remise en mot permettent ainsi de reprendre une distance et de retrouver sa place de professionnel. La qualité des collaborations et de la confiance entre chacun des membres de l'équipe du CPDPN est très importante.

Liens au sein de l'équipe de CPDPN

Dans toutes ces situations de prise en charge de malformations fœtales, l'archaïque est convoqué chez chacun des professionnels et donne lieu à toute sorte de fantasmes et de mécanismes de défense contre des angoisses parfois vives. L'équipe est ainsi soumise à des mouvements psychiques, conscients et inconscients, parfois contraires. Et c'est parfois au cours des staffs pluridisciplinaires qu'ils réapparaissent, de manière inattendue, impromptue, voire incongrue. Il en est ainsi de projections parfois violentes (« *C'est ta patiente !* »), d'identifications projectives (pour les uns envers le futur bébé, pour les autres envers la mère), de clivages ou encore de dénis. Les positions sont parfois radicales avant de s'assouplir. Certaines propositions sont fébrilement débattues.

Ces staffs, obligatoirement agités, permettent une circulation de la parole et une réflexion commune. Ils offrent un débat nécessaire, un échange qui permet de mettre en mot des ressentis parfois brutaux, des angoisses souvent intenses, révélatrices de la violence des affects mobilisés [19].

Au cours de ces réunions pluridisciplinaires, des décisions fondamentales sont prises, parmi lesquelles celle de pouvoir interrompre la vie. Cette toute puissance peut être source de dysfonctionnements dans l'équipe, de clivages et de haine, de projections et de violence. Les enjeux sont donc cruciaux ; ils engagent chacun des professionnels sur les plans de leur responsabilité et de leur position éthique.

Fonction du psychiatre auprès de l'équipe du CPDPN

Le psychiatre apparaît comme un médiateur entre chacun des membres de l'équipe du CPDPN. Présent lors des réunions hebdomadaires, il est très attentif au fait que chaque membre de l'équipe puisse s'exprimer, particulièrement sur des situations difficiles, sans que cela n'entraîne de déchirement ; que le débat et les éventuelles divergences ne soient pas destructeurs et qu'au décours des staffs, les différents membres de l'équipe puissent continuer à travailler ensemble. Il s'assure que les malentendus soient levés. Et dans certains cas, il se rend disponible pour reparler de certaines situations mal vécues, dans l'après-coup. Ces reprises à distance sont toujours riches d'enseignement.

Dans le décryptage des situations complexes, il s'applique à donner du sens aux différents mouvements psychiques, conscients et inconscients, tant chez les patient(e)s que chez les membres de l'équipe. Il participe à l'émergence d'une parole et à l'élaboration d'une pensée. Sans interprétation sauvage (touchant le contenu inconscient des attitudes des membres de l'équipe), il traduit ce qu'il entend et comprend d'une situation. Et dans ce contexte, il accepte parfois que la violence lui soit adressée, assurant ainsi une fonction de contenance, un *holding* psychique.

En cela, il constitue le réceptacle des angoisses et joue un rôle de pare-excitation de l'équipe [20].

Dans d'autres circonstances, le psychiatre peut interroger l'équipe sur des décisions prises dans le cadre de protocoles qui s'appliquent de manière automatique et standardisée. « Empêcheur de penser en rond », il rappelle alors la singularité de chacune des situations et la nécessité de prendre en compte, au-delà des critères objectifs et médicaux, l'histoire d'une femme, d'un couple, d'une famille. Ni juge, ni « garde-fou », le psychiatre est en place pour tisser des liens entre les différents protagonistes et assurer une cohérence de pensée. Il ne s'agit ni de sagesse ni de neutralité bienveillante (peut-on d'ailleurs être neutre dans ces situations ?), mais de place de tiers, offrant un regard différent. Il peut cependant lui-même se trouver pris dans l'histoire singulière s'il connaît la patiente pour l'avoir rencontrée. Il doit alors rester très prudent quant à sa place au sein de l'équipe.

Enfin, lors de ces staffs, la question de la temporalité est récurrente : temporalité des obstétriciens qui n'est pas celle des psychiatres. En effet, certains dossiers cliniques évoqués lors des réunions font l'objet de décisions nécessairement rapides. Or, parfois, le psychiatre peut être amené à proposer de prendre du temps et de s'arrêter sur telle histoire, « évidente » sur le plan médical, mais tellement complexe et difficile sur le plan psychique.

Cette place de psychiatre au sein d'une équipe de CPDPN est des plus complexes mais des plus passionnantes, tant au service des femmes et des couples que des membres de l'équipe.

En guise de conclusion

La médecine d'aujourd'hui, et particulièrement l'échographie obstétricale, offre la possibilité de dépister précocement un nombre de plus en plus grand d'anomalies fœtales. Ce diagnostic prénatal n'est pas sans engendrer des répercussions psychiques, conscientes et inconscientes, immédiates et à long terme. La découverte de malformations constitue un traumatisme ; elle réalise une fracture dans les processus de parentalisation, une rupture dans la filiation et de graves blessures narcissiques chez les parents. Ce diagnostic prénatal n'est pas non plus sans effet chez les professionnels. Ainsi, dans chacune de ces situations, toujours singulières, la prise en compte de ces effets psychologiques est aujourd'hui incontournable. Le psychiatre participe à cette réflexion ; il trouve sa place à la maternité, tant dans l'accompagnement des parents que dans le soutien des équipes [21].

RÉFÉRENCES

[1] Ansermet F. Psychanalyse et médecine périnatale. *Revue Internationale de Santé Mentale et Psychanalyse Appliquée* 1998 ; 5 : 19–30.

[2] Nezelof S, Fromentin C, Menget A, Bizouard P. Les demandes d'une équipe de périnatalogie au pédopsychiatre. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 1992 ; 40 : 182–5.

[3] Missonnier S. *Un psychologue à la maternité. Le psychologue à l'hôpital. Paris : éditions* In Press ; 2007 ; 1 : p.19–42.

[4] Soulé M, Soubieux MJ. La psychiatrie fœtale. In : Missonnier S, Golse B, Soulé M, editors. *La grossesse, l'enfant virtuel et la parentalité*, 2. Paris : PUF ; 2004. p. 295–333.

[5] Winnicott DW. La haine dans le contre-transfert In : *De la pédiatrie à la psychanalyse* (1947). Paris : Payot ; 1990. p. 72–82.

[6] Bergeret J. *La violence fondamentale*. Paris : Dunod ; 1984.

[7] Sirol F. *La haine pour le fœtus. Écoute voir… L'échographie de la grossesse. Les enjeux de la relation*. Ramonville : Erès ; 1999. p. 189–213.

[8] Aulagnier P. *Naissance d'un corps, origine d'une histoire*. Paris : Les Belles Lettres ; 1987.

[9] Molénat F. *Prévention précoce. Petit traité pour construire des liens humains. Prévention en maternité*. Ramonville : Erès ; 2009.

[10] Soubieux MJ. Relation mère-fœtus. Grossesses à haut risque pour raisons fœtales (Daffos, Jacquemard).Issy-les-Moulineaux, Elsevier-Masson, 2003.

[11] Bizot A, David D. Abord psychologique du diagnostic prénatal. *J Péd Puer* 1989 ; 5 : 272–8.

[12] Blin D, Soubieux MJ. Perte périnatale : deuil, dépression ou mouvement nostalgique. *Neuropsychiatrie Enfance Adolescence* 1999 ; 47 : 22–6.

[13] Missonnier S, Golse B, Soulé M. *La grossesse, l'enfant virtuel et la parentalité. Éléments de psychopathologie périnatale*. Paris : PUF ; 2004.

[14] Pontalis JB. *L'enfant des limbes*, 1998. Paris : Gallimard, collection « Folio » ; n° 3463, 2000.

[15] Michelet J. *Le peuple*. Paris : Flammarion, collection GF ; 1992.

[16] Jacquard A, Kahn A. *L'avenir n'est pas écrit*. Paris : éditions Bayard ; 2001.

[17] Missonnier S. L'échographie obstétricale : un lieu de prévention précoce des avatars de la parentalité. In : *Psychiatrie périnatale*. Paris : PUF ; 1998. p. 111–30.

[18] Ben Soussan P. In : *Ces maudits mots dits*. Naître différent. Ramonville : Erès, collection « Mille et un bébés » ; 1997. p. 46–60.

[19] Le Coz P. *Petit traité de la décision médicale*. Paris : Le Seuil ; 2007.

[20] Duverger P, Lebreuilly-Paillard A, Legras M, et al. Le pédopsychiatre de liaison, un praticien de l'inattendu. *Neuropsychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent* 2009 ; 57 : 505–9.

[21] Duverger P, Chocard AS, Malka J. Psychopathologie en service de pédiatrie – Pédopsychiatrie de liaison. Elsevier-Masson, collection « Les Âges de la vie » ; 2011.

CHAPITRE

46

Pour une approche éthique du diagnostic prénatal

La question des normativités et des choix face à la naissance

J.-M. Mouillie, F. Kotras

La surveillance médicale de la gestation humaine croise deux objectifs, dont les logiques sont distinctes : l'accompagnement de la grossesse d'une personne dans une démarche de soin, la volonté de lutter contre un certain nombre d'affections et de maladies d'origine génétique ou non compromettant gravement le développement normal du fœtus et du futur enfant. Il y a bien dans les deux perspectives la visée commune de soulager les souffrances évitables, mais la première relève du soin individuel, la seconde d'un projet social. Telle est l'ambivalence du diagnostic prénatal (DPN). Par l'extension de leur usage et de leur précision diagnostiques, les outils de dépistage des gestations pathologiques offrent une meilleure surveillance individuelle de la grossesse tout en créant les conditions d'une sélection normée des naissances. De là des motifs d'inquiétude qui focalisent le débat éthique autour du DPN, interrogeant le sens de ces nouvelles pratiques, mettant en balance leurs bénéfices et leurs risques, cherchant à délimiter le légitime vis-à-vis de ce qui ne le serait pas. De fait, la généralisation de l'examen dit « diagnostic prénatal » a peu à peu détourné ou fait évoluer l'objectif initial de surveillance de certaines grossesses dites « à risques » vers une possibilité générale offerte par la société (qui la légalise, la finance, voire l'encourage) aux femmes, aux couples, aux médecins, d'interrompre des gestations non conformes à certaines normes, attentes, désirs, individuels ou collectifs, relevant *ou non* de l'évaluation médicale. Une réflexion éthique se propose d'abord de prendre la mesure de ces normativités et choix, d'expliciter leur signification, les enjeux qui leur sont liés, pour éclairer les situations et le sens des décisions possibles.

De quoi parlons-nous ?

D'entrée de jeu, énonçons l'essentiel (relativement au contexte français actuel, 2011) : le diagnostic prénatal n'est réalisé que si la femme enceinte y a consenti (il n'est jamais imposé) et a pour objectif l'identification d'un risque sérieux pour la santé de l'enfant à naître (il s'inscrit dans une préoccupation de soin). Le premier aspect légitime seul le second : s'assurer du consentement représente certes une contrainte pratique par le temps nécessaire à l'explicitation des enjeux et à la perception de la façon dont la femme enceinte se les approprie, mais il définit un des aspects éthiques majeurs du DPN qui doit toujours rester l'objet d'une proposition respectueuse du choix de la femme enceinte. Nous serions sinon dans une situation autoritaire ou totalitaire. La loi du 29 juillet 1994, dite « de bioéthique », et l'article L. 2131-1 du Code de la santé publique le définissent comme l'ensemble « des pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité[1] ». Aux yeux du législateur, le diagnostic prénatal a donc pour principal but de déceler une maladie ou une anomalie fœtale et d'en préciser le pronostic. On remarquera que le bénéficiaire n'est pas désigné. De nombreux tests génétiques sont apparus, notamment dans le sillage de la biologie moléculaire, permettant de détecter plusieurs centaines de caractéristiques prénatales, pathologiques ou non – qu'il existe ou non des traitements pour ces pathologies. Par ailleurs, l'amélioration tant des instruments que de la qualité de l'expertise des échographistes ainsi que le perfectionnement des protocoles de calcul de risque ont fait franchir un saut qualitatif au diagnostic prénatal.

Dès lors, la surveillance médicale de la grossesse tend à accroître d'une part le regard médical sur la naissance au risque d'une « médicalisation » et d'une « dépersonnalisation » que d'aucuns jugent excessives[2], d'autre part l'attente (individuelle et sociale) de naissances exemptes de problèmes (« l'enfant parfait »), ce que traduisent l'accroissement des examens prénataux et la recherche constante de nouvelles possibilités de « lectures » et d'intervention *in utero*. On peut parler d'un besoin moderne de connaître la présence ou non d'anomalies fœtales, qui permet de répondre à l'inquiétude ancestrale vis-à-vis de la gestation et de son issue incertaine, mais qui déplace

[1] Pour mieux circonscrire l'objet de cette étude, nous n'abordons pas le diagnostic pré-implantatoire, qui appellerait une étude spécifique.

[2] Lire par exemple les témoignages sur le site http://naissance.ws

cette inquiétude en amont de la naissance. On ne peut cependant méconnaître la protestation de certaines femmes vis-à-vis du pouvoir médical, désireuses d'un autre accompagnement de la gestation et de l'accouchement [1]. Les deux tendances s'inscrivent dans le contexte d'une société du risque, contestée ou épousée [2], et d'un rapport à la modernité scientifique, considérée comme intrusive ou émancipatrice (et souvent les deux).

Invasives (choriocentèse, amniocentèse, cordocentèse) ou non invasives (échographie, prélèvements sanguins), les techniques utilisées entraînent différents types de contraintes, de stress, d'effets psychiques (par exemple, l'examen par l'image ou celui du sang ne suscitent pas les mêmes représentations). Bien que faibles, des risques d'interruption accidentelle de grossesse existent pour l'amniocentèse et la cordocentèse. Que ce soit au niveau des représentations, des vécus ou dans les faits, rien dans ces gestes, leurs propositions, leurs réalisations, leurs résultats, n'est jamais anodin.

Mais la démarche d'ordre cognitif et informatif qui motive le DPN n'est pas uniquement justifiée par la volonté de rassurer ou de « savoir ». Il s'agit d'ouvrir la possibilité, en cas d'anomalie, d'une éventuelle intervention thérapeutique, d'une préparation psychologique à l'accueil ou au refus du futur enfant, d'une décision. Ce qui modifie les représentations et engage une nouvelle responsabilité.

De nouveaux objets de décision

Embryon, fœtus, gestation deviennent objets de décision. Situation complexe au regard de l'éthique médicale car on peut hésiter sur l'identification du sujet objet de soin (la mère ? le fœtus ?) et sur le recoupement entre les droits de l'individu, ceux de la société, ceux de l'enfant à naître. La situation contemporaine marque cependant un point de non-retour. Une entreprise de maîtrise, de connaissance, d'intervention, colonise un des lieux traditionnels du mystère de la vie. De nouvelles représentations interfèrent avec des imaginaires plus enfouis, et les perspectives offertes par la technique modifient en permanence la vision de ce domaine autrefois hors de portée qu'est la vie intra-utérine.

Symbole traditionnel de fragilité, de sacralité, d'humanité, de promesse, des puissances obscures de la vie, l'embryon devient celui de la manipulation désacralisante et de la puissance spectaculaire des techno-sciences. Objet de multiples représentations dans une histoire complexe et riche, « énigme immémoriale » et nouvelle frontière des sciences biomédicales, l'embryon aimante les imaginaires [3]. Son statut moral demeure objet de polémique. On rappellera par exemple qu'en 1987 la Congrégation pour la Doctrine de la Foi déclara que l'embryon est dès sa conception synonyme de vie humaine et expression de la volonté divine, et qu'il exige à ce titre un respect inconditionnel inséparable d'un droit à la vie (d'autres religions distinguent une première phase, précédant le 40e jour, où l'embryon n'est pas encore personne humaine). Dans une telle doctrine, le DPN n'est acceptable qu'en tant qu'il favorise des interventions thérapeutiques sur le fœtus, et se trouve condamné comme incitation à l'interruption médicale de grossesse. Ce point de vue peut être l'expression de convictions privées et mérite respect en tant que tel. Il apparaîtrait cependant intolérant à vouloir s'imposer pour tous dans la Cité où, c'est l'expression même de la vie démocratique, d'autres convictions s'expriment. Si la visée éthique, comme nous le préciserons, est l'accord respectueux des personnes entre elles, se reconnaissant comme sujets de droits aussi bien que comme individus ayant leurs références morales propres et des histoires de vie singulières, alors il ne s'agit pas d'arbitrer entre des convictions privées. À ce titre, la question du statut de l'embryon demande à être « neutralisée » chez les tiers (médecins, soignants, juristes, législateurs) que rencontrent les patients, les couples, en tant que ces tiers sont dans un rôle professionnel qui doit être égal auprès de tous.

On peut d'ailleurs être sensible à l'acceptation en définitive rapide et majoritaire d'un tel bouleversement touchant un moment si sensible de la vie humaine. L'horizon d'un désir moderne de plus grande appropriation par les sujets, notamment les femmes, de leurs corps, de leurs projets de vie, de leurs droits, de leur liberté, éclaire sans doute pour partie cette évolution. Si des résistances s'expriment, elles-mêmes le plus souvent ne remettent pas en cause dans son principe le bénéfice de cette information accrue sur le processus de la naissance. L'apport prédictif du DPN est un « plus » pour les personnes qui le souhaitent et il y a une justification à la fois médicale et éthique à le proposer.

La justification du DPN est d'offrir à une femme, un couple, une information et si nécessaire une aide. À la possibilité sécurisante d'une meilleure surveillance, la médecine ajoute celle d'éclairer de savoirs et de recours le processus de gestation si cette surveillance révèle un motif d'inquiétude. Elle aide alors au processus de décision en présentant les diverses options possibles : poursuite de la grossesse, prévision des difficultés de l'accouchement, intervention intra-utérine, soins néonataux, interruption de la grossesse, rencontres de parents ou de spécialistes ayant l'expérience de la situation en question, etc. Aide qui passe aussi par l'apport de soutien psychologique, de conseils, de présence, le partage des interrogations et la recherche des réponses. En ce sens, toute la démarche du DPN, loin d'être facteur d'une baisse de la natalité, semble au contraire la favoriser, en réinscrivant la démarche de soin au cœur du lien social.

Des motifs d'inquiétude : le spectre de l'eugénisme et la norme idéale du corps

Les inquiétudes portent surtout sur la confusion entre une démarche de prévention des maladies et une entreprise

de sélection des naissances – distinction que le principe du libre choix individuel (versus une norme autoritaire qui décréterait quels enfants ont droit de vie, quels couples ont droit de procréer, et selon quels critères) permet d'établir, mais que l'intériorisation par les sujets de normes collectives oblige à interroger. De là une sorte de tension entre d'une part l'apport « médical » du DPN, qui délivre une information, ouvre des choix, permet de rassurer ou d'aider les couples, et d'autre part les motivations susceptibles d'orienter l'usage ou la demande de ce même DPN dans le sens d'un eugénisme discret, qui ne dit pas toujours son nom, imposant des normes à la naissance. Outil de prévention en santé publique, le DPN semble en position de répondre à l'anxiété vis-à-vis des risques de naissance indésirable (traduite autrefois par diverses pratiques conjuratoires, telle la prière [4], voire le recours à l'infanticide [5]), mais il ouvre à des perspectives de sélection des naissances régulièrement présentes dans l'histoire humaine, y compris dans celle de la pensée médicale.

Ainsi, en 1892, C. Richet, prix Nobel de médecine, projetait sa vision du XXIe siècle en ces termes : « Quand on connaîtra bien les lois de l'hérédité et leurs applications pratiques […] on ne se contentera pas de perfectionner les lapins et les pigeons, on essayera de perfectionner les hommes. Il faudra alors préparer les bases d'une sorte de sélection artificielle, par l'effet de laquelle les hommes deviendront plus forts, plus beaux, plus intelligents. » [6] À la fin du XXe siècle, F. Crick, codécouvreur de l'ADN avec J. Watson et autre prix Nobel de médecine, reprenait ce programme : « Aucun enfant nouveau-né ne devrait être reconnu humain avant d'avoir passé un certain nombre de tests portant sur sa dotation génétique. S'il ne réussit pas ces tests, il perd son droit à la vie » [7], Watson recommandant quant à lui l'avortement pour les femmes dont le fœtus serait porteur du « gène homosexuel » [8].

L'eugénisme classique (projet d'amélioration de l'homme par « purification » de son lignage héréditaire) fait-il retour ? Certains auteurs suggèrent qu'il aurait muté, plus que disparu, après la mise en œuvre nazie d'un programme biopolitique criminel, et poursuivi son expansion dans le champ des recherches et des usages génétiques. Ils évoquent le spectre d'un « quotient génétique », avatar du quotient intellectuel comme calcul *in utero* destiné à mesurer la viabilité du futur enfant, norme d'un « tamisage des naissances » [9]. À la violence totalitaire aurait succédé l'infiltration concrète, quasi matérielle, d'un eugénisme porté par l'offre banalisée des techniques et la diffusion de normes configurant les désirs des individus d'avoir des enfants au profil de plus en plus déterminé. L'archaïque mythologie de l'être idéal fait retour, ou insiste, et menace de renforcer les discriminations envers ceux qui s'écartent de l'idéal normatif ou de la normalité idéale.

La prévention a pu, certes, se rapprocher d'un programme d'eugénisme dit « négatif » (élimination de formes de vie jugées indésirables). Ainsi des couples juifs ashkénazes de Baltimore, cent fois plus exposés au risque du syndrome de Tay-Sachs que le reste de la population, furent la cible d'une campagne d'information volontariste de santé publique encourageant au diagnostic prénatal (avec réduction de plus de 90 % de cette maladie depuis les années 1970 auprès de 1,4 million de personnes) [10]. L'OMS (rapport de 1972 sur « Les troubles génétiques ») et des généticiens[3] sont allés jusqu'à préconiser l'interdiction de mariage de ces personnes entre elles. Le caractère obligatoire du DPN a cependant été repoussé au nom du respect des libertés individuelles.

Le DPN est de fait un instrument qui rend possible une certaine sélection des naissances. En France, selon le rapport d'activité des CPDPN publié en février 2008 par l'Agence de la biomédecine, environ 90 % des cas de trisomie 21 sont dépistés en anténatal, et dans 80 % des cas où un tel diagnostic est posé, il conduit à une interruption de grossesse. La visualisation croissante des malformations suscite par ailleurs un certain nombre de rejets de la gestation selon des critères et des ressentis d'anormalité « intolérable » aux frontières floues mais extensibles. Certains États, où le choix du sexe de l'enfant obéit à une véritable norme discriminatoire en faveur des garçons, autorisent ou tolèrent, quitte à laisser contourner la loi, l'usage à cette fin du DPN. C'est notamment le cas en Chine ou en Inde (qui ne compte plus que 93 femmes pour 100 hommes au lieu d'un ratio statistique universel de 105 femmes pour 100 hommes) [11]. L'augmentation régulière des possibilités de diagnostic anténatal pour un nombre croissant de pathologies et malformations peut ainsi faire craindre l'assimilation de l'activité du DPN à une véritable traque des anomalies considérées, conditionnant la naissance à l'obtention d'un test de conformité décidant de la possibilité sociale de vivre.

La valorisation sociale de la performance, l'image idéalisée du corps ou encore le manque de considération collective, d'accompagnement et de structures d'aide vis-à-vis des personnes atteintes d'une déficience contribuent à créer un contexte d'intolérance qui, dans un cercle vicieux, cautionne sans cesse davantage l'usage du DPN comme outil de sélection. La technique semble ici rencontrer et encourager une tendance sociale stigmatisante à l'égard de certaines « anormalités ». Certes, il n'existe pas dans les États démocratiques de norme explicite légale fixant qui doit vivre et qui ne le peut, et certes aussi notre époque n'est pas nécessairement la moins tolérante vis-à-vis des handicaps [12], mais on sait que l'individu peut intérioriser et propager à son insu des normes qui travaillent d'autant plus puissamment les orientations collectives. À travers sa visualisation et sa détermination au stade prénatal, l'enfant est dès lors exposé à devenir celui qui doit être tel et non tel, au risque d'être imparfait (« anormal », « malade ») dans ses traits non choisis, voire le témoin d'un mauvais choix (« il n'aurait pas fallu le garder »). L'amour inconditionnel donné à l'enfant « parce qu'il est là », parce qu'il est « le sien », « le nôtre », le cède au désir évaluateur d'une conformité, source éventuelle de frustration, ressentiment, désamour et maltraitance, ou

[3] Tel J. Lejeune, voir F.A. Isambert [16].

bien d'idolâtrie, de narcissisme, de mépris des autres. Le risque d'un eugénisme moderne, présent sous une forme plus discrète que les exemples historiques funestes du XX^e^ siècle qui en revendiquaient la nécessité biopolitique de manière autoritaire, s'accomplissant collectivement sous le couvert des désirs individuels, n'est pas exclu [13].

Penser cette inquiétude

Le DPN inquiète donc principalement comme outil potentiel de sélection et de « configuration » des naissances, toutes n'apparaissant pas également désirables. S'agit-il d'une discrimination plus ou moins avouée, en tout cas socialement et techniquement ouverte, envers certaines formes de vie et certaines conditions d'existence ? Que répondre au sentiment, parfois sourd, parfois envahissant, chez certains professionnels des maternités, de « mettre au baquet » tous les fœtus dont « on ne veut pas » ?

Aide initiale au soin, le DPN est ou serait utilisé dans une telle perspective comme instrument de régulation des profils de naissance, filtrant les écarts à la norme au-delà de la pathologie ou de la malformation sévères (indépendamment même des diverses interprétations que l'on peut faire de l'adjectif « sévère ») afin de satisfaire un désir d'enfant configuré par un modèle, et soucieux de la correspondance entre la réalité et ce modèle. L'intention de soin serait ainsi le cheval de Troie d'un projet implicite ou explicite de sélection des naissances selon des critères plus ou moins déterminés, consensuels et réfléchis. Il y a une ambivalence foncière du DPN, synonyme à la fois de la possibilité d'un suivi médical individuel de la femme enceinte enrichi d'informations autrefois non disponibles et de la possibilité d'une normalisation des naissances jugées socialement souhaitables**.**

Mais d'une part les débats dès lors ouverts sont peut-être sans fin si l'on admet qu'il n'y a aucune commune mesure par principe entre une problématique de soin individuel et l'existence d'un effet pervers collectif, et d'autre part la perspective décriée d'une sélection « eugénique » est peut-être plus de l'ordre d'un imaginaire que descriptive de la réalité. Au quotidien, en effet, ce qui s'observe très majoritairement est le désir d'avoir un enfant bien portant, rien de plus. Et le souhait d'éviter la survenue d'un handicap ou d'une maladie congénitale n'est pas *ipso facto* synonyme d'une attitude de discrimination envers les personnes souffrant de problèmes similaires. La médecine mobilise d'ailleurs des moyens aussi bien pour anticiper la survenue d'un problème congénital avant la naissance que pour sauver des nouveau-nés en danger après la naissance, malgré les risques parfois élevés et connus de handicaps sévères qui sont associés à leur survie. Chercher à éviter une source de souffrance n'est pas dévaloriser ceux qui en font l'épreuve. Souhaiter dans l'ordre du désir et respecter dans l'ordre du devoir sont deux registres différents. Et compatibles : on ne saurait vouloir pour autrui la souffrance et la maladie, ni mesurer le respect dû à autrui à l'aune de sa situation de santé. En France, en 2006, 6 787 attestations de gravité ont été délivrées par les centres habilités à le faire (voir plus loin « Éthique du CPDPN : collégialité et place du sujet ») et le rapport du Conseil d'État du 6 mai 2009 confirme qu'il n'y a pas « d'évolutions préoccupantes » vis-à-vis d'un risque eugénique.

Que des normes se propagent est indéniable, mais qu'elles soient uniformes, que les sujets y calquent leurs désirs et que dès lors la médecine occidentale contemporaine soit effectivement confrontée à un afflux de demandes inquiétantes de ce point de vue est-il si évident ? La focalisation d'une grande partie des études sur le thème de la « dérive » ou de la « pente glissante » semble plutôt inversement proportionnelle à la fréquence des demandes justifiant cette crainte. Cette insistance ne serait-elle pas, comme rémanence d'un paternalisme médical et intellectuel d'experts, exposée elle-même à une forme de dérive ? Que signifie se méfier des désirs des sujets, suspecter autrui de déviance, mettre en avant ce risque et lui opposer de manière potentiellement stigmatisante… la norme de non-stigmatisation ? N'y aurait-il pas là un excès symétrique à celui que l'on entend dénoncer, où ceux qui se préoccupent d' « éthique » en ce sens (moralisateur) seraient les premiers gardiens de la norme d'une « bonne naissance » ? La vigilance face aux risques de stigmatisation et de non-respect d'autrui doit s'exercer dans toutes les directions.

La question n'est pas de nier le désir parental et médical de mettre au monde des enfants en bonne santé, chez lesquels « tout va bien », mais de savoir si, et comment, ce désir spontané de « normalité » peut éclairer le sens et l'usage du diagnostic prénatal autrement que dans le sens d'une intolérance à la maladie, aux difformités, aux handicaps. Il doit y avoir choix possible (seule justification du diagnostic prénatal), mais choix maintenu à distance critique d'une intolérance propre à engendrer une sorte d'eugénisme de fait au niveau collectif, satisfaction normalisatrice des uns, qui souhaiteraient « épurer » la société des corps non conformes, culpabilisation moralisatrice, voire stigmatisation des autres, qui font le choix de laisser se poursuivre une gestation tout en étant informés d'une anomalie ou d'un risque graves, et de donner naissance à des personnes qui appelleront diverses formes de solidarité sociale (dans l'entraide, les dépenses collectives, les lieux de vie communs, etc.). Nous savons que dans une société qui ne propose pas les structures et les aides évitant aux personnes atteintes d'un déficit et à leurs proches les situations de discrimination et de handicap, la décision est biaisée [14]. La crainte et la culpabilité de mettre au monde un enfant qui apparaît de fait comme indésirable à « la société » sont une source de renoncement au futur enfant. En retour, le DPN a précisément aussi (pas seulement) le rôle de permettre d'avorter face à une situation apparaissant trop lourde à porter.

La collectivité, par la solidarité nationale, a donc l'obligation de développer une offre de soins et de « remédiation » pour qu'une situation native de déficience (atteinte des organes et des fonctions) soit la moins handicapante (socialement désavantageuse) possible, c'est-à-dire la

moins marquée possible par l'exclusion. C'est la condition même de la liberté de choix des couples face aux situations d'anomalies graves. La plupart des associations de personnes concernées par le handicap militent ainsi à la fois pour l'accroissement des possibilités de soins et pour le diagnostic anténatal. De façon parallèle, les équipes médicales spécialisées feront porter leurs efforts de recherche dans les deux directions : diagnostique d'une part, curative et palliative d'autre part.

Avec la technicisation de son suivi, la naissance, moment de la vie intime des sujets et d'un « jeu » de la nature, se trouve également considérée sous l'angle d'un processus objectif maîtrisable où la finalité de la procréation n'est plus seulement l'engendrement et la viabilité d'un enfant, mais l'adéquation de celui-ci à une norme contrôlée par des outils et à un désir traduit par des choix. Il s'agit de reconnaître cette évolution, d'en penser les enjeux, non de la repousser au nom d'un « naturalisme » dont on sait les détresses qu'il engendre (avortements clandestins avec ses risques, naissances dramatiques, enfants rejetés, etc.) et qui ne s'est d'ailleurs pas accompagné historiquement, loin de là, d'un plus grand respect pour les personnes handicapées ou malades de manière congénitale. Si l'usage du DPN est à interroger, c'est dans la mesure où il s'inscrit fondamentalement dans un projet de soin, d'assistance médicale de la gestation : l'objet même de la réflexion éthique à son égard consiste à chercher comment, surmontant l'ambivalence de ses significations, le DPN s'associe au respect d'autrui.

Dans les pays démocratiques, l'activité du DPN ne relève pas d'un projet étatique visant par une action généralisée et obligatoire à la non-naissance d'individus « indésirables ». Son but est clairement d'accroître d'une part les possibilités d'interventions thérapeutiques sur le fœtus *in utero* ou sur l'enfant immédiatement après la naissance, et d'autre part la liberté de choix des individus face à des situations potentiellement dramatiques. Elle s'inscrit donc dans un projet de soin et le nier serait nier le sens même d'une réponse médicale à apporter à l'inquiétude ou à la souffrance d'un couple ou d'une femme, sujets de droit et personnes objets de respect. Le premier souci est de donner une information aux futurs parents pour qu'ils aient la possibilité de mieux se poser la question de l'accueil d'un enfant souffrant d'une affection congénitale, et non pas d'encourager à l'avortement, même si de nombreuses maladies dépistées demeurent non guérissables chez le fœtus et représentent un poids pour la collectivité.

Éthique du diagnostic prénatal : les problèmes

La réflexion éthique sur le DPN fut l'objet de colloques et travaux dès 1970 aux États-Unis et 1976 en France. Les problèmes engageant de près ou de loin la responsabilité des praticiens sont en effet nombreux :

- problèmes des risques du geste d'examen, qui peut échouer ou provoquer des effets délétères (amniocentèse, cordocentèse) ;
- problèmes de la fiabilité du diagnostic, souvent exprimé en termes de probabilité ; ainsi, les marqueurs sériques ne permettent pas d'établir un diagnostic mais seulement d'évaluer un risque avec une spécificité qui n'est pas parfaite (possibilité de « faux négatifs ») ;
- problèmes des incertitudes sur les formes d'expression de la maladie qui relativisent d'autant la nature des « prédictions » possibles ;
- problèmes des effets de l'annonce de l'anomalie et de l'interprétation de la gravité de l'affection, qui impliquent des jugements de valeurs et des représentations qui sont des sources de divergences possibles dans l'appréhension de la situation ;
- problèmes de conciliation entre l'intérêt du futur enfant et celui de la femme qui le porte (par exemple dans le cas d'une chirurgie nécessaire sur le fœtus) ;
- problème de la pertinence ou non du dépistage de maladies incurables qui ne surviennent que relativement tard dans l'existence ;
- problèmes que posent la nature d'un projet d'éradication de certains caractères héréditaires de la population jugés indésirables ou celle de la promotion de certains autres caractères héréditaires, avec leurs éventuelles conséquences sur le statut social de ceux qui ont ou n'ont pas ces caractéristiques ;
- problèmes liés à la délimitation de la vie privée, à l'articulation des problématiques intimes du sujet avec des considérations engageant la vie et la responsabilité collective : jusqu'où respecter le désir individuel ? de quel droit juger le désir d'autrui et statuer sur lui ?
- problèmes d'équité : si le couple « à risque » peut bénéficier d'un suivi permettant la naissance d'un enfant sain et normal, pourquoi ce progrès médical serait-il inaccessible à d'autres couples partageant ce désir ?

La liste n'est pas close (problèmes économiques, problèmes juridiques, etc.).

Ces problèmes sont d'autant plus importants que, d'une approche « parcimonieuse » du DPN, on est rapidement passé à une pratique d'ampleur qui semble marquer un point de non-retour des pratiques et des mœurs, au risque d'une banalisation. D'abord réservé, des années 1970 à 1990, aux populations « à risque » connues (par l'âge ou les antécédents familiaux), le DPN s'intègre aujourd'hui au suivi de routine de la grossesse, soutenu en France par sa prise en charge par la Sécurité sociale [15]. Les femmes l'acceptent en grande majorité et les généticiens ne sont plus leurs interlocuteurs uniques (ou privilégiés) vu l'augmentation du nombre des pathologies dépistées et leur caractère non toujours génétique. De ce fait, la question n'est plus uniquement celle d'un conseil génétique, mais celle d'une information médicale pouvant faire appel à des connaissances relevant de multiples spécialités.

Comme le souligne F.A. Isambert [16], le DPN est une pratique qui a ses normes, son *ethos*, et qui, face à de nouvelles problématiques, a été le lieu d'une adaptation de la réflexion, et même d'une certaine inventivité. Le

protocole de la démarche de DPN a été fixé très tôt. On en trouve la description en France dès 1976 [17]. Plusieurs moments sont distingués et structurent un cheminement : la consultation (avec des généticiens, s'il y a présomption de problèmes), la décision de l'amniocentèse (qui est une codécision de la patiente, informée et consentante, et du praticien, qui en apprécie la pertinence), le geste de ponction (avec les risques d'échec de la ponction et surtout, bien que rarement, d'un avortement), l'analyse des résultats, la communication de l'information. On peut noter que le DPN est l'un des domaines où la médecine a le plus tôt dépassé sa réticence à donner loyalement l'information au patient et à lui laisser la décision en dernier ressort.

Il est classique de distinguer trois types de situations :

- des situations relativement simples, ne laissant guère place au doute ou au choix, ainsi des malformations si graves qu'elles interdisent la vie ou l'altèrent très lourdement de manière irréversible et incurable (anencéphalie, spina bifida, etc.) ;
- des situations où l'hésitation sur la poursuite de la grossesse est légitime, ainsi des pathologies assurément sévères ou à risque élevé de le devenir ;
- des situations problématiques lorsque la gravité de l'anomalie ne fait pas objet de consensus (trisomie 21, malformations).

Mais à cette approche se voulant objective s'articulent des évaluations plus subjectives mettant en perspective l'interprétation des faits. Sous cet aspect, les critères de jugement initialement justificatifs du DPN, tout en demeurant souvent des repères importants, font figure de références relatives ou en voie d'abandon [18] :

- la gravité (critère inscrit dans la loi) est sujette à interprétation ou n'est plus une indication incontournable ;
- l'incurabilité ne suffit pas ; l'existence de traitements ou de prothèses ne peut pas toujours convaincre de poursuivre la grossesse ;
- la certitude de la maladie, qui pouvait notamment exister pour le diagnostic de la trisomie 21, n'existe pas pour nombre de pathologies, et c'est souvent une probabilité de risque qui motive l'interruption de la grossesse.

La nécessité d'une réflexion spécifique

Soyons précis : ce qui est interprété comme anomalie ou dysfonctionnement biologique n'est pas de même ordre que la situation et le vécu des personnes. Il faut veiller à ne pas confondre des significations relevant de normativités distinctes : l'anormalité biologique (le déficit, l'anomalie), évaluée au regard de la constitution habituelle des organismes, n'est pas l'anormalité sociale, expression à travers la construction de situations discriminatoires d'une dévalorisation des individus marqués de telle ou telle différence « objective » (déficits, apparence physique, maladies). L'articulation entre les caractères physiologiques ou génétiques (ordre des malformations et anomalies) de la vie saisie dans son caractère naturel et les conditions sociales et subjectives d'existence des individus (ordre du jugement de valeur affectif et moral) est donc un problème constant.

Par exemple, répondre à une question telle que « Un individu atteint de trisomie 21 souffre-t-il ? » *ne peut pas* servir à trancher celle de savoir si cette forme de vie est « acceptable ». L'évaluation médicale (« atteint de ») établit l'anomalie et permet d'informer de la pathologie avec ses conséquences connues. Cette description n'est pas exclusive de l'évaluation : les effets de la trisomie 21 sont dits de manière consensuelle « graves » au sens où ils compromettent et même interdisent une possibilité d'existence normale. Mais décider de la valeur (entièrement indésirable, ou non désirable mais acceptable, ou pleinement acceptable) de cette existence n'est pas tant une question résolue par ce constat objectif qu'une interrogation ouverte par lui.

Nos avis divergent en effet sur ce qui donne sens à l'existence. Cette pluralité de déterminations est d'ailleurs la condition même du sens, lequel ne s'impose pas comme un fait, mais est synonyme de la liberté humaine. Elle exprime aussi ce que la vie démocratique a pour vocation de respecter et de protéger. Il serait donc vain ou trompeur (qu'il y ait même toute apparence de normalité ou à l'inverse pathologie gravissime certaine) de prétendre « déduire » du constat médical l'argument légitimant la poursuite ou non de la gestation car il s'agit là de valeur accordée à un état de fait et susceptible de variation selon les contextes, les mœurs et les réflexions (ainsi la loi détermine *par convention* un délai autorisant l'avortement en l'absence même de pathologie, qui varie selon les États et les époques).

Remarquons qu'un semblable brouillage des plans peut être subrepticement induit lorsqu'on parle du fœtus comme d'un patient. Rappelons la rigoureuse remarque de Canguilhem : il n'y a jamais d'organe ou de partie du corps « malade » *stricto sensu* au sens où on ne soigne jamais un organisme, mais toujours un *sujet*. Interpréter le fœtus comme un patient (un individu, et par extension possible : un sujet de droit, une personne), c'est dépasser le plan de l'observation médicale. Il s'agit là d'un autre ordre de discours et d'un autre regard, qui introduisent des présuppositions que tous ne partageront pas. Tout au plus s'agit-il dans le champ de la médecine d'une métaphore pour dire qu'elle se propose d'intervenir, avec son consentement, sur le corps de la femme enceinte pour se soucier de l'être en devenir qu'elle porte. Nul besoin d'entrer dans les discussions traditionnelles sur le caractère de « personne » ou pas de l'embryon ou du fœtus (discussions d'ailleurs sans fin puisqu'alimentées par des présuppositions incompatibles entre elles et qui relèvent plus de la morale et de convictions privées que d'une réflexion éthique proprement dite), pour reconnaître d'une part que l'être en développement mérite attention et soins et d'autre part qu'il est, en son développement (si nous laissons de côté la perspective, encore imaginaire, de l'ectogenèse [19]), indissociable du corps de la personne qui le porte. C'est d'ailleurs la position du droit français actuel selon lequel l'embryon et le fœtus n'ont pas d'existence

juridique en dehors de la personne de la femme, sans être privés pour autant de protection juridique. En ce sens, le soin dû au premier est *ipso facto* un soin apporté à la seconde, et le contester conduirait à produire la représentation qu'il y a deux êtres, l'un enfermé dans l'autre réduit à un statut provisoire et secondaire de « contenant » (et non plus de sujet avec ses vécus, de personne enceinte avec ses propres responsabilités), ou bien au contraire à nier la situation originale de la grossesse où un être est progressivement en formation dans et par un autre. La grossesse est un devenir qui ne peut se penser dans les termes simplistes de l'unité (absence de ce devenir) et de la dualité (achèvement de ce devenir). Cette situation doit être considérée dans sa complexité spécifique, à l'écart des interprétations susceptibles, par les valeurs et représentations idéologiques projetées, de faire écran au souci de soin et de respect. Les caractéristiques du fœtus sont des faits. Son statut est une interprétation. Le second ne se déduit pas des premières.

Un diagnostic ne fournit que des éléments de réflexion. La légitimité d'une évaluation ou d'une décision engage toujours notre responsabilité. Le pire serait donc sous cet angle de dresser la nomenclature des formes de vie indésirables comme si cela relevait d'une appréciation objective, indiscutable, privant les sujets de leur appréciation propre. C'est bien cette délibération responsable et collégiale que le législateur français a protégée en écartant l'idée d'une liste des pathologies ouvrant droit à l'interruption médicale de grossesse, soutenu sur cette position par le Comité consultatif national d'éthique (avis n° 107 du 17 novembre 2009). Si certains la souhaitent, sous le double argument (sans doute discutable) d'une simplicité d'utilisation et de l'immunisation contre tout risque de recours médico-légal introduit par les parents ou par le ministère public, elle se concilie mal avec une éthique de la responsabilité où les acteurs du soin s'orientent en tenant compte de la singularité des situations et des sujets. Car la contrepartie de la distinction entre évaluation médicale et évaluation du sens des situations est, du point de vue éthique, le respect de la parole et du désir des sujets. On se méfie par là du thème de la crainte d'une dérive, qui peut conduire par réflexe défensif à l'idée d'une médecine ayant à garantir un certain ordre moral des choses. Ainsi pourrait s'entendre en effet aussi le regret parfois exprimé de l'absence, dans la loi, d'une liste explicite des pathologies ouvrant droit à l'interruption médicale de grossesse : elle définirait le médecin comme agent public ayant à sa disposition une « lettre de mission » supposée claire et éventuellement opposable aux demandes jugées problématiques. Si cette option n'a pas été retenue lors du débat parlementaire, c'est pour permettre au contraire que puissent être « pris en considération le paramètre majeur de l'histoire du couple demandeur » : « le vécu biographique et la dimension existentielle qui s'attachent à la maladie, participent de la détermination de son degré de gravité[4] ».

[4] Délibération 2008 CO-12, séance du 28 mars 2008 du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine.

Éthique du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal : collégialité et place du sujet

La banalisation sociale ou professionnelle d'un examen ne légitime pas sa présentation routinière auprès des personnes qui s'y confrontent exceptionnellement, pour un enjeu existentiel propre. Derrière les dossiers, l'énoncé des chiffres, la projection des images, il y a des personnes, des existences singulières, des concitoyens. C'est dans la perspective du rapport à autrui que l'éthique du soin invite à envisager les problèmes et la réflexion évoqués précédemment. Les enjeux et pratiques du diagnostic prénatal ont à s'articuler à la question de la rencontre : rencontre entre un couple et une équipe qui aura la mission d'annoncer ou de confirmer une mauvaise nouvelle et d'accompagner dès lors le couple dans sa réflexion. Parler de rencontre, c'est dépasser la figure du face-à-face où s'affronteraient deux logiques (intime/médicale), deux sphères de légitimité (privée/collective), ou encore deux pouvoirs (aux prérogatives délimitées par la loi ou déterminées par des relations d'autorité et d'influence). Dans la rencontre se trouve visée l'élaboration d'un sens qui tirera pour partie, sinon essentiellement, sa valeur d'être interrogé et élaboré en commun.

Face aux difficultés de fonder l'argumentaire motivant l'interruption ou la poursuite d'une grossesse lorsqu'elles sont en question, le législateur français a créé (loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique) les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). Le vœu principal est d'assurer une visibilité et une collégialité de la réflexion, qui tendent à substituer à la notion d'expertise la recherche d'un accord collectif. Encore faut-il que les acteurs fassent leurs les exigences de l'éthique de la discussion, s'explicitent la finalité de ces moments et la nature de l'accord recherché. Il est donc requis que l'équipe intègre dans sa pratique la nécessité d'une réflexion à la fois personnelle et partagée de ses membres, entretenue et jamais figée, qui appelle sans doute la nécessité d'une formation spécifique.

La pluridisciplinarité traduit le souci de dépasser l'ambivalence du DPN (outil social, outil de soin individuel) en faisant sa place au sujet – non en lui opposant la force d'un groupe. Face à la détection d'une anomalie, l'information (claire, loyale), la prudence et la prévenance sont requises. Le DPN tient son sens éthique de prendre place dans une relation parlée, ouverte, cherchant à faire lien entre des informations, des possibilités, des contextes, des vécus, des idées, pour que les sujets d'abord concernés que sont les futurs parents soient en position de définir au mieux leur intérêt – position qui n'est pas d'emblée assurée et qui s'accomplit au contraire dans un cheminement que le soignant permet et accompagne du fait d'un certain savoir. Les membres de l'équipe du diagnostic prénatal chercheront ainsi, entre eux-mêmes et en dialoguant avec le couple, à définir une position commune, qui pourra être

autant celle d'une perplexité, d'un questionnement, que celle d'un choix préférable ou d'une décision « qui s'impose ». Ils tiendront compte à la fois du contexte médical, de l'environnement social et d'éléments relevant de la vie privée et subjective du couple. Ce dernier, destinataire constant de cette attention, centre de gravité de la relation de soin, pourra sans doute mieux dès lors mûrir un choix qui sera le sien, et non celui des autres ou de la société, dans la limite de ce qui ne porte pas atteinte aux conditions de la vie commune démocratique.

Une telle éthique ne résout pas tous les problèmes, notamment dans les cas de choix individuels (exceptionnels) allant contre l'avis général, contre l'intérêt du futur enfant, ou sortant des limites fixées par la loi. Elle n'est pas une science ou une expertise déterminant les bonnes et les mauvaises réponses : tout projet de vie s'expose à un futur par principe non complètement anticipable, dont la signification est ouverte dans une histoire. Mais elle permet de poser la question de savoir jusqu'où la naissance est une affaire privée et à partir de quand elle devient une question qui intéresse la collectivité. Elle entend aussi couper court aux formes résiduelles d'un pouvoir médical susceptible de perdre de vue le lien essentiel qui lie le soin au respect d'autrui et s'opposer à l'expression d'une normativité moralisatrice parmi d'autres afin de privilégier l'*entente*, au double sens de la compréhension d'autrui et de la réaffirmation du lien social, *versus* l'incompréhension et la discorde. La collégialité de sa réflexion marque l'effort pour échapper à l'alternative d'une directive médicale ou d'un libre cours laissé au désir d'autrui où l'autonomie serait confondue avec l'individualisme.

La pluridisciplinarité s'étend aussi hors des CPDPN. Le spécialiste d'organes ou de pathologies sera consulté au sein du CHU de rattachement, voire dans une autre ville dans les cas complexes ou rares. Ce recours indispensable, tant il apparaît que plus une équipe est compétente moins elle a tendance à minimiser les effets de l'affection, expose cependant à deux risques au moins. D'abord, la parole de l'expert fait loi et confronte celui-ci à une solitude décisionnelle parfois embarrassante pendant qu'elle décharge l'ensemble de l'équipe de la nécessité d'une réflexion. Ensuite, l'instrumentalisation de cette parole et l'orientation possible du débat en fonction du choix de l'expert retenu. Ainsi la question pertinente à poser à ce référent semblerait plus devoir être : « Avons-nous bien pensé à tout ce qu'il était possible ? » davantage que la question d'un « Que faire ? ». À un degré supplémentaire de complexité, le recours à un comité d'éthique qui aurait pour interrogation « Faisons-nous bien ? » risque de n'être qu'un moyen de se rassurer, d'appeler des normes à observer se substituant à la réflexion. Il apparaît nécessaire d'écarter de telles visées au profit d'une inquiétude cultivée, la fonction d'un comité d'éthique étant alors d'ouvrir un lieu extérieur et élargi où se travaille l'interrogation « Nous sommes-nous suffisamment inquiétés de tout ? ».

Cela pourrait être également la raison d'être d'un partage d'expériences entre les différentes équipes des CPDPN au niveau national. Il ne s'agirait pas de réduire le fait qu'il ne peut exister que des vérités subjectives quand on considère le jugement sur la valeur de la vie, mais de penser l'homogénéisation des pratiques à la lumière de l'intégration nécessaire de la dimension d'incertitude, parfois d'ignorance, inhérente à la pratique du diagnostic prénatal. C'est donc, au-delà des protocoles et méthodologies, l'éthique qui est à même de définir les lignes de convergence ou de recoupement des réflexions d'un lieu à l'autre, garantie d'une égalité de respect pour le citoyen.

La place faite au sujet justifie la pluridisciplinarité et la collégialité de la réflexion. Le temps de la rencontre avec le couple, lors de plusieurs entretiens médicaux, avec autant d'interlocuteurs que la pathologie ou que le couple le demandent (pédiatre, généticien spécialiste d'organe ou de fonction, psychologue, psychiatre, etc.) est particulièrement importante. Le respect du *tempo* de la construction de la décision, qui fait alterner les moments de discussion et les moments de réflexion personnelle, participe à la pertinence de celle-ci. Pour les professionnels concernés, il convient en premier lieu de chercher à prendre la mesure des effets de l'annonce d'une anomalie suite à un examen pratiqué dans le cadre de la surveillance de la grossesse. La médiatisation du DPN et l'existence répandue d'une anxiété au cours de toute grossesse empêchent de considérer cette annonce comme totalement imprévue ou imprévisible [20, 21]. Le risque est toujours plus ou moins suspecté. Il convient également de s'abstenir de donner d'emblée une réponse faisant référence au cadre légal. Ce qui est attendu ou requis dans les premiers moments de désarroi est une écoute et parfois il faut accueillir la protestation qui s'exprime. Une référence prématurée aux règles de droit risque d'ajouter au sentiment d'injustice causé par l'exclusion du groupe des grossesses heureuses celui que suscite l'exclusion d'une quelconque possibilité de liberté et de réaction solidaire.

On pourra bien plutôt expliquer le fonctionnement de l'équipe du CPDPN, et notamment informer de l'existence d'un débat pluridisciplinaire où toutes les options seront discutées et évaluées, afin de marquer, dès le début de la rencontre, la position des membres de l'équipe médicale comme partenaires et non pas comme juges autoritaires ou censeurs. C'est laisser également au couple le temps de réinterroger ses premières réactions. Ainsi, certaines demandes d'interruption médicale de grossesse faites dès l'annonce peuvent-elles être lues comme une façon de garder le bébé imaginaire, exempt de toute tare, en supprimant le fœtus réel [22]. En évitant au couple de s'enfermer dans une logique d'opposition, avec le risque qu'il ne retienne que les arguments jugés propices à obtenir ce qu'il estime lui être refusé, on peut parfois libérer la possibilité d'un progressif transfert des investissements affectifs fixés jusqu'alors sur l'image d'un enfant idéalisé vers l'enfant réel à naître, avec sa présence singulière qui sera à vivre, premiers pas d'une démarche inhérente à toute « parentalisation ».

La préoccupation première consiste donc à ce que le couple et l'équipe se reconnaissent mutuellement comme partenaires solidaires d'une discussion, condition d'un jugement approprié à la situation aux yeux de ceux qui en sont les acteurs. Ce jugement est celui qui parvient à conjuguer l'élaboration d'une position médicale commune

du côté de l'équipe avec celle d'un choix réfléchi du côté du couple vis-à-vis de son projet parental. C'est d'ailleurs l'esprit du texte de loi qui encadre ces pratiques en donnant le primat à la délibération plutôt qu'à l'application de règles préétablies, en invitant à une argumentation qui ne soit pas écrasée par la perspective de la faute (voir Chapitre 44, « Aspects réglementaires et médicolégaux du diagnostic prénatal : les textes en vigueur et évolution des jurisprudences »).

Dissiper le sentiment de culpabilité (d'autant plus fort que l'anomalie révélée fait suite à une première naissance « anormale »), soulager l'accablement et la détresse, informer sans noircir ni minimiser les conséquences possibles de la pathologie identifiée ou suspectée, comme de celles de leur décision (jamais anodine) relèvent à part entière de la compétence médicale sauf à considérer que la prestation médicale n'est plus de l'ordre du soin d'un sujet, ce qui serait abolir tout souci éthique. Mais la relation thérapeutique d'aide, qui est à défendre et à promouvoir contre tout abandon ou négligence, ne peut pas être un rôle de tutelle ou de directeur de conscience. L'équipe doit jouer ici un rôle de conseil, sans perdre de vue que sa perception n'est pas, ne peut pas être et n'a pas à être celle du couple. Même le « vous avez bien fait » n'est pas de mise : les échos, parfois lointains dans l'existence, de telles situations sont peu prévisibles. En revanche, praticiens et couple peuvent viser un « nous avons essayé de faire au mieux », objectif prudent mais riche de sens contre un scepticisme ou une démission de jugement qui seraient des ruptures de solidarité.

La visée éthique du diagnostic prénatal : éléments de réflexion

Si renvoyer la question de la responsabilité aux seules volontés individuelles est trop court (un cadre d'acceptation sociale doit être défini et respecté), la résoudre par le jugement des professionnels et des groupes de réflexion spécialisés ne convient pas davantage (le respect des volontés des personnes disparaîtrait). Il faut donc viser à construire des accords, ce qui, dans la pratique, est très majoritairement possible, et faire confiance à la décision finale du couple, qui aura à vivre son choix dans le temps. Le projet parental reste d'ordre intime, privé, même s'il s'appuie sur la socialité (les mœurs), s'inscrit dans le cadre légal fixant *a minima* les règles du « vivre ensemble », et bénéficie des structures collectives (maternités, sécurité sociale, etc.). Nous ne pouvons entrer dans les discussions théoriques portant sur les modalités de cet accord (par exemple sur le statut du consensus), mais il suffira ici de préciser que la fin est moins d'avoir raison, de défendre telle conception du bien (visée morale ou idéologique) ou d'obéir à telle norme (loi, déontologie, *ethos* corporatiste, etc.), que de parvenir à une entente fondée sur la solidarité et sur la compréhension mutuelle, permettant aux personnes premières concernées, à savoir la femme, le couple, de prendre la mesure d'une perspective inattendue, de faire un choix éclairé et bien pesé, de mieux vivre et mieux penser la situation qui est la leur.

En tout état de cause, comme nous l'avons dit, la question éthique (qui peut par ailleurs se déployer dans le champ du débat théorique) n'est pas, sur le terrain, face à telle situation, de trancher dans un conflit d'opinions, de convictions, de valeurs, en vue d'avoir raison ou d'identifier la conception la plus vertueuse de la vie. Ce serait nier la reconnaissance du pluralisme moral, faire immixtion violente dans le désir et l'histoire des sujets, instaurer un rapport de force qui s'opposerait à la relation de confiance, de solidarité et de respect qu'il s'agit d'instituer. Si des individus font parfois état de demandes proprement irrecevables le cas semble rare, et il s'agit alors souvent moins d'éthique que de rappeler la loi ou d'interroger l'autonomie réelle des sujets. L'autonomie ne signifie en effet pas l'individualisme, ni l'abstraction des contextes (sociaux entre autres) où s'enracine la vie subjective, encore moins un concept unitaire servant à fonder toute revendication (par exemple l'autonomie que le droit reconnaît ne coïncide pas nécessairement avec celle que le sujet se reconnaît) [23, 24]. Il n'y a au vrai aucune contradiction entre viser le respect de l'autonomie et se soucier du lien social. Au contraire : ces exigences s'accomplissent l'une par l'autre. Il s'agit ainsi d'articuler concrètement l'autonomie à la responsabilité : mes choix engagent toujours un rapport aux autres en général, et à certains autres en particulier. Promouvoir par l'information, le conseil, les rencontres, le soutien, la possibilité d'un choix éclairé (en reconnaissant la part irréductible d'ombre dans les actions humaines), c'est engager, incarner, partager ce travail de responsabilité avec autrui. Tel est le travail éthique, dont la visée consiste davantage à réassurer un lien social, un respect, une compréhension, que de donner raison à l'une ou à l'autre des parties en cas de désaccord. Dans le contexte de pluralisme démocratique, il importe de construire des accords entre des sujets par ailleurs en possible désaccord dans leurs valeurs et leurs représentations de la vie humaine ; il s'agit, comme le dit P. Ricœur, de construire un accord avec nos désaccords.

C'est la reconnaissance du pluralisme moral, qui suggère un niveau d'accord possible comme respect des personnes et des contextes (niveau de la morale minimale, *thin moral* [25]), qui inspire l'attitude, que nous évoquions, d'*entente* au double sens du terme : recherche d'un accord tissé par l'échange effectif au-delà des désaccords ou différences, ouverture à autrui dans ses coordonnées existentielles propres. Tel peut être l'esprit d'une préoccupation éthique du DPN : responsabiliser le choix de chacun dans son rapport à autrui (le futur parent vis-à-vis du futur enfant, le médecin et le soignant vis-à-vis du futur parent, les citoyens vis-à-vis du lien social), en cultivant l'inquiétude et le questionnement.

On gagnera sans doute, dans cette tâche, à articuler des vues de fond sur la réflexion éthique (philosophie) avec la mobilisation de différents savoirs de la relation (expérience clinique, psychologie, psychiatrie) attentifs à la prise en compte des situations et problématiques individuelles. Éviter la maltraitance, l'abandon, le refus

d'entendre et de comprendre l'autre, donc les rapports de violence, définit sans doute plus concrètement que le risque d'eugénisme les limites négatives de cette réflexion dans le cadre des pratiques actuelles. Plus avant, la crainte d'une objectivation de l'enfant par les choix de ses futurs parents ne repose-t-elle pas sur le poids excessif donné à la biologie dans le déterminisme du sujet, notamment pour ce qui concerne les facteurs génétiques ? Posons par exemple cette question : pourquoi est-il véritablement problématique de choisir le sexe de son enfant si les choix individuels ne tendent pas à privilégier unilatéralement tel sexe au détriment d'un autre au sein de la société ? Qui peut dire comment l'altérité du futur être s'articulera avec le désir de ses parents ?

Il est des évidences et des représentations dont il faut se méfier. Le non-choix de la nature (qu'on « laisse faire ») n'a peut-être pas plus de « valeur » que la prise en compte des désirs individuels quant aux caractères du futur enfant. Il y a ici deux questions : désirer non seulement *un* enfant mais *tel* enfant (en bonne santé, sans déficience, présentant telle caractéristique) est-il un choix légitime ? L'acte d'y aider est-il encore d'ordre thérapeutique et *a fortiori* médical ? Il est probable que nous assistions à une réactivation et une extension du débat lorsqu'il sera possible, en pratique courante, d'avoir accès, grâce à une ponction veineuse pratiquée chez la femme enceinte, aux cellules fœtales. Si la médecine peut techniquement avoir accès à des informations sur l'embryon avant 14 semaines d'aménorrhée, comment déterminera-t-on l'opportunité de les chercher (et lesquelles ?) et de les fournir aux femmes qui le souhaitent ? Cela est-il manquer de respect à autrui que d'avoir déterminé certains de ses traits physiques au cours de sa gestation ? On interroge par là le regard que nous portons sur nos existences et sur nos devoirs envers nous-mêmes au sein du vivre-ensemble. L'éthique, qui refuse de s'identifier avec telle morale ou telle idéologie, réfère la légitimité des actes et choix au respect dû à la personne à la fois comme semblable en droit et comme autrui unique. Elle a pour objet le respect dû à tout être né – fille ou garçon, malade ou pas, atteint d'une déficience ou pas, choisi ou pas – dans la communauté humaine (et l'on ne saurait confondre les « intérêts » putatifs d'un fœtus et les conséquences bien réelles d'une naissance sur la vie présente et à venir d'une femme, d'un couple, d'une famille).

L'équilibre entre le respect des sujets considérés dans la pluralité de leurs convictions (ayant par exemple un droit égal à penser que l'embryon est ou n'est pas une personne) et la pression normativiste de la société est précaire. En effet, nous l'avons noté, les sujets intériorisent eux-mêmes des normes d'intolérance. Nos « choix propres » peuvent être interprétés comme l'expression de normes collectives, de préjugés, de croyances, de références communautaires, qui ne garantissent aucunement leur justification. Mais cela est dire que la réflexion de chacun est requise. À cette fin, la construction d'une tolérance exige la discussion et le partage de la réflexion. Les questions éthiques engagées par le DPN sont constantes et vives. Mais elles sont des richesses, témoignant du sens ouvert de la vie humaine, non des obstacles dont il y aurait lieu de se plaindre ou qu'il faudrait, illusoirement, dissoudre par des normes nous déresponsabilisant.

RÉFÉRENCES

[1] Jacques B. Sociologie de l'accouchement. Paris : PUF ; 2007.

[2] Beck U. La société du risque. Sur la voie d'une autre modernité. Paris : Aubier ; 2001.

[3] Dasen V. L'embryon humain à travers l'histoire. Gollion (Suisse) : Infolio ; 2007.

[4] Jacquart D, Thomasset C. Sexualité et savoir médical au Moyen Âge. Paris : PUF ; 1985.

[5] Baud JP. Le droit de vie et de mort. Paris : Aubier ; 2001.

[6] «Dans cent ans». La Revue Scientifique. mars 1892.

[7] Guillebaud JC. Principe d'humanité. Paris : Le Seuil ; 2001.

[8] http://www.lemonde.fr/ameriques/article/2007/10/20/le-scandale-ne-des-propos-racistes-du-prix-nobel-james-watson-s-amplifie_969190_3222.html.

[9] Bénichou G. «Le tamisage des naissances». In : Cités, 28. PUF ; 2006.

[10] http://www.sogc.org/jogc/abstracts/full/200604_SOGCClinicalPracticeGuidelines_2.pdf.

[11] Manier B. Quand les femmes auront disparu. L'élimination des filles en Inde et en Asie. Paris : La Découverte ; 2008.

[12] Sticker HJ. Corps infirmes et société. Paris : Aubier ; 1982.

[13] Habermas J. L'avenir de la nature humaine – Vers un eugénisme libéral ? Paris : Gallimard ; 2002.

[14] Lippman A. «Doit-on étendre le diagnostic prénatal ? ». Montréal : L'Observatoire de la génétique ; 2002.

[15] Pinell P. Diagnostic prénatal. In : Lecourt D, editor. Dictionnaire de la pensée médicale. Paris : PUF ; 2004.

[16] Isambert FA. Éthique et génétique. De l'utopie eugénique au contrôle des malformations congénitales. Revue Française de Sociologie 1980 ; 21–3.

[17] Boué J, et al. Diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques, résultats de 3 années. Archives Françaises de Pédiatrie 1976 ; .

[18] Mattéi JF, Malzac P. Le diagnostic prénatal. In : Questions d'éthique biomédicale. Paris : Flammarion ; 2008.

RÉFÉRENCES

[19] Atlan H. U.A. L'Utérus artificiel. Paris : Le Seuil ; 2005.

[20] Missonier S. Enfant, famille, professionnels face à la révélation postnatale du handicap à la maternité. Le Carnet Psy 1995 ; 9.

[21] Mazet P, et al. L'échographie obstétricale : un lieu précoce des avatars de la paternité. In : Psychiatrie périnatale. Paris : PUF ; 1998.

[22] Soulé M. L'enfant dans la tête, enfant imaginaire. In : Brazelton TB, Cramer B, Kreisler L, et al., editors. La dynamique du nourrisson, ou «Quoi de neuf bébé ? ». ESF ; 1984.

[23] Jouan M, Laugier S. Comment penser l'autonomie ? Paris : PUF ; 2009.

[24] Iacub M. Penser les droits de la naissance. Paris : PUF ; 2002.

[25] Walzer M. Morale maximale, morale minimale. Paris : Bayard ; 2004.

Index

A
ACC. *Voir* Agénésie du corps calleux
Accompagnement néonatal, 443
Acétylcholinestérase, 283, 293
Achondrogenèse, 107, 239
Achondroplasie, 107, 116, 238
Aciclovir, 348, 369
Acide(s)
– aminés, 283
– folique, 132, 139, 249
– para-amino-hippurique, 284
– valproïque, 132
Acidurie
– glutarique de type 2, 251
– méthylmalonique, 252
Acranie, 106
Acrocéphalie, 144
Acyl-CoA deshydrogénases, 250
ADN viral, 362
Adzick (classification de), 180
AFI. *Voir* Anasarque fœtale immunologique
AFNI. *Voir* Anasarque fœtale non immunologique
AFTN. *Voir* Anomalies de fermeture du tube neural (AFNT)
Ag pp65, 330
Âge gestationnel, 3
Agénésie
– cérébelleuse, 30
– commissurale, 22
– des cellules de Leydig, 229
– des valves pulmonaires, 164
– du corps calleux, 22, 32, 110, 114, 118
– du ductus venosus, 158
– rénale
–– bilatérale, 298
–– unilatérale, 211
– septale, 108
– tibiale, 246
– vermienne, 123
Agents tératogènes, 411
Agglutinines irrégulières, 293
Agyrie, 27, 119
Aicardi (syndrome d'), 30, 107, 112
AIPFM. *Voir* Allo-immunisation fœtomaternelle plaquettaire
Alagille (syndrome d'), 165
Alcoolisme fœtal (syndrome d'), 107, 116
Allèle, 55
Allo-anticorps, 393
Allo-antigènes, 393
Allo-immunisation
– anti-C, 401
– anti-E, 401
– érythrocytaire, 289, 393, 401
– fœtomaternelle, 46
–– érythrocytaire, 292
–– plaquettaire, 389, 393–395, 397
–– sévère, 444
– maternelle, 71
– Rhésus, 47, 49, 50
5-Alpha-aromatase, 227
– déficit en, 227
Alpha-fœtoprotéine (α-FP), 46, 93, 135, 234, 293, 341
Alpha-1-fœtoprotéine, 284
– sérique, 135
Alphaherpesvirinae, 366
5-Alpha-réductase, 228
Alpha-thalassémie, 229
Ambiguïté sexuelle, 224
Amélie, 245
Amino-acidopathie, 249
Amniocentèse, 45, 65, 92
– hydrorrhée post-, 46
Amniodrainage, 274, 293, 294
Amnio-infusion, 46, 302
– intrapartum, 292
– itérative, 303
Amniotomie, 295, 419–421
Amputations, 308
Amyotrophie spinale, 74
Analgésie fœtale, 417
Anamnios, 46, 212, 298
Anasarque, 98, 180, 403
– fœtale, 401
–– immunologique, 383
–– non immunologique, 383
– fœtoplacentaire, 289, 340
– sans hygroma colli, 92
Anastomoses
– artério-artérielles, 292
– artérioveineuses, 292
Andersen (maladie d'), 251
Anémie fœtale, 45, 184, 340, 387, 401
Anencéphalie, 84, 106, 131, 132, 289, 308
Aneuploïdie, 81, 82, 291
Angelman (syndrome d'), 100
Angioscanner volumique, 35
Angiotensine, 270
Anomalie(s)
– chromosomiques, 45, 55, 255
– de fermeture du tube neural (AFTN), 131, 444
– osseuses focales, 42
– ostéochondrales, 291
– rénales, 209
– urétérales, 209
– urétrales, 209
– vésicales, 209
Anophtalmie, 145
– unilatérale, 308
Anotie, 145
Anti-agrégants plaquettaires, 265
Anti-CCR5, 373
Anticorps. *Voir aussi* Allo-anticorps et Auto-anticorps
– anti-HBc, 362, 363
– anti-HBs, 363
– anti-VHC, 365
– antiplaquettes, 391
– antirécepteurs de la TSH (TRAK), 147–149

Antithyroperoxydase, 147
Antigène
– HBc, 361
– HBe, 361
– HBs, 361, 363
– P, 339
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), 294, 301
Anti-intégrases, 373
Antiphospholipides (syndrome des), 389, 392
Antiprostaglandines, 294
Antithyroïdiens de synthèse, 147, 148, 150
Antley-Bixler (syndrome d'), 228
Aorte (coarctation de l'), 168
Apert (syndrome d'), 116, 127, 144
Apgar (score d'), 256, 300
Aplasie
– rénale, 209
– tégumentaire congénitale, 312
Apple peel, 204
Aqueduc de Sylvius (sténose de l'), 32
Arnold-Chiari (malformation d'), 30, 122, 135
Artère
– cérébrale moyenne, 262
– ombilicale
–– Doppler, 260
–– pH, 256
– péricalleuse, 24
– utérine
–– Doppler, 260
Arthrogrypose, 298, 301
Ascite, 383
Atrésie
– anorectale, 206
– bronchique, 184
– de l'œsophage, 91
– du pylore, 202
– duodénale, 91, 202, 203
– jéjunale, 202
– jéjuno-iléale, 204
– œsophagienne, 200
– pulmonaire à septum ouvert, 163
– tricuspide, 162
Atripla®, 373
Audipog, 255
Auto-anticorps, 389
Autopsie, 417, 424, 440
– consentement parental, 437
Autosomes, 55
Avidité, 352
– des IgG, 320
Azathioprine, 392
AZT, 373

B

11β-hydroxylase, 227
18β-hydroxylase, 227
β-hCG, 3, 92
Ballantyne (syndrome de), 341
Bandes amniotiques (séquence des), 187
Bannayan-Riley-Ruvalcaba (syndrome de), 107
Barkovich, 27
Bartter (syndrome de), 289
Basedow (maladie de – maternelle), 147–149
Bassinets, 210
Beckwith-Wiedemann (syndrome de), 100, 190
Béclard, 149
Beemer (syndrome de), 242
Bicuspidie, 99
Bifidité, 217
– sternale, 187
Bilirubinamnie, 403
Bioéthique, 471
Biométrie, 4
Blastème métanéphronique, 214
Blastocyste, 74
Bleu de Coomassie, 284
Bourneville (sclérose de), 26, 27, 61, 117, 118
Brachycéphalie, 91, 106, 127, 144
Brides
– amniotiques, 307, 309
– innocentes, 312
Butyrylcholinestérase, 138

C

Calcifications
– intracérébrales périventriculaires, 356
– intracrâniennes, 354, 357
– intraparenchymateuses, 28, 357
– périventriculaires, 357
Calices, 209
Callipers, 5
Camptodactylie, 243
Canal
– artériel (persistance du), 321
– atrioventriculaire, 91, 155
–– complet, 91
– d'Arantius, 83
– de Wolff, 209, 225
– vitellin, 3
Cancérogenèse, 42
Cantrell (syndrome de), 187, 190, 312
Capsule interne, 103
Carcinome
– bronchiolo-alvéolaire, 182
– hépatocellulaire, 364
Cardiomégalie, 341
Cardiomyopathies, 168
– dilatées, 169
– hypertrophiques, 169
– restrictives, 169
Cardiopathie, 91, 153, 289, 291
– congénitale, 249
– conotroncale, 163
– cyanogène, 160
Carence iodée, 147
Carnitine palmitoyl transférases de type 2, 251
Carpenter (syndrome de), 144
Cartilage hair hypoplasia, 243
Caryotype, 47, 65, 417
– fœtal, 302
Cataracte, 321
Cavité(s)
– amniotique, 281
– excrétrices, 210
– porencéphalique, 29
Cavum, 6, 7, 103
CDG syndrome, 252
Céphalocèle, 108
Cécité, 351
Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), 415

Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), 55, 417, 443, 477
Cerebral palsy, 256
Cervagème®, 419
Césarienne-hystérectomie, 422
CGH-array, 246
CHARGE (association), 110, 213, 229, 441
Charge virale (VIH), 373
Chiasma optique (hypoplasie du), 24
CHILD (syndrome), 252
Cholestase gravidique, 365, 367
Cholinestérases, 138, 283
Chondrodysplasie, 237
– ponctuée
–– dominante liée à l'X, 252
–– rhizomélique, 252
– ponctuée rhizomélique, 107
Chorée de Huntington, 74
Chorioamniotite, 303
Chorioangiome, 257, 292
Choriocentèse, 47, 65, 92
Chorionicité, 3, 4, 442
Choriorétinite, 356, 357
– maculaire, 354
Chromosome banding, 65
Chromosome(s)
– 6, 215
– 17q, 216
– sexuels, 224
Chylothorax, 387
– congénital, 184
Cinquième maladie, 339
Circonférence abdominale, 258
Circonvolution péricalleuse, 23
Cirrhose, 364
Citerne
– bulbocérébelleuse, 31
– grande –, 285, 297
–– cérébellomédullaire, 103
–– mesure de la, 302
– méga grande –, 31, 124
– rétrocérébelleuse, 6, 7
– subfornicale, 103
– suprasellaire, 24
Clarté nucale, 4, 81, 82, 96
Clinodactylie, 144
Cloison interauriculaire, 154
CMV. *Voir* Cytomégalovirus (CMV)
Coagulation du cordon, 275
Coarctation de l'aorte, 98, 168
Cœlome extra-embryonnaire, 3
Cœlosomie
– inférieure, 187, 191
– moyenne, 187
– supérieure, 187
Cœur univentriculaire, 163
COFS (syndrome), 112
Collecteur (double –), 217
Côlon hyperéchogène, 206
Colpocéphalie, 23
Communication
– interauriculaire (CIA), 91
–– osium secundum, 159
–– ostium primum, 159
–– sinus venosus, 159
– interventriculaire (CIV), 91, 99, 155
–– musculaire, 162
–– périmembraneuse, 162
–– postérieure, 162
–– sous-aortique, 162
–– sous-pulmonaire, 162
Conductrices, 57
Conseil génétique, 55, 417
Contenu utérin, 41
Coomassie (bleu de), 284
Coombs (test de), 402
Cordocentèse, 49, 50, 148–150, 321, 342, 348, 397
Cordon ombilical, 9
– insertion marginale, 257
Cordons sexuels
– primaires, 209
– secondaires, 209
Cornelia de Lange (syndrome de), 192, 245
Corps calleux, 32, 103
– agénésie du, 32, 114, 118
– lipome du, 28
Corti (ganglion de), 326
Corticothérapie, 392
– anténatale, 265
Crâne en trèfle, 144
Craniopharyngiome, 28
Craniosténose, 42, 98, 143, 228
Craniosynostoses, 126
CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes), 415
Croissance (restriction de), 255
Crosse aortique
– droite, 167
– interruption de la, 167
Crouzon
– maladie de, 144
– syndrome de, 127
Cryptorchidie, 99
Cutis laxa, 251
CVR *(cystic adenomatoid malformation volume ratio)*, 180
Cyclopie, 108
Cystinurie, 206, 252
Cystographie par voie rétrograde, 219
Cytogénétique, 45
Cytomégalovirus (CMV), 28, 107, 116, 184, 205, 257, 293
– ADNémie, 330
– antigénémie, 330
– gène
–– gB, 333
–– UL144, 333
– génome, 333
– primo-infection, 325
Cytopathie mitochondriale, 252
Cytotec®, 418

D

Dandy-Walker (syndrome ou malformation de), 30, 32, 115, 122
Datation de la grossesse, 3
Déficit en
– CPT2, 252
– enzyme trifonctionnelle, 252
– glucose-6-phosphatase, 251

– glutamate déshydrogénase, 251
– phosphomannomutase, 251
– pyruvate carboxylase, 251
– pyruvate déshydrogénase, 251
– pyruvate kinase, 251
– transaldolase, 251
Déformation des membres, 301
Déglutition
– fœtale, 282
7-Déhydrocholestérol, 247
Délétion, 57
– del (6)(p25), 228
– del (9p24.3)(DMRT1), 228
– del (11)(p13)(WT1), 228
– del (10q25), 228
– del (9q33)(SF1), 228
– SOX9, 228
Dérivation
– kysto-amniotique, 181
Dérotation, 205
Deuil, 417
Développement sexuel
– anomalies du, 224
Dexaméthasone, 395
Diabète, 256, 289
– néphrogénique, 292
Diagnostic, 443
– pré-implantatoire, 55, 73
– prénatal, 443
Diagramme de Liley, 403
Diamètre
– abdominal moyen, 5
– abdominal transverse, 258
– bicérébelleux, 6
– biparíétal (BIP), 4–6, 255, 258
– transverse cérébelleux, 259
Diamine oxydase, 283
Diastématomyélie, 145
Diéthylstilbestrol (DES), 257
Différenciation corticomédullaire, 210, 212, 213
DiGeorge (syndrome de), 110, 165
Digoxine, 174
Dilapans®, 418, 419
Dilatation, 31
– du ventricule droit, 161
– du ventricule gauche, 161
– pyélocalicielle, 87, 91, 216
– urétérale, 216
– ventriculaire. *Voir* Ventriculomégalie
Discordance
– double –, 166
– ventriculo-artérielle, 165
Distance interorbitaire, 7
Diurèse fœtale, 282
Diverticule
– de Kommerell, 167
– de Meckel, 191
Dizygotes, 269
Dolichocéphalie, 106
Doppler
– de l'artère ombilicale, 260
–– flux inversé, 262
–– flux nul, 262
–– *reverse flow*, 264
– de l'artère utérine, 260
Dosage pondéral, 402
Double bulle, 202
DPI. *Voir* Diagnostic pré-implantatoire
Drainage
– *in utero*, 181
– vésical transurétral, 219
Drépanocytose, 74, 256
D-transposition des gros vaisseaux (TGV), 165
Ductus venosus, 11, 83, 262, 264
Duplication, 57
– digestive, 223
– dup (1)(p34)(WNT4), 228
– NROB1/DAX1, 228
– œsophagienne, 201
– pyélique, 212
– rénale, 212
– urétérale, 209
– Xp21 (NROB1 ou DAX1), 228
Duplicité urétérale, 217
Dye-test, 352
Dysgénésie
– calleuse, 27
– gonadique, 99, 228
Dysgonosomies, 99
– 45,X (syndrome de Turner), 98
Dysmorphie faciale, 92, 112, 301
Dysostose, 143
Dysplasie
– arythmogène, 161
– bronchopulmonaire, 298
– campomélique, 116, 229, 242
– corticale, 27
–– focale de Taylor, 25
– des valves auriculoventriculaires, 160
– HEM *(Hydrops-Ectopic calcification-Moth eaten skelatal dysplasia)*, 251, 252
– luxante de hanche, 301
– métaphysaire de McKusick, 243
– métatropique, 116
– multikystique, 87
– oculo-auriculo-vertébrale, 145
– rénale, 209, 212, 214, 298
–– multikystique, 214
––– bilatérale, 298
– rétinienne, 112
– septo-optique, 24, 108, 112
– spondylocostale (Jarcho-Levin), 145
– thanatophore, 107, 116
– tricuspide, 153
Dyspnée d'effort, 289
Dysraphies, 131
– encéphaliques, 132
– médullaires, 134
Dysthyroïdie fœtale, 147
Dystrophie, 60, 120
– de Jeune, 242
– musculaire congénitale de Fukuyama, 120

E

Ebstein (maladie d'), 153, 155, 160
Écho médian, 4
Échographes 3D, 13
Échographie, 3
– 3D, 16
–– statique, 13

– 4D temps réel, 13
– mode, 13, 17, 18
–– inversion, 19
–– maximum transparence, 17
–– minimum transparence, 18
–– multiplanaire, 13
– STIC ou *spatio temporal image correlation*, 13
– TUI *(tomograpic ultrasound imaging)*, 15
Échoguidage, 45
Ectopia cordis, 187
Ectopie
– croisée, 211
– rénale, 211
–– basse, 212
–– haute intrathoracique, 212
–– simple, 212
– urétérale, 214
Ectrodactylie, 88, 246
Efavirenz, 373
Ellis-van Creveld (syndrome de), 242
Embryopathie warfarinique, 116
Emphysème lobaire géant, 183
Encéphalocèle, 84, 106, 112, 118, 131, 133, 308
Encéphalopathie, 367
Endométrite, 421
Endoscopie, 195
Enfants hypotrophes, 255
Entérocolite ulcéronécrosante, 298
Épaisseur de la nuque, 4
Épanchement
– péricardique, 383
– pleural, 92, 383
Épicanthus, 92
Epidermal growth factor, 284
Épiphyses ponctuées, 112
Épistaxis, 391
Éruption, 345
Estriol (E3), 93
État intersexué, 224
Éthique, 471, 477
Ethmocéphalie, 108
Eugénisme, 471, 473
Examen fœtopathologique, 437
Exencéphalie, 84, 106, 133
Exophtalmie, 144
Expressivité, 55
Exsanguino-transfusion *in utero*, 405
Exstrophie
– cloacale, 187, 192
– vésicale, 187, 191
Extrasystoles
– auriculaires
–– bloquées, 172
–– conduites, 172
– ventriculaires, 173
Extrophie vésicale, 145

F

Fallot. *Voir* Tétralogie de Fallot
Fanconi (maladie de), 245
Fémur, 5
Fente, 308
– labionarinaires, 84
– labiopalatine, 97
– palpébrale, 92
Fibrillation auriculaire, 173
Fibro-élastose sous-endocardique, 170
Filiation, 466
FISH. *Voir* Hybridation fluorescente *in situ* (HIS ou FISH)
Fistule
– trachéo-œsophagienne, 200
Flaviviridae, 364
Flutter auriculaire, 173
Fœticide, 275, 417, 420
Fœtopathologiste, 437
Fœtoscopie laser, 274
Fœtotoxicité, 412
Fœtus suspendu, 289
Folates, 132
Folding sign, 270
Foley (sonde de), 419
Foramen ovale, 154
Fornix, 103
Fosse postérieure, 4, 6, 21, 27, 103
Fraser (syndrome de), 131
Fryns (syndrome de), 112, 192
Fuite tricuspidienne, 83
Fukuyama (dystrophie musculaire congénitale de), 120

G

Galactosialidose, 250, 252
Galette placentaire
– centrale, 442
– marginale, 442
– paracentrale, 442
– vélamenteuse, 442
Galien (veine de), 29
Gamètes, 58
Gammaglutamyl-transpeptidase (GGTP), 283
Ganciclovir, 334
Gelée de Wharton, 190
Gemeprost, 419, 421
Gène
– CBX2, 225
– CFTR, 74
– COL2A1, 240
– DYNC2H1, 242
– FGFR3
–– anomalies, 238
– IFT80, 242
– LIFR, 243
– MAP3K1
–– mutation, 228
– MTHFR, 249
– NROB1/DAX1, 228
–– duplication, 228
– RMRP, 243
– SF1, 225
–– mutation, 228
– SF1/NR5A1 (9q31), 224
– SLC26A2, 239
– SOX9, 225, 243
–– délétion, 228
–– mutation, 228
– SRY
–– mutation, 228
– SRY (Yp11.3), 224
– STAR, 229
– TCF2, 214, 216
–– anomalies, 214

– TRIP11, 239
– WNT4, 225
– WT1
–– mutation, 228
– WT1 (11p13), 224
Génétique, 45, 55
– médicale, 55
– moléculaire, 45
Génotypage RhD fœtal, 403
Glaucome, 321
Glycogénose, 251, 252
– de type 4, 251
– de type 4 et 7, 252
Glycoprotéines IIb/IIIa, 389
Goitre fœtal, 147, 148, 150
– hyperthyroïdien, 150
– hypothyroïdien, 150
Goldenhar (syndrome de), 106, 145
Greig (syndrome de), 107
Grosfeld (classification de), 204
Grossesse, 3, 269
– datation, 3
– ectopique, 3
– gémellaire, 269
–– bichoriale bi-amniotique, 269
–– mono-amniotique, 269
–– monochoriale, 269
Gymiso®, 418
Gynécomastie, 99
Gyration, 6, 7, 11, 21, 27, 28, 32, 105, 326, 356
– anomalie de la, 32
– corticale, 27
Gyrus cingulaire, 23

H
Hadlock (formule d'), 258
Hamartome, 180
– sous-épendymaire, 26
Handicap inéluctable sévère, 443
Hauteur utérine, 258, 289, 297
HCD. *Voir* Hernie de coupole diaphragmatique (HCD)
HCG, 92, 223, 258
HELLP syndrome, 367
Hémangiomatose, 107
Hémangiome, 148
Hématocolpos, 211
Hématomes rétroplacentaires, 257
Hémimégalencéphalie, 25
Hémimélie, 245
Hémisphères cérébelleux, 103
Hémivagin borgne, 211
Hémivertèbres, 144
Hémorragie
– du post-partum, 391
– intracrânienne, 393, 395, 397
– intrakystique, 223
– intraventriculaire, 298
Hepacivirus, 364
Hepadnaviridae, 361
Héparine, 412
Hépatite
– aiguë fébrile anictérique, 367
– B, 361
–– immunoprophylaxie, 363
–– séroprophylaxie, 363
– C, 364, 366
– cytolytique, 326
Hépatosplénomégalie, 326, 354, 367
Hérédité
– autosomique dominante (AD), 55
– autosomique récessive (AR), 56
– dominante liée à l'X (DLX), 57
– récessive liée à l'X (RLX), 56
Hermann (score d'), 96
Hernie
– de coupole diaphragmatique (HCD), 192
– diaphragmatique, 112
– congénitale, 33
Herpes
– simplex virus (HSV)
–– -1, 366, 367
–– -2, 366, 367
–– récurrence, 369
Herpès, 28, 107, 116, 257, 293
– génital, 367
Herpesviridae, 325, 345, 366
Hétérotaxie (syndrome d'), 158
Hétérotopies, 24
– corticales, 27
– de la substance grise, 27
– sous-épendymaires, 27
HIC. *Voir* Hémorragie intracrânienne
Holoprosencéphalie, 84, 97, 108
– alobaire, 106
– lobaire, 32
Holt-Oram (syndrome de), 245–247
Homocystinurie, 249
Hormone antimullérienne (AMH), 224
HSV. *Voir* Herpes simplex virus
Human herpes virus 5 (HHV-5), 325
Human platelet antigen (HPA), 393
Huntington (chorée de), 74
Hybridation, 68
– fluorescente *in situ* (HIS ou FISH), 67, 73
– génomique comparative (CGH), 68
Hydramnios, 97, 98, 281, 282, 290
– aigu, 289
– chronique, 289, 292
– idiopathique, 291, 292
Hydranencéphalie, 32
Hydrocéphalie, 112, 113, 354, 444
Hydrocolpos, 223
Hydronéphrose, 214, 216
Hydrops, 233
Hydrorrhée post-amniocentèse, 46
Hydrothorax
– bilatéral, 443
– compressif, 444
– primitif, 184
– secondaire, 184
21-hydroxylase, 227
Hygroma
– colli, 91, 96, 98
– kystique, 82, 239
Hyperclarté nucale, 92, 238
Hyperglycémie provoquée orale, 293
Hyperprotéinorachie, 357
Hypertélorisme, 92, 144, 301, 308
Hypervolémie fœtale, 283
Hypochondrogenèse, 240

Hypogonadisme hypogonadotrophe, 99
Hypomasculinisation, 228
Hypoplasie
– cérébelleuse, 24, 30, 124
– du chiasma optique, 24
– fémorale, 246
– nasale, 144
– (olivo-)ponto-cérébelleuse, 124
– pontocérébelleuse, 31, 252
– ponto-néocérébelleuse, 30
– pulmonaire, 212, 298, 301
– rénale, 209, 212
– tibiale, 246
– vermienne, 112
Hypoprotidémie, 383
Hypospade, 228
Hypotélorisme, 84, 108
Hypothyroïdie maternelle, 147
Hypotrophie, 255
Hypovolémie fœtale, 283
Hypoxémie maternelle chronique, 256

I
ICSI *(intracytoplasmic sperm injection)*, 73
Ictère, 365
Imagerie fœtale par résonance magnétique (IRMf), 21
IMG. *Voir* Interruption médicale de grossesse
Immobilisme fœtal, 212
Immunisation
– anti-c, 401
– anti-Duffy, 401
– anti-K_1 (Kell), 401
– anti-Kidd, 401
– anti-M, 401
– anti-RhD, 401
– érythrocytaire, 393
Immunoblot, 352
Immunoglobulines
– A (IgA)
–– antitoxoplasmiques, 352
– anti-D, 408
– anti-VZV, 348
– antiplaquettes, 392
– G (IgG), 320, 331, 340, 345
–– antitoxoplasmiques, 352
– hyperimmunes, 334
– M (IgM), 320, 331, 340, 345, 352
–– antitoxoplasmiques, 352
Imperforation anale, 145
Imurel®, 392
Incarcération, 421
Incidence
– des 5 cavités, 156
– des 3 vaisseaux, 157
Incisure protosystolique, 10
Incompatibilité
– HPA-1, 395
– HPA-1a, 395
– HPA-3, 395
– HPA-4b, 395
– HPA-5b, 395
Index amniotique, 285, 290, 297, 298, 302
Indocid®, 294
Indométacine, 294
Infection(s)
– fœtale, 45, 255
– orofaciales et herpès, 367
Inhibine A, 92
Inhibiteurs
– de la fusion, 373
– de la protéase virale, 373
– nucléosidiques de la reverse transcriptase, 373
Iniencéphalie, 132
Insertions, 74
Insuffisance
– cardiaque, 383
– rénale, 209
– utéroplacentaire, 300
Insulin growth factor, 284
Insuline, 412
Interféron, 412
– pégylé, 364
Interruption
– médicale de grossesse, 73, 417, 424, 437, 443, 445, 465
–– curetage, 418, 421
–– induction médicamenteuse, 418
–– médicamenteuse, 420, 421
– sélective de grossesse, 275
Intestin hyperéchogène, 205
Intra-uterine growth restriction (IUGR), 255
Inversions, 74
IRM fœtale (IRMf)
– abdominale, 35
– cérébrale, 22
– hypersignal en T1, 22
– hypersignal en T2, 22
– hyposignal en T1, 22
– hyposignal en T2, 22
– T1 et T2, 21
– thoracique, 33
Isoenzymes de la phosphatase alcaline (PAL), 283
Isthme aortique, 263

J
Jeune (dystrophie de), 242
Joubert (syndrome de), 124
Jumeau acardiaque, 269, 270, 423

K
KCl, 423
Kell, 401
Kératinisation, 282
Kératodermie aïnhumoïde, 312
Kleihauer (test de), 49, 293, 408
Klinefelter (syndrome de), 99
Klippel-Trénaunay-Weber (syndrome de), 107, 115
Kommerell (diverticule de), 167
Kystes
– arachnoïdiens, 29, 31, 121
–– rétrocérébelleux, 125
– bronchogéniques, 35, 183
– dans la toxoplasmose, 351
– de l'ovaire, 223
–– ponction *in utero*, 224
– de la poche de Blake, 31, 125
– de leucomalacie, 32
– dermoïdes épibulbaires, 145
– des plexus choroïdes, 114
– du cholédoque, 223

– du mésentère, 223
– interhémisphériques, 28
– neurentériques, 183
– neuro-entériques, 233
– périventriculaires, 28
– porencéphaliques, 28, 32
– sous-épendymaires, 112

L
Ladd (classification de), 200
Laminaria, 419
Lamivudine, 363
Langer-Saldino (syndrome de), 239
Laparoschisis, 86, 93, 187, 308, 443, 444
Lathostérolose, 252
Lenz (syndrome de), 107
Leroy-Lefort (courbe de), 258
Lésions
– hémorragiques, 33
– herpétiques, 369
– ischémiques, 32
Leucine-aminopeptidase (LAP), 283
Leucomalacie, 32, 327
– périventriculaire, 298
LHR *(lung-over-head ratio)*, 193
Liley (diagramme de), 403
Limb-body wall complex, 312
Lipome du corps calleux, 28, 113
Liquide, 26, 27
– amniotique, 10, 46
– cérébrospinal (LCS), 26, 27
Lissencéphalie, 112, 118, 119, 326
– de type I, 27
– de type II, 28
– de type III, 28
– de type V, 28
– -pachygyrie, 120
Lithium, 292
Locus SRY, 227
Longueur, 255, 258
– craniocaudale (LCC), 3, 4, 81, 82
– fémorale, 255, 258
L-thyroxine, 150
L-transposition corrigée des gros vaisseaux (TGVc), 166
Lupus érythémateux systémique, 389
Lymphangiome, 233
– kystique, 223, 443, 444
Lymphocytes CD4, 373
Lymphœdème, 313

M
Macération, 439
Macrocéphalie, 107
Macroglossie, 92, 100
Mains fendues, 246
MAIPA *(monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen)*, 391
Majewski (syndrome de), 240
MAKP. *Voir* Malformations adénomatoïdes kystiques pulmonaires
Maladie(s)
– adénomatoïde kystique du poumon (MAKP)
–– macrokystique, 180
–– microkystique, 180
– cinquième –, 339
– des brides amniotiques, 307
– génétiques, 45
– héréditaires du métabolisme, 249
– lysosomales, 250
– monogéniques, 55
Malformations
– adénomatoïdes kystiques pulmonaires (MAKP), 34
– artérioveineuses
–– de la veine de Galien, 28, 29
–– piales, 29
– bronchopulmonaires, 179
– cérébrales, 103
– congénitales des membres, 237
– du sinus dural, 29
– fœtales, 289
– squelettiques, 211
– utérines, 257
Malpighi (pyramides de), 8
Malpositions vasculaires, 165
Malrotation intestinale, 202
Marfan (syndrome de), 160
Matrice volumique, 13
– 3D, 16
MBA. *Voir* Maladie des brides amniotiques
MCA-PSV, 342
McKusick (dysplasie métaphysaire de), 243
Meckel, 88
– diverticule de, 191
– syndrome de, 88
Meckel-Gruber (syndrome de), 106, 107, 112, 116, 131, 139
Méconium, 283
Médicaments, 411
Mégalérythème épidémique, 339
Méga-uretère, 209, 216, 218
– antérieur, 220
– obstructif, 214
Mégavessie, 87, 209
Mégavessie-microcôlon, 202
– syndrome, 221
Membranes amniochoriales, 283
Membres
– déformation des, 301
Menace d'accouchement prématuré, 289
Méningocèle, 106, 131
– antérieure, 233
Méningo-encéphalite, 321
– nécrosante, 367
Métanéphros, 209
MFIU. *Voir* Mort fœtale *in utero* (MFIU)
MHM. *Voir* Maladies héréditaires du métabolisme
Micrencéphalie, 120
Microcephalia vera, 28
Microcéphalie, 24, 112, 249, 321, 326
– vera, 107
Microdélétion 22q11, 167
Microgastrie, 202
Micrognathie, 98, 144
Micromélie
– majeure, 238
Micropénis, 226, 228
Microphtalmie, 112, 145, 308, 321, 367
Micropolygyrie, 27
Micropolygyrie-pachygyrie, 120
Microtie, 145
Middle cerebral artery-peak systolic velocity (MCA-PSV), 342

Mifégyne®, 418
Mifépristone, 417–422
Miller-Dieker (syndrome de), 107, 112, 119
MIP (projections des points d'intensité maximale), 35
Misoprostol, 418–422
MLPA *Voir multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), 70
Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen (MAIPA), 391
Monodactylie, 246
Monosomie(s), 57
– X, 300
Monozygotes, 269
Morbidité, 256
Morphogenèse, 412
Mort fœtale *in utero* (MFIU), 292
Mortalité périnatale, 255
Mosaïque, 55, 66, 91
– chromosomique, 228
– germinale, 55
Mucolipidose, 250
Mucopolysaccharidose, 116, 250, 252
Mucoviscidose, 61, 74, 205
Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), 70
MURCS, 145, 211, 228, 437
Myélogramme, 391
Myéloméningocèle, 84, 131, 289, 444
Myéloschisis, 135

N

Nalador®, 419
Nanisme
– campomélique, 438
– thanatophore, 238, 240
Néomutation, 55
Néphroblastome, 215
Néphrons, 209
Néphropathies chroniques, 256
Néphroprotection, 215
Neu-Laxova (syndrome de), 112, 120
Neuroblastome, 148
– pelvien, 233
Neurofibromatose, 74
Niemann-Pick (maladie de), 250
Non-disjonction méiotique, 91
Noonan (syndrome de), 165
Norman-Roberts (syndrome de), 119
Notch, 10
Notochordodysraphie, 183
Nuque (épaisseur de la), 4

O

Occlusion trachéale, 195
OCD. *Voir* Ostéochondrodysplasie
Œdème
– placentaire, 383
– sous-cutané, 383
OEIS (complexe), 145, 229
Oligoamnios, 46, 97, 210, 212, 215, 259, 264, 281, 297, 298, 300–303
Oligodendrogliome, 28
Omphalocèle, 86, 91, 93, 100, 137, 145, 187, 189, 309, 443, 444
Operculisation, 105
Organes génitaux
– externes (OGE), 225
– internes (OGI), 225
Organogenèse, 412
Organomégalie, 100
Orthohepadnavirus, 361
Os
– longs (raccourcissement des), 42
– propres du nez, 83, 91
Osmolalité urinaire, 282
Ostéochondrodysplasie, 42, 107, 116, 238, 437, 441, 444
Ostéogenèse imparfaite, 116, 243, 438

P

Pachygyrie, 25, 28
Pallister-Hall (syndrome de), 110, 247
Paludisme, 257
Pancréas annulaire, 202
Papillomes des plexus choroïdes, 28
PAPP-A. *Voir* Protéine A plasmatique associée à la grossesse (PAPP-A)
Paralysie cérébrale, 256
Parasitémie, 352, 354
Parasites, 257
Parentalisation, 465, 466, 478
Parvoviridae, 339
Parvovirus B19, 184, 257, 293, 339
– primo-infection, 340
Passage placentaire, 412
Pathologie(s)
– de surcharge, 252
– dysimmunitaires, 256
PCR. *Voir Polymerase chain reaction* (PCR), 69
PCR-CMV, 331
PCR-VZV, 346
Pearson (syndrome de), 251
Pédoncules, 4
– cérébraux, 103
Pénétrance, 55
Penthotal®, 420
Percentile, 255, 256
Périmètre
– abdominal, 255
– céphalique (PC), 5
– crânien, 258
Périviscérite, 188
Perlman (syndrome de), 215
Persistance du canal artériel, 321
Pertes fœtales, 48
Pfeiffer (syndrome de), 127, 144
PH de l'artère ombilicale, 256
Pharmacovigilance, 411
Phelan, 285, 297, 385
Phénotype, 55
Phénylalanine, 249
Phénylcétonurie
– maternelle, 252
Phocomélie, 246
Pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM). *Voir aussi* MCA-PSV
Pieds
– bots, 301, 308
– fendus, 246
Placenta, 10
– accreta, 422
– circumvallata, 257

Placentites, 257
Placentomégalie, 180
Plagiocéphalie, 127
Plan bicave, 154
Plexus choroïdes, 98, 103
– kystes des, 114
Pneumopathie varicelleuse, 346
Poche pharyngobranchiale, 147
Poids (petit – de naissance pour l'âge gestationnel ou PPAG), 255, 258
Polydactylie, 88, 97, 107, 112, 144
– méso-axiale, 247
– post-axiale, 246
– pré-axiale, 247
Polykystose rénale, 62, 112
– autosomique dominante, 214, 215
– autosomique récessive, 214, 215
Polymerase chain reaction (PCR), 69, 74, 340, 355, 362
Polymères hydrophiles de synthèse, 419
Polymicrogyrie, 25, 27, 28, 118, 326
Polymorphisme C677T, 249
Polyurie fœtale, 289
Ponction
– de sang fœtal. *Voir* Prélèvement de sang fœtal
– funiculaire, 420
– transplacentaire, 46
Pont, 103
Porencéphalie, 32, 408
Potter
– séquence de, 212
– syndrome de, 301
Pouch sign, 200
Poumon fœtal, 282
Prader-Willi (syndrome de), 100
Prednisone, 395, 397
Pré-éclampsie, 256, 300
Prélèvement
– de sang fœtal, 45, 49, 65, 342
– ovulaire, 45
Primo-infection
– parvovirus B19, 340
– rubéole, 319
– toxoplasmique, 351, 352
Proboscis, 84, 97
Procréation médicalement assistée, 257
Profil fœtal, 91
Prostagladines, 418
Protéine A plasmatique associée à la grossesse (PAPP-A), 92
Protubérance annulaire, 103
Prune-Belly (syndrome de), 219, 220
Pseudo-hermaphrodisme, 224
Pseudo-kyste(s)
– méconial, 205
– sous-épendymaires, 116
Pseudo-syndactylies, 308
Psychothérapie, 467
PTU, 150
Purpura thrombopénique
– auto-immun, 389–391
– idiopathique, 389
– immunitaire, 389
– immunologique, 389
Pyélectasie, 216
Pyramides, 210
– de Malpighi, 8
Pyriméthamine, 356

R

Raccourcissement des os longs, 42
Rachischisis, 135
Radiations ionisantes, 42
Raphé scrotal proéminent, 228
Rapport
– cérébroplacentaire (inversion du –), 262
– LF/CA, 259
– PC/CA, 259
Rayons X, 41
RCIU. *Voir* Retard de croissance intra-utérin (RCIU)
Reconstructions
– 3D, 41
– multiplanaires (MPR), 41
Réduction embryonnaire, 273
Reflux
– vésicorénal, 214
– vésico-urétéraux, 211, 213, 216
Régime hypoprotidique, 249
Réimplantation antireflux, 192
Rein
– ectopique, 99, 211
– en fer à cheval, 99
– hyperéchogène, 216
– multikystique, 223
– pelvien, 211
– unique (hypertrophie compensatrice), 211
Restauration tégumentaire, 437
Restriction de croissance, 255
Retard
– de croissance intra-utérin (RCIU), 91, 260, 265, 297, 298
–– asymétrique, 255, 259
–– global, 255
–– idiopathique, 256
–– modéré, 255
–– prévention primaire, 265
–– segmentaire, 255
–– sévère, 255
–– symétrique, 255
– mental, 99, 249
– psychomoteur, 321
–– sévère, 326
Rétinopathie, 321
Retour veineux pulmonaire anormal total (RVPAT), 159
Rétrognatisme, 302
Rétrovir®, 373
Rhabdomyosarcome, 182
Rhombencéphalosynapsis, 30, 31, 124
Ribavirine, 364
Riboflavine, 250
Risque combiné, 92
Roberts (syndrome de), 246
RU 486, 418
Rubéole, 28, 107, 116, 257, 319
– congénitale (syndrome de), 321
– primo-infection maternelle, 321
Rubivirus, 319

Rupture
– prématurée des membranes, 298
– utérine, 422

S

Sac gestationnel, 3
Saethre-Chotzen (syndrome de), 127
Saldino-Noonan (syndrome de), 240

Sarcome méningé, 28
Scanner du squelette fœtal, 41
Scaphocéphalie, 127
Schizencéphalie, 24, 27, 28, 118
Schuster (technique de), 191
Scintigraphie au DMSA, 211, 215
Sclérose de Bourneville, 26, 27, 61, 117, 118
Seckel (syndromde de), 107
Sécrétions pulmonaires, 282
Septum pellucidum, 6, 24, 27, 103
Séquelles neurosensorielles, 326
Séquence
– des bandes amniotiques, 187
– TAPS *(twin anemia polycythemia sequence)*, 269, 272, 423
– TRAP *(twin-reversed arterial perfusion)*, 269, 270, 423
Séquestration(s)
– bronchopulmonaires, 34
– pulmonaire, 180, 182
Séroconversion, 320
– toxoplasmique per-gravidique, 356
Sérodiagnostic, 352
Sexe
– génétique, 224
– gonadique, 224
– phénotypique, 224
Shunts vésico-amniotiques, 303
Sialidose, 250
SIDA, 373
Signe
– du glaçon, 289
– du Lambda, 4
Sillons
– calcarins, 105
– callosomarginaux, 105
– centraux, 105
– cutanés de striction, 307
– pariéto-occipitaux, 7, 103
– pré- et post-centraux, 105
– temporaux supérieurs, 105
Silver-Russell (syndrome de), 100
Simpson-Golabi-Behmel (syndrome de), 215
Sirénomélie, 247
Situs
– ambigus, 153
– inversus, 153
– solitus, 153
Small-for-gestational-age fetuses (SGA), 255
Smith-Lemli-Opitz (syndrome de), 110, 116, 229, 246, 252, 438
Soins palliatifs, 446
Sotos (syndrome de), 107
Spina bifida, 32, 84, 114, 131, 134
– aperta, 135
– cystica, 135
– occulta, 135
Spina-lipome, 135
Spiramycine, 356
Splénectomie, 392
Split foot, 246
Split hand, 246
Squelette fœtal
– minéralisation, 437
– scanner, 41
Steinert (dystrophie myotonique de), 60, 71, 74, 291
Sténose
– de l'aqueduc de Sylvius, 32
– pulmonaire à septum intact, 270
– valvulaire, 165
– valvulaire aortique, 98
Stocker (classification de), 180
STT. *Voir* Syndrome transfuseur-transfusé
Stuck twin syndrome, 301
Stüve-Wiedemann (syndrome de), 242
Sufentanyl, 420
Sulfadiazine, 356
Sulprostone, 419, 421, 422
Surdistension utérine, 292
Surdité, 321
Sustiva®, 373
Suture métopique, 5
Syndactylie, 144
– pseudo-, 308
Syndrome(s)
– acrocalleux, 107, 112, 131
– CHILD, 252
– de jonction pyélo-urétérale, 209, 211, 213, 214, 216, 217
– de rubéole congénitale, 321
– des antiphospholipides, 389, 392
– du cordon ombilical court, 187
– du jumeau coincé, 301
– hydroléthalus, 116
– MASA, 114
– oculo-auriculo-vertébral, 106
– polymalformatifs, 103, 298
– TAR, 245, 246
– transfuseur-transfusé, 153, 269, 289, 292, 301, 388, 423
– vélo-cardio-facial, 110
Syntélencéphalie, 110
Syphilis, 28, 257
Système nerveux central, 326

T

Tachycardie
– jonctionnelle par réentrée, 173
– supraventriculaire, 160
– ventriculaire, 173
Taylor (dysplasie corticale focale de), 25
Tégéline®, 392
Ténofovir, 363
Tératogénicité, 373, 411
Tératome(s), 28, 148
– sacrococcygiens (TSC), 223, 231, 443, 444
Testostérone, 224
Tétralogie de Fallot, 163
Tétrasomie 12p, 192
Thalami, 103
Thalamus, 4, 7
Thalassémie, 256
Thalidomide, 246
Thrombopénie
– fœtale acquise, 396
– gestationnelle idiopathique, 389, 390, 391
Thrombophilies, 261
Thrombophilies congénitales, 256
Thyroglobuline, 147
Thyroïde fœtale, 147
Thyroïdopathies, 150
Todt, 149
Togaviridae, 319
TORCH (complexe), 28
Toxiques, 256
Toxoplasma gondii, 351, 355

Toxoplasmose, 28, 107, 116, 257
– congénitale, 351
– primo-infection, 351, 352
– séroconversion per-gravidique, 356
Tracé sinusoïdal, 403
Transfusion
– fœtale
–– intrapéritonéale, 401
–– intravasculaire, 401
– *in utero*, 405
– intrapéritonéale, 407
– plaquettaire, 396
Translocations
– chromosomiques robertsoniennes, 74, 100
–– *de novo*, 91
– réciproques, 74
Transmission maternofœtale, 351, 354
– hépatite B, 361
–– verticale, 362
– hépatite C, 365
– herpès, 367
Transposition des gros vaisseaux, 443
Trigonocéphalie, 127
Triploïdies, 300
Trisomies, 57, 165, 192
– 13, 88, 116, 300
– 18, 82, 112, 116, 300
– 21, 45, 81–83, 82, 83, 91, 205
–– prévalence, 91
Tronc artériel commun, 164
Trophoblaste, 3
Trophocentèse, 45
Troubles
– de l'excitabilité auriculaire, 173
– du rythme supraventriculaires, 386
Tubercules prétragiens, 145
Tumeurs
– dysembryoplasiques neuro-épithéliales, 25
– gliales, 25
Turner (syndrome de), 82, 98
Turricéphalie, 127
Twin anemia polycythemia sequence (TAPS), 444
Twin oligoamnios polyhydramnios sequence (TOPS), 269, 444

U
UHL (anomalie d'), 161
Uretères, 210
Urétérocèle, 214, 217
Urine fœtale, 209
Uropathie malformative, 37, 214
Utérus, 257
– DES, 257
– malformations de l', 257

V
Vaccination
– rubéole, 322
– varicelle, 348
VACTERL (syndrome), 116, 145, 200, 206, 212, 213, 229, 245, 437
Valaciclovir, 334, 369
Vallée sylvienne, 7, 103
Valve(s)
– auriculoventriculaires, 155
– de l'urètre postérieur, 214, 217, 218
– mitrale, 155
Varicelle
– néonatale, 347
Varitect®, 348
Vasculopathie, 256
– diabétique, 300
Veines pulmonaires, 154
Ventricule(s), 155, 164
– 3e – (V3), 23
– 4e – (V4), 103
– asymétrie des, 161
– commun, 163
– droit
–– petit –, 162
– droit à double issue, 164
– gauche, 161
–– petit –, 161
– unique, 163
Ventriculomégalie, 21, 24, 28, 29, 31, 91, 111–113, 144, 326
Verma-Naumoff (syndrome de), 241, 242
Vermis, 103
Vésicule vitelline, 3
Vidange, 209
VIH. *Voir* Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Villites, 257
Virus
– de l'immunodéficience humaine (VIH), 28, 257, 373
– varicelle-zona (VZV), 28, 257, 345
Visage fœtal, 13
Viscéromégalie, 212
Vitamine B12, 250
Volume
– abdominal, 16
– cérébral, 16
– de la face, 16
Volvulus du grêle, 204
Voxels, 13, 18
VZV. *Voir* Virus varicelle-zona (VZV)

W
Waardenburg (syndrome de), 131
WAGR (syndrome), 229
Walker-Warburg (syndrome de), 28, 30, 84, 106, 112, 115, 118, 120, 124, 131, 252
Weaver (syndromde de), 107
Wharton (gelée de), 190
Wiedemann-Beckwith (syndrome de), 212, 215
Williams (syndrome de), 107

X
XLAG, 229

Z
Zellweger (syndrome de), 112, 117, 118, 120, 251
Zidovudine, 373
Zona, 345