

Faculté de médecine et médecine dentaire

**Prise en charge des allo-
immunisations foeto-maternelles
aux Cliniques Universitaires Saint
Luc.**

Expérience unicentrique.

Auteure : BACK DE SURANY Aude

Promoteurs : Dr. BIARD J-M, Pr. HUBINONT C.

Lecteurs : Pr. PIRARD C, Pr. BERNARD P, Dr. LAMBERT C, Dr. HOCQ C

Année académique 2019-2020

Master en Médecine

REMERCIEMENTS :

Je tiens à remercier mes promoteurs, le Dr. Biard et la Pr. Hubinont, pour leur soutien, leur conseils avisés, leurs corrections et retours à chaque étape. Merci de vous être rendus si disponibles pour moi, ce mémoire de recherche clinique est un travail d'équipe qui n'aurait pas vu le jour sans votre précieuse aide.

Merci à mes lecteurs, Pr. Pirard présidente du jury, Pr. Bernard, Dr. Lambert et Dr. Hocq, pour le temps et l'intérêt accordé à la lecture de mon travail.

Merci au Pr. Bernard pour m'avoir laissé mener cette étude dans le service d'obstétrique des Cliniques Saint Luc.

Je remercie également toutes les personnes impliquées dans cette étude, le Pr. Debieve qui m'a permis de trouver ce sujet et de rencontrer mes promoteurs, la Pr. Nassogne, la Pr. Robert et enfin le Dr. Lambert.

Merci à tous mes amis, particulièrement Lara, Elisa, Marine, Lina, Denis, Marie, Lucie et Émilie pour leurs relectures attentives et les corrections apportées.

Enfin, je remercie ma famille, particulièrement Louis Vallée, et ma mère pour leur soutien indéfectible durant ces 6 dernières années.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
ABSTRACT	5
I. INTRODUCTION	6
1. Physiopathologie	6
2. Prévention	10
3. Dépistage	11
4. Prise en charge	15
4.1. Transfusions in utero	15
4.2. Immunoglobulines intra-veineuses (IVgam)	19
4.3. Plasmaphérèses	20
4.3.1. Généralités	20
4.3.2. Les systèmes de traitement	21
4.3.3. L'accès vasculaire	23
4.3.4. Les composants de l'échange plasmatique thérapeutique	24
a. Fluide de remplacement	24
b. Anticoagulant	25
c. Déroulement de la séance	26
4.3.5. Complications	27
4.3.6. Fréquence des séances et évolution	28
4.3.7. Coût et remboursement INAMI	28
II. MATÉRIEL ET MÉTHODE	28
III. RÉSULTATS	33
1. Plasmaphérèses	33
2. Répercussions de l'anémie foetale sévère en post-natal immédiat et au long terme	52
IV. DISCUSSION	58
V. CONCLUSION	63
LISTE DES ABRÉVIATIONS	64
ANNEXES :	
Annexe 1 : Questionnaire adressé aux parents	65
Annexe 2 : Consentement éclairé et informations aux parents	71

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : L'allo-immunisation foeto-maternelle (AIFM) se définit comme la production d'allo-anticorps maternels dirigés contre un antigène érythrocytaire foetal. Malgré une prévention par RhoGAM® et un screening pré-natal, l'AIFM touche encore 1/300 à 1/600 grossesse en Belgique. La morbi-mortalité foetale secondaire à l'AIFM n'est pas négligeable; les allo-anticorps traversent la barrière placentaire et se fixent sur les érythrocytes foetaux causant une anémie, on parle de « maladie hémolytique du foetus et du nouveau né ». À ce jour, la pierre angulaire du traitement de l'AIFM reste la transfusion in-utéro (TIU), mais n'est pas pour autant dénuée de complications. C'est pourquoi des stratégies thérapeutiques alternatives sont discutées dans la littérature : les plasmaphérèses (PP) et les immunoglobulines IV. Notre équipe a fait l'expérience du traitement par plasmaphérèses. Notre étude a deux objectifs : évaluer la place des plasmaphérèses dans la prise en charge de l'allo-immunisation foeto-maternelle sévère et déterminer les répercussions de l'anémie foetale sévère ($Hb \leq 6g/dL$) sur le développement en post-natal immédiat et à long terme des enfants exposés.

MÉTHODE : Pour notre premier objectif, nous avons inclus les patientes suivies aux Cliniques Universitaires Saint Luc pour AIFM entre 2004 et 2019, parmi elles nous avons identifié celles ayant bénéficié de plasmaphérèses. Leurs dossiers ont été revus rétrospectivement. Les patientes traitées par PP ont été séparées en 3 groupes selon l'indication : anémie foetale très sévère ($Hb < 5g/dL$), antécédents de grossesse compliquée d'AIFM, patientes présentant un Coombs Indirect (CI) anti-D élevé en début de grossesse ($CI > 1/512 < 17 SA$). Ce dernier groupe a été comparé à un groupe « témoin » de patientes non traitées par PP (TIU, suivi échographique uniquement), présentant également un CI anti-D élevé en début de grossesse. Pour notre second objectif, nous avons inclus les foetus ayant soufferts d'une anémie sévère in-utéro ($Hb \leq 6g/dL$). Les dossiers ont été revus rétrospectivement. Chez les survivants, un questionnaire évaluant la santé de l'enfant système par systèmes était adressé aux parents. Les pédiatres/médecins traitants pouvaient être contactés si nécessaire.

RÉSULTATS : 30 patientes ayant bénéficié de plasmaphérèses ont été identifiées. Anémie foetale très sévère (N=3), antécédents (ATCD) de grossesse compliquées d'AIFM (ATCD de mort-in-utero (N=6), ATCD avec issue vivante (N=9)), CI élevé en début de grossesse (N=16). Amélioration statistiquement significative de la survie foetale chez les patientes présentant un ATCD de MIU, avec un taux de survie passant de 0 à 83% (P-value = 0,001). La comparaison des patientes présentant un CI élevé à un groupe témoin ne montre pas de différences statistiquement significatives sur la stabilisation du CI, l'âge de la première TIU ($25,9 \pm 4,6 SA$ si PP vs $25,4 \pm 4,4 SA$, IC95% {2,81;3,79}), le nombre de transfusion in-utéro ($3,9 \pm 2,4$ si PP vs $3,2 \pm 1,9$, IC95% {-0,78;2,20}) ou encore l'agressivité de l'anémie foetale (Hb pré-transfusionnelle (g/dL) : $7,4 \pm 3$ si PP vs $6,8 \pm 2,6$ IC95% {-1,60;2,58}, Hb post-transfusionnelle (g/dL) : $14,2 \pm 1,4$ si PP vs $13,3 \pm 3,2$ IC95% {-0,95;2,74}). Dans le groupe témoin, le risque de récurrence d'anémie foetale sévère est majorée de façon statistiquement significative (P-value = 0,02).

31 foetus exposés à une anémie sévère in-utéro ($Hb \leq 6g/dL$) ont été identifiés, deux sont décédés in utéro. 16/29 enfants sont nés par césarienne avec un poids de naissance moyen de 2248g. 2 nouveaux nés ont nécessité une réanimation et une intubation. 100% des nouveaux-nés ont été admis en néonatalogie pour une durée moyenne de 20J. 13/29 enfants ont développés des complications néonatales. 25 enfants ont pu être suivi à long terme; les principales complications rapportées étaient neurologiques. 7/25 enfants ont développés des troubles neuro-développementaux, parmi eux 3/7 sont actuellement toujours suivi par un neuropédiatre.

CONCLUSION : Notre étude ne permet pas de mettre en évidence un bénéfice statistiquement significatif des plasmaphérèses dans le traitement de l'AIFM sévère. Cependant, nous observons différentes tendances, tant sur le Coombs Indirect que sur l'anémie foetale, nous encourageant à continuer cette thérapeutique. Concernant les répercussions de l'anémie foetale sévère, notre étude s'aligne sur les dernières publications dans ce domaine, et semble confirmer un risque majoré de morbidité neurologique.

ABSTRACT

INTRODUCTION : Feto-maternal alloimmunization (FMAI) is defined as the production of maternal allo-antibodies directed against a fetal erythrocyte antigen. Despite prevention with RhoGAM® and prenatal screening, FMAI still affects 1/300 to 1/600 pregnancies in Belgium. Fetal morbidity and mortality secondary to FMAI is not negligible; the allo-antibodies cross the placental barrier and bind to the fetal erythrocytes causing anemia, this is called "hemolytic disease of the fetus and the newborn". To date, the main treatment for FMAI remains intrauterine transfusion (IUT), but it is not without complications. This is why alternative therapeutic strategies are discussed in the literature: plasmapheresis (PP) and IV immunoglobulins. Our team has experienced treatment with plasmapheresis. Our study has two aims : to assess the efficacy of plasmapheresis in the management of severe feto-maternal alloimmunization and to determine the impact of severe fetal anemia ($Hb \leq 6g/dL$) on postnatal and long term development of exposed children.

METHODS : For our first aim, we included patients who were treated at the Cliniques Universitaires Saint Luc for FMAI between 2004 and 2019, among them we identified those who benefited from plasmapheresis. Their files were reviewed retrospectively. Patients treated with PP were divided into 3 groups according to the indication: very severe fetal anemia ($Hb < 5g/dL$), history of pregnancy complicated with FMAI, patients with a high anti-D Indirect Coombs (IC) in early pregnancy ($IC > 1/512 < 17$ weeks). The latter group was compared to a "control" group of patients not treated with PP (IUT, ultrasound monitoring only), also with a high IC in early pregnancy. For our second aim, we included fetuses who suffered from severe intrauterine anemia ($Hb \leq 6g/dL$). The files were reviewed retrospectively. Among survivors, a survey assessing the health of the child system by system was sent to parents. Paediatricians / general practitioners could be contacted if necessary.

RESULTS : 30 patients who benefited from plasmapheresis were identified. Very severe fetal anemia ($N = 3$), history of pregnancy complicated by FMAI (history of FMAI with death-in-utero outcome (DIU) ($N = 6$), history of FMAI with live outcome ($N = 9$)), High IC in early pregnancy ($N=16$). Statistically significant improvement in fetal survival in patients with history of DIU, with survival rate increasing from 0 to 83% (P -value = 0.001). The comparison of patients with a high IC to a control group does not show statistically significant differences on the stabilization of the IC, age at first IUT (25.9 ± 4.6 SA if PP vs $25.4 \pm 4,4$ SA, 95% CI {2.81; 3.79}), number of intrauterine transfusions (3.9 ± 2.4 if PP vs 3.2 ± 1.9 , 95% CI {-0.78; 2.20}) or the aggressiveness of fetal anemia (pre-transfusion Hb (g/dL): 7.4 ± 3 if PP vs 6.8 ± 2.6 95% CI {-1.60; 2,58}, post-transfusion Hb (g / dL): 14.2 ± 1.4 if PP vs 13.3 ± 3.2 95% CI {-0.95; 2.74}). In the control group the recurrence risk of severe fetal anemia is statistically significantly increased (P -value = 0.02).

31 fetuses exposed to severe intrauterine anemia ($Hb \leq 6g / dL$) were identified, two died in utero. 16/29 children were born by caesarean section with an average birth weight of 2248g. 2 newborns required resuscitation and intubation. 100% newborns were admitted into neonatology for an average duration of 20 days. 13/29 children have developed neonatal complications. Long-term follow-up was available for 25 children; the main complications reported were neurological. 7/25 children present neurodevelopmental disorders, among them 3/7 still continue to see a neuropsychiatrist.

CONCLUSION : Our study does not show statistically significant benefit of plasmapheresis in the treatment of severe FMAI. However, we observe trends, both on Indirect Coombs and fetal anemia, encouraging us to continue this treatment. Regarding the repercussions of severe fetal anemia, our study aligns with the latest publications in this area, and seems to confirm an increased risk of neurological morbidity.

I. INTRODUCTION :

1. Physiopathologie :

L'allo-immunisation foeto-maternelle (AIFM) se définit comme la production d'allo-anticorps maternels dirigés contre un antigène érythrocytaire foetal, dont celle-ci est (*partiellement ou complètement*) dépourvue⁽³⁻⁵⁾.

L'immunisation est secondaire au contact entre les hématies foetales {*porteuses de l'antigène érythrocytaire étranger*} et le sang maternel.

Dès le premier contact, la réponse immunitaire primaire est déclenchée aboutissant à la production d'IgM (*incapables de traverser la barrière placentaire*) et plus tardivement d'IgG (2-6 mois)^(6,14). Lors d'un second contact, (*ou plus rarement chez la primipare si les contacts sont réitérés*) la réponse immunitaire secondaire intervient, assurant une production rapide et importante d'IgG (*capables de traverser la barrière placentaire*).⁽¹⁴⁾

Le contact (*hématies foetales/sang maternel*) est le plus fréquemment du à une hémorragie foeto-maternelle (HFM). ^(3,4,6,7) (*voir tableau 1*)

Dans de rares cas, il peut être secondaire à une transfusion Rh incompatible (1% des cas).⁽⁴⁾

1er trimestre (risque modéré de passage d'hématies foetales)	2ème et 3ème trimestre (Risque important de passage d'hématies foetales)	2ème et 3ème trimestre (Risque modéré de passage d'hématies foetales)
Fausse couche spontanée ou menace de fausse couche spontanée	Fausse couche spontanée tardive	Métrorragies
Interruption de grossesse (IMG ou IVG)	Interruption médicale de grossesse	Cerclage du col utérin
Grossesse molaire Grossesse extra-utérine	Mort foetale in utero	Menace d'accouchement prématuré
Métrorragies	Version par manoeuvres externes	
Choriocentèse ou amniocentèse	Traumatisme abdominal ou pelvien Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne	
Réduction embryonnaire	Prélèvement ovulaire	
Cerclage cervical	Accouchement	

Tableau 1. Étiologies des HFM en fonction des trimestres de gestation.

© CNGOF, Prévention de l'allo-immunisation rhésus D foeto-maternelles, Recommandations pour la pratique clinique, 2005.

Physiologiquement, les circulations foetales et maternelles sont séparées par la « barrière placentaire »¹ (BP) ; celle-ci se développe dès la 12ème semaine d'aménorrhée et évolue tout au long de la gestation, permettant les échanges foeto-maternels. ^(11,12,13)

¹ Celle ci est composée de syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste, tissu conjonctif, chambres intervillieuses maternelles et de l'endothélium capillaire foetal.

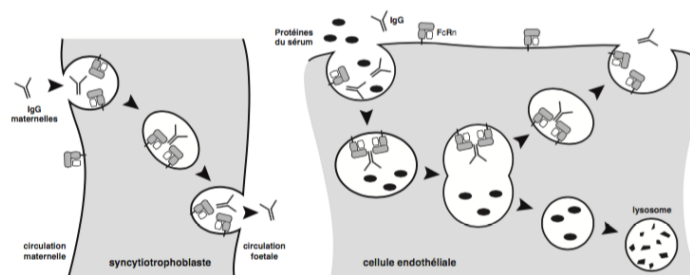
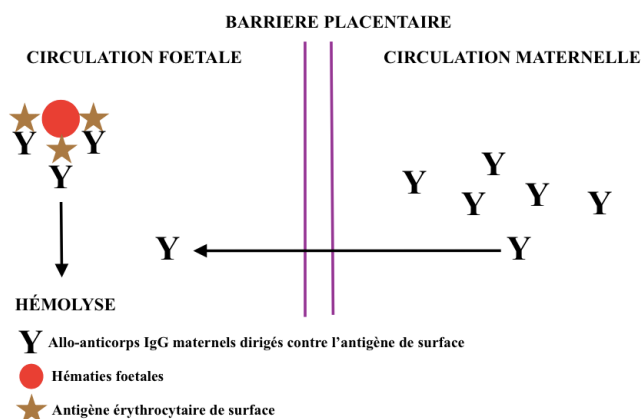
Ceux-ci sont dépendants :

- De l'épaisseur de la barrière, diminuant à l'approche du terme (500µm au T2 -> 1-5 µm à terme)
- De la surface d'échange, augmentant à l'approche du terme (4m² à terme) ⁽¹⁴⁾

Les anticorps maternels de type IgG traversent la barrière placentaire (*Figure 2*) afin de conférer une immunité passive au fœtus. Ce transfert débute au premier trimestre, et se majore à l'approche du terme, de telle sorte que le fœtus possède 5-10% du taux d'IgG maternelle à 22 semaines contre 120-130% à terme⁽¹⁴⁾. Les allo-anticorps suivent le même schéma.

Une fois dans la circulation foetale, les allo-anticorps IgG se fixent sur les hématies porteuses de l'antigène incriminé, s'en suit une anémie hémolytique. (*Figure 1*)

L'allo-immunisation reste à ce jour la première cause d'anémie foetale. ^(1,3,4,5,6,7)



Gauche : Figure 1. Hémolyse foetale. Passage des allo-anticorps maternels dans la circulation foetale, reconnaissance par les allo-anticorps de l'antigène érythrocytaire, fixation sur les hématies et hémolyse.

Droite : Figure 2. Passage des IgG à travers la BP :

Fixation des IgG via le fragment Fc au récepteur FcRn syncytiotrophoblastique.

Internalisation du complexe IgG-FcRn au pôle apical (circulation maternelle) par pinocytose, transport vésiculaire vers le pôle basal (circulation foetale).

Relargage des IgG dans la circulation foetale. ^(14,15)

© Sophie Lucas, Pierre Coulie.

In utero, l'anémie hémolytique sera à l'origine de trois complications majeures (voir figure 3) :

1. La **multiplication des sites d'hématopoïèse extra-médullaire** (foie et rate) conduisant à une hépatosplénomégalie. ^(5,7,21,22,73,80)

Cette dernière favorise l'installation d'une hypertension portale, causant : ^(5,7,21,22,73,74,80)

- Un phénomène compressif de la partie intra-hépatique (*shunt porte*) de la veine ombilicale; compensé dans un premier temps par une majoration² du débit du ductus venosus³⁽⁷⁴⁾ (*shunt cave-inférieure*), maintenant un remplissage adéquat de l'oreillette droite. Lorsque ce mécanisme est dépassé, une défaillance cardiaque droite s'installe.

² Normalement 75% du débit de la veine ombilicale passe par le shunt porte, et 25% par le ductus venosus.

³Le ductus venosus est également appelé canal d'Arantius. Il est insensible à l'hypertension portale, son trajet by-passant le réseau veineux hépatique.

- Une diminution de la capacité de synthèse hépatique : hypoalbuminémie et diminution de la pression oncotique⁴ à l'origine d'oedèmes, d'ascite, voir d'hydrops.

2. L'hypoxie, compensée dans un premier temps par : (5,7,21,22,73,74,80)

- * Une augmentation de la perméabilité vasculaire, favorisant le développement d'oedème par extravasation de liquide depuis le milieu intravasculaire.
- * Une vasodilatation systémique majorant le débit cardiaque.
- * Une majoration du débit à travers le ductus venosus, assurant un remplissage rapide de l'oreillette droite et donc de l'oreillette gauche (via le foramen oval).⁽⁷⁴⁾

Ces deux derniers mécanismes auront pour but de protéger les organes nobles du fœtus (en maintenant une oxygénation myocardique et cérébrale suffisante).

C'est lorsque ces mécanismes sont épuisés que l'insuffisance cardiaque foetale s'installe; le développement d'une anasarque⁵ pouvant en être le témoin.

3. La chute de l'hématocrite, {responsable d'une diminution de la viscosité sanguine} entrainera une majoration du retour veineux foetal, donc du débit cardiaque.

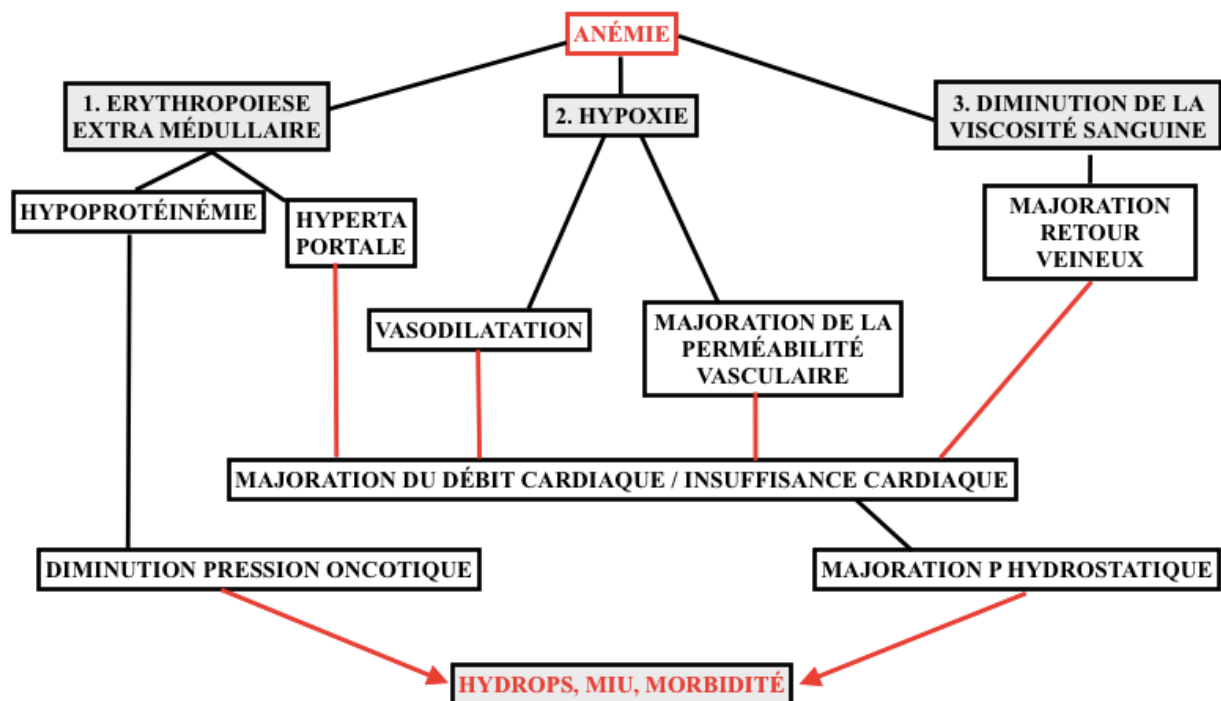


Figure 3. Algorithme reprenant les mécanismes physiopathologiques et les conséquences d'une anémie foetale.

Légende : HyperTA portale : Hypertension portale, MIU : Mort in utéro.

⁴ Diminution de la résorption de liquide interstitiel dans les vaisseaux, et extra-vasation de celui-ci.

⁵ Oedème sous-cutané diffus > 5mm, associé à un épanchement au niveau d'une autre séreuse (péricarde, plèvre, péritoine) (5,7,9,73,80).

En période néonatale, l'hémolyse pourra être responsable d'une complication redoutable : l'ictère nucléaire.^(1,3,4,6,7,9,10,21,22)

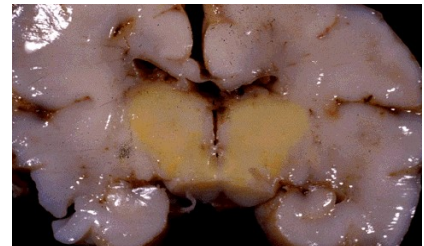
La libération du contenu des globules rouges foetaux entraîne une élévation du taux sérique de bilirubine non conjuguée (ou bilirubine indirecte); in-utéro, ce phénomène n'est pas problématique : l'excès de bilirubine indirecte est éliminé par le système maternel.^(5,7,80) En post-natal en revanche, le nouveau-né devra l'éliminer via ses propres mécanismes de glucuroconjugaison hépatique et d'excrétion biliaire; or, ces derniers sont immatures et rapidement insuffisants.

La bilirubine indirecte en excès se lie à l'albumine, lorsque cette capacité de liaison est saturée⁶, elle va diffuser en extra-vasculaire et peut gagner différents tissus.

Une accumulation au niveau des noyaux gris centraux⁷ pourra être à l'origine d'une encéphalopathie hyperbilirubinémique⁸ (forme aiguë) et, en l'absence de traitement d'un ictère nucléaire (forme chronique).^(5,7,80)

L'ictère nucléaire est irréversible, et aura pour conséquences^(5,7,80) : une atteinte neuronale (altération de la conscience, coma, convulsions, pouvant mener au long terme au développement d'une athétose congénitale), une atteinte des ganglions de la base (hypertonie, rétrocolis, opisthotonos), une atteinte du tronc cérébral (altération des nerfs crâniens : troubles de l'audition, troubles oculomoteurs), une dysplasie de l'émail dentaire.

Figure 4. Examen foetopathologique du cerveau d'un foetus ayant souffert d'ictère nucléaire. On peut observer une pigmentation jaunâtre des noyaux gris centraux.



Le challenge du traitement néonatal sera de contrôler à la fois l'anémie et la bilirubinémie indirecte. Pour ce faire, les néonatalogues auront recours à des traitements comme la photothérapie, les exsanguino-transfusions, mais également l'administration d'immunoglobulines IV.⁹

Plus de 250 antigènes érythrocytaires sont incriminés dans les phénomènes d'allo-immunisations, seuls les plus immunogènes peuvent induire une forme gravidique sévère⁽⁸⁾:

- Antigène D (ou Rh) : le plus fréquent et le plus immunogène ; à l'origine de 90% des cas d'allo-immunisation (soit 6/1000 naissances vivantes aux USA).^(6,8)
- Antigènes c, KELL, E^(6,7,8) et MNS (fréquent principalement dans la population asiatique)⁽¹⁰⁾.

⁶ La capacité de liaison dépend de la concentration d'albumine : saturation plus rapide chez le prématuré (où la concentration d'albumine sérique est plus faible), ou suite au déplacement de la bilirubine par un mécanisme de compétition avec un ligand (antibiotiques (ceftriaxone, sulfamides, pénicilines), aspirine...)⁽⁸⁰⁾

⁷ La bilirubine indirecte, liposoluble traverse la barrière hémato-encéphalique et gagne ainsi les noyaux gris centraux.

⁸ Se manifestant par un déficit de succion, un état stuporeux et une hypotonie modérée. ⁽⁸⁰⁾

⁹ La bilirubinémie indirecte n'est pas dosable et est obtenue par soustraction du taux de bilirubinémie directe à la bilirubinémie totale. En fonction de la valeur obtenue, les courbes de l'American Academy of Pediatrics indiqueront le traitement adéquat.⁽⁸⁴⁾

2. Prévention :

L'immunoprophylaxie (RhoGAM®) apparaît dans les années 1970^(3,17).

Il s'agit d'une solution injectable d'immunoglobulines G anti-D extraites du plasma de patientes immunisées (*dont le taux d'anticorps est élevé*).^(3,4,6,7,9,20)

Le mécanisme d'action de ces IgG anti-D reste à ce jour non élucidé, mais plusieurs hypothèses sont avancées^(3,20) :

- Action des IgG sur les hématies foetales : élimination de la circulation, avant l'activation de sites immunocompétents et le déclenchement d'une réponse immunitaire primaire.
- Action des IgG anti-D sur les récepteurs FcRn du système réticulo-endothélial : saturation empêchant l'internalisation et la destruction des hématies.
- Rôle des IgG dans l'inhibition de production de lymphocytes B mémoires.

Cette prévention est proposée aux patientes Rh négatives, dans toutes situations à risque d'HFM (*voir tableau 1*) afin de court-circuiter la réponse immunitaire.

Le GGOLF B recommande l'administration d'une ampoule de 300µg d'immunoglobulines anti-D dans toutes situations à risque d'HFM; en fonction du test de Kleihauer¹⁰ la dose sera adaptée⁽²⁶⁾ : injection d'une ampoule supplémentaire en présence de plus de 40 hématies foetales pour 10.000 GR maternels (*soit une ampoule supplémentaire pour 15mL de sang foetal*).

Pour être optimale, l'injection intra-musculaire doit avoir lieu dans les 72h.

Malgré l'immunoprophylaxie l'allo-immunisation foeto-maternelle reste une problématique importante en Belgique et concerne 1/300 à 1/600 grossesses⁽⁹⁾.

Cette stagnation de la prévalence s'explique par⁽³⁰⁾ :

- L'injection non systématique de RhoGAM® dans les situations à risque d'HFM.
- L'efficacité restreinte de l'immunoprophylaxie, limitée aux antigènes D.
- La sous-estimation de la dose de RhoGAM® à administrer (par sous-estimation du test de Kleihauer).

Il faut noter que l'utilisation du RhoGAM® n'est pas dénuée d'effets secondaires, les patientes peuvent développer une hypersensibilité aux immunoglobulines se traduisant par différents symptômes : urticaire, oppression thoracique, *choc anaphylactique dans de rares cas*.

Il semblerait que les patientes souffrant d'un déficit en IgA sérique développent plus fréquemment des hypersensibilités⁽³⁰⁾.

¹⁰ Il s'agit d'un test cytochimique mesurant le nombre de GR foetaux pour 10.000 GR maternel, on estime que 1/10.000 GR = 0,5mL de sang foetal. Ce test n'est réalisé qu'à partir de 15 SA avant 15 SA l'injection d'une dose de 300µg de Rhogam est suffisante à la prévention.⁽²⁶⁾

3. Dépistage :

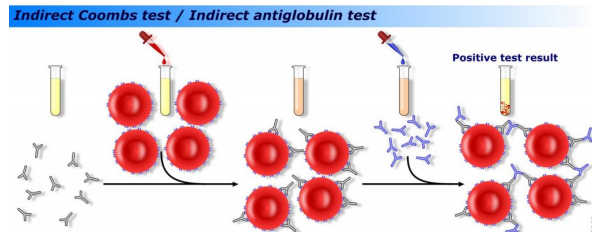
Le dépistage débute au premier trimestre par la recherche d'anticorps irréguliers (RAI) grâce au test de Coombs indirect. (Figure 3)

Figure 5. Test de Coombs indirect :

Prélèvement de sérum maternel, ajout de globules rouges porteurs d'antigènes de surface (Rh + sur cette figure) et rinçage. Les capacités d'agglutination des IgG étant moins importantes, ajout d'un second anticorps de lapin ou anti-humain se liant aux IgG maternelles (réaction indirecte) et facilitant l'agglutination.

Si au frottis, une agglutination est observée, le test de Coombs indirect est positif et l'allo-immunisation est confirmée.

© Aria Rad, 2006



En cas de positivité du Coombs indirect la réalisation du génotypage paternel est recommandée.⁽⁷⁾

Si le génotype paternel revient positif pour l'antigène érythrocytaire incriminé par le Coombs (et que la paternité est certaine), un génotypage foetal devra être réalisé afin de déterminer la nécessité d'un suivi obstétrical rapproché¹¹.^(2,9,18)

Autrefois, le génotypage foetal était réalisé à l'aide de techniques invasives comme la ponction de liquide amniotique ou la ponction de villosités choriales.

Ces techniques majoraient à la fois le risque de perte foetale (accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes), d'infections foetales, et de sensibilisation maternelle^(17,18,31); c'est pourquoi elles ont cédées leurs places à des méthodes non-invasives.

Actuellement, le génotypage est réalisé par PCR digitale sur l'ADN foetal présent dans le plasma maternel (à partir de 11 SA); cette technique étant disponible pour les antigènes D, Kell, c et E.^(2,19) (Aparté 1).

Aparté 1. Méthode de Génotypage Rh (D) :

Postulat : Les patients Rh- présentent une délétion du gène RH1.

1. Récolte de l'ADN foetal sur plasma maternel (dès 11 SA)
2. Amplification sélective par PCR digitale des exons 4,5,7 et 10 du gène RH1⁽¹⁹⁾

La mise en évidence de ces séquences dans le sang maternel (Rh -) permet de conclure que le foetus est Rh +^(17,18,19)

La sensibilité de la PCR est proportionnelle à la quantité d'ADN foetal présent dans le sang maternel; dès lors elle est corrélée à l'âge gestationnel {l'ADN foetal représente 3,4% de l'ADN plasmatique total au T1 contre 6,2% au T3}.⁽²⁾

Ces méthodes innovantes offrent la possibilité de cibler rapidement les grossesses « à risques » devant faire l'objet d'un suivi rapproché, mais également de limiter les immunoprophylaxies inutiles.^(2,17,18,19) Une fois le diagnostic posé et le risque foetal définit, la surveillance consistera en un dépistage de la principale complication de l'AIFM : l'anémie foetale.

¹¹ On considère qu'un monitoring foetal est nécessaire lorsque le CI est supérieur à 1/32.⁽⁸⁾

En 1961¹², Liley proposa le dépistage de l'anémie foetale par réalisation d'une amniocentèse suivi d'une analyse spectrophotométrique du liquide amniotique. ⁽³¹⁾

La concentration en bilirubine dans le liquide amniotique (*libérée par l'hémolyse*) était estimée par mesure de la densité optique à une longueur d'onde de 450nm (*la bilirubine présentant un pic d'absorption à 450nm*) et le calcul de l'indice de Liley (δDO_{450})¹³.^(6,31) (Figure 4)

L'augmentation de la densité optique traduisait une haute concentration en bilirubine, soit une anémie sévère. Cette technique est aujourd'hui délaissée pour des approches non invasives.

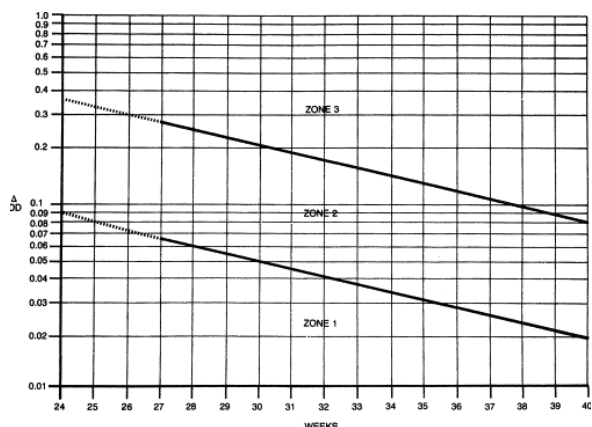


Figure 6 : Diagramme de Liley.⁽³¹⁾

Axe des ordonnées logarithmiques : Indice optique de Liley (δDO_{450}).

Axe des abscisses linéaire : Âge gestationnel (à partir de 24 SA).

Zone 1 « Inférieure » : Valeurs observées chez des foetus RhD négatifs ou faiblement anémiques : pas de risques.

Zone 2 « Intermédiaire » : Valeurs observées chez des foetus RhD positifs pouvant présenter un risque anémique élevé : surveillance recommandée.

Zone 3 « Supérieure » : Valeurs observées chez des foetus RhD positifs gravement anémiques : risque de décès in-utéro.

En 2000, Mari introduisait une technique non-invasive de diagnostic anténatal de l'anémie : le suivi par échographie-Doppler de la vitesse du pic systolique de l'artère cérébrale moyenne (V_{max})¹⁴, disponible dès 18 semaines d'aménorrhée^(33,34).

L'artère cérébrale moyenne (ACM) est choisie en raison de sa réponse rapide aux modifications hémodynamiques induites par l'anémie foetale soit : l'augmentation du débit cardiaque, l'hypoxie, ou encore la diminution de la viscosité sanguine (*secondaire à la chute de l'hématocrite*) (voir figure 3).^(7,32,34)

Afin de réduire le biais inter-opérateur, Mari décrit une technique d'observation spécifique^(7,34) : L'opérateur doit obtenir dans un premier temps une image du vertex foetal dans un plan axial passant entre le thalamus et le septum pellucidum et localiser le polygone artériel de Willis. Une fois le polygone visualisé le Doppler doit être activé afin d'apprécier les flux sanguins : l'artère cérébrale moyenne doit être observée en son tiers proximal, au plus proche de l'origine (*artère carotide interne*). Il semblerait qu'en s'en éloignant, le flux systolique diminue (*entraînant un risque de sous-estimation de la V_{max} et du risque anémique*). (Figure 7)

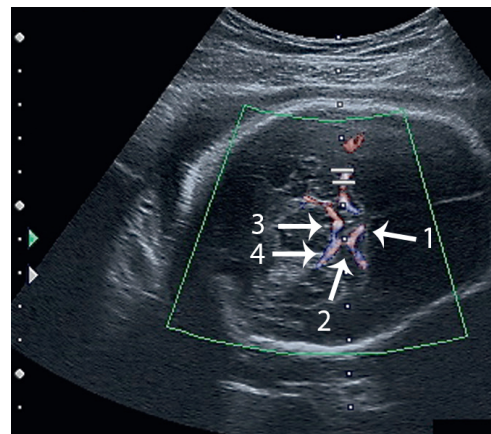
¹² Suite aux conclusions de Bevis et Walker (1950) selon lesquels la quantité de bilirubine dans le liquide amniotique serait en relation avec la sévérité de l'anémie secondaire à l'allo-immunisation.

¹³ $(\delta DO_{450}) = (\text{Absorbance du LA à } 450\text{nm} - \text{Absorbance du LA à } 450\text{nm s'il ne contenait pas de bilirubine})$.

¹⁴ G. Mari a développé cette technique suite à une étude menée en 1995 démontrant une corrélation entre la V_{max} et l'anémie (sur base du postulat que la V_{max} augmente quand l'hématocrite chute) après comparaison entre un groupe contrôle et un groupe d'enfants à risque d'anémie (sur allo-immunisation foeto-maternelle).⁽³³⁾

Figure 7. Mesure de la Vmax au pic systolique de l'artère cérébrale moyenne. Mise en évidence du polygone artériel de Willis.

1. Artères communicantes antérieures.
2. Artères communicantes moyennes.
3. Artères communicantes postérieures.
4. Artère cérébrale postérieure.

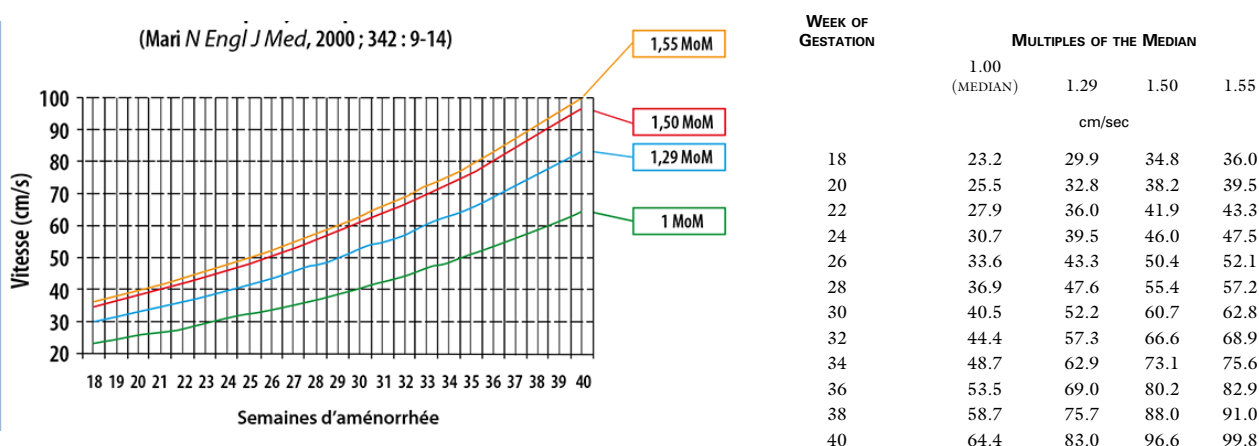


Pour éviter les artéfacts, la sonde échographique doit former un angle d'environ 0° avec le flux sanguin¹⁵ et le fœtus doit être immobile. Enfin, le pic systolique de l'ACM devra être mesuré en différents points ; la valeur la plus élevée définissant la Vmax.

À partir d'une étude⁽³⁴⁾ réalisée sur 135 fœtus sains chez lesquels la Vmax était mesurée tout au long de la gestation, Mari a élaboré une formule déterminant la Vmax attendue en fonction de l'âge gestationnel soit : $e^{(2,31+0,046GA)}$ (GA : âge gestationnel).

Les résultats de Vmax obtenus ont été convertis en multiples de la médiane¹⁶ (MoM) (table 1) et rapportés sur une courbe. (figure 8)

Table 1. Expression de la Vmax en MoM selon l'âge gestationnel.



© Mari G. Non invasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization, NEJM, Volume 342 Number 1 Figure 8. Courbes de Mari, exprimant la Vmax en fonction de l'âge gestationnel.

© Mari G. Non invasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization, NEJM, Volume 342 Number 1

En conclusion, Mari émet les hypothèses suivantes⁽³⁴⁾ :

- Lorsque Vmax = 1,29 MoM : le risque d'anémie foetale est faible.
- Lorsque Vmax > 1,5 MoM : le risque d'anémie foetale est modéré ou sévère (si Vmax > 1,55 MoM).

En deçà de ces valeurs, le fœtus ne présenterait pas de risque anémique¹⁷.

¹⁵ Plus l'angle est large, plus la valeur du cosinus est faible et plus le risque de biais de mesure est important.

¹⁶ Selon la formule : $V_{max} (MoM) = V_{max} \text{ mesurée chez le fœtus} / V_{max} \text{ attendue pour l'âge gestationnel (selon la formule de Mari)}$

¹⁷ Ces résultats sont donnés par Mari avec Sn = 100% (IC = 86-100%) et un taux de faux positif de 12%, l'efficacité semble moindre pour les anémies modérées.

Ces hypothèses ont été reprises et confirmées par de nombreux travaux, notamment l'étude de Mc Lean⁽³⁵⁾ comparant deux groupes de foetus : un premier groupe avec $V_{max} < 1,5 \text{ MoM}$ et un second groupe avec $V_{max} > 1,5 \text{ MoM}$. Mc Lean démontrait que le premier groupe était exempt de complications anémiques (anténatales ou néonatales), contrairement au second groupe, dont les foetus nécessitaient une prise en charge pour anémie.

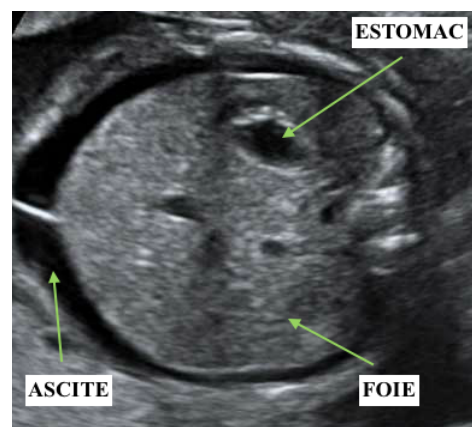
Le suivi non invasif du pic de vélocité systolique présente de nombreux avantages par rapport aux techniques invasives⁽³²⁾ :

- Une meilleure efficacité dans le diagnostic d'anémie foetale que la ponction de liquide amniotique et la mesure de l'indice de Liley.⁽³⁶⁾
- Une diminution des risques de complications liés aux procédures invasives : infections, saignement, bradycardie foetale et mort in utero.⁽³⁷⁾

Par ailleurs, la surveillance échographique rapprochée est utile dans la recherche de signes d'anémie foetale soit^(5,6,32) : la présence d'oedèmes sous-cutanés (*pré-frontal, sous-nucal, dorsal*) et d'épanchement des séreuses (*péricarde, ascite, épanchement pleural*) témoins directs de l'ex-travasation du liquide plasmatique; des signes de décompensation cardiaque : hydrops, ventriculo-mégalie, cardiomégalie; une hépato-splénomégalie (*témoins de l'hématopoïèse extra-médullaire*); la présence d'autres signes aspécifiques (*hyperéchogénicité des anses intestinales, polyhydramnios, hyperplacentose*).

Figure 9. Anasarque secondaire à une décompensation cardiaque chez un foetus anémique de 23 semaines. On observe la présence d'ascite intra-abdominale et d'une hépatomégalie.

Malheureusement, l'échographie seule échoue à diagnostiquer précocement l'anémie; les signes décrits n'étant observables que lorsque celle-ci est déjà avancée.⁽⁶⁾



L'IRM foetale pourra compléter le suivi échographique dans les cas suivants^(21,29,69,70,76,78) : Mise en évidence d'une lésion cérébrale nécessitant un examen complémentaire, anémie foetale sévère avec $Hb < 5g/dL$ en pré-transfusionnelle, découverte d'un hydrops à l'échographie.

Celle-ci pourra être réalisée à partir de 32 semaines (*une fois la giration cérébrale achevée*).^(7,29,67,77)

Bien que considérée comme sûre dès le premier trimestre gestationnel par l'American College of Radiology (ACR)⁽⁷⁸⁾, l'IRM ne doit pas être utilisée en routine; le recours à cet examen devant faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire.

Avec une résolution de contraste supérieure à l'échographie⁽⁷⁸⁾, l'IRM foetale est intéressante dans l'étude du parenchyme cérébral. Elle permet une topographie et une caractérisation précise des lésions cérébrales (*offrant un pronostic clair aux parents, éclairant leur choix sur la poursuite de la grossesse*). En revanche, la résolution spatiale étant inférieure à l'échographie, l'IRM reste moins sensible dans la discrimination des lésions millimétriques.

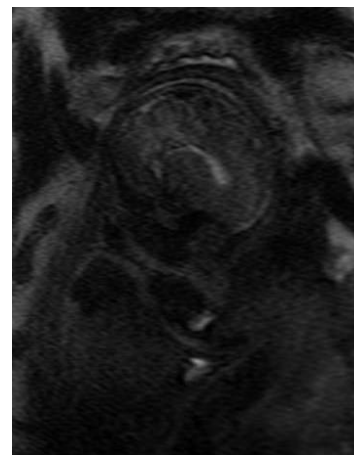


Figure 10. IRM foetale à 32 semaines d'aménorrhées. Coupe sagittale en pondération T2.



Durant l'examen, la patiente sera installée en décubitus dorsal dans la machine (ou décubitus latéral gauche si hypotension secondaire à une compression de la veine cave inférieure), une antenne surfacique sera placée sur son abdomen permettant une exploration utérine (figure 12).
(77,78,79)

Figure 11. IRM chez la femme enceinte. On note la présence d'une antenne abdominale permettant l'exploration utérine.

4. Prise en charge :

Après avoir effectué une vaste revue de la littérature, nous avons mis en évidence trois lignes de traitement disponibles dans l'AIFM :

- Les transfusions in-utéro, dont l'usage est recommandé par la Society of Maternal Fetal Medicine⁽⁶⁾ lorsque la Vmax dépasse 1,5 MoM⁽⁷⁾.
- Les gamma-globulines (IgG) et les plasmaphèreses : tout deux des traitements récents et expérimentaux.

Ces traitements sont tous disponibles aux Cliniques Saint Luc.

4.1. Transfusions in utero (TIU) :

En 1963, Liley introduisait la technique de transfusion in-utéro⁽⁴⁷⁾ (par voie intra-péritonéale) révolutionnant la prise en charge de l'anémie foetale.

Avant l'avènement de cette technique, l'unique option thérapeutique face à l'anémie foetale sévère était l'extraction (*très souvent prématurée*) à l'origine d'une morbi-mortalité majeure.⁽³⁹⁾

La technique s'est depuis modernisée, et permet actuellement d'avoisiner un taux de survie foetale variant entre 88,9% et 100% selon les études.^(7,39,40)

© Table 2. Zwiers C. Van Kamp I et al. Intrauterine Transfusion and non invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome.

Author, year	N	Hydrops (%)	GA at first IUT ^a	Technique	Preferred puncture site	Overall survival (%)
Somersert, 2006	221	26.9	25 (16–32)	IUST	Liver	90.9
Weisz, 2009	154	11.1	25.9 (3.2)	IUET	-	88.9
Tiblad, 2011	284	11.8	-	IUST	Liver	94.1
Johnstone-Ayliffe, 2012	114	13	26 (17–35)	IUST	Liver	93.5
Birchall, 2013	256	-	30 (16–35.7)	-	Liver or PCI	95.3
Walsh, 2013	242	16	29.1 (19.2–34.4)	-	PCI	95.1
Pasman, 2015	135	14	-	IUST	PCI	100
Sainio, 2015	339	11.5	29 (18–36)	-	Free loop	96.2
Deka, 2016	303	21.6	26.9 (19.7–33.8)	-	PCI	96.1
Zwiers, 2016 ^b	937	12.9	27 (16–36)	IUST	Liver	97
Overall						95.5

Lorsque la Vmax est supérieure à 1,5 MoM, une cordocentèse doit être réalisée, permettant de définir le taux d'hémoglobine foetal. Le résultat de cette ponction, transposé sur les courbes d'hémoglobine de Mari (*aparté 2*) scelle la décision de transfusion.

Celle-ci sera recommandée lorsque le taux d'hémoglobine foetal se trouve à 4 ou 5 déviations standard du taux d'hémoglobine attendu pour l'âge gestationnel.⁽³⁹⁾

Aperté 2 : Courbes d'hémoglobine de Mari⁽³³⁾ :

En 1995, Mari introduisait des courbes de « normes » d'hémoglobine entre 18 et 40 semaines de gestation.

Pour créer ces courbes, Mari s'est servi de cordocentèses réalisées chez 265 foetus entre 18 et 40 SA (*pour suspicion d'anémie ou d'anomalies chromosomiques; avérées négatives*).

Les taux d'hémoglobine foetale obtenus ont permis à Mari d'élaborer une formule déterminant l'hémoglobine attendue pour l'âge gestationnel : $e^{(2,84-8,55AG)}$.

Sur les courbes, l'hémoglobine est rapportée en MoM ($Hb_{MoM} = Hb \text{ foetal obtenue} / Hb \text{ foetal attendue pour l'âge gestationnel}$)

Ainsi, Mari a pu définir trois catégories d'anémie :

- Légère : 0,65-0,84 MoM
- Modérée : 0,55-0,65 MoM
- Sévère : < 0,55 MoM

La question de la balance risque/bénéfice devra être systématiquement prise en compte; le risque de complications liées à la procédure devra être comparé au risque d'accouchement prématuré ou de non-intervention.

Aux Cliniques Saint-Luc, la transfusion in-utéro peut être réalisée par deux voies :

1. Voie intra-vasculaire : Décrite par Rodeck et al. en 1981⁽⁴²⁾ et actuellement gold-standard. Auparavant aidée d'une foetoscopie, cette technique est aujourd'hui réalisée à l'aide d'échoguidage⁽⁴⁶⁾; l'abord intra-veineux est toujours privilégié à l'abord intra-artériel présentant un risque majoré pour le foetus⁽³⁸⁾.

La ponction se fait idéalement à travers la veine ombilicale au niveau de l'insertion placentaire du cordon ombilical, ou dans sa portion intra-hépatique¹⁸.

Cette dernière approche, plus sécurisée dès 20 semaines d'aménorrhée^(8,39,40) est intéressante lorsque les conditions transfusionnelles s'avèrent complexes (*par exemple en présence d'un placenta postérieur difficilement accessible*).

Si la veine ombilicale est inaccessible, la transfusion devra être réalisée au travers de l'anse libre du cordon ombilical (*technique complexe, présentant un risque de perte foetal majoré*).⁽⁴⁰⁾

¹⁸ L'approche par la portion intra-hépatique réduirait les complications liées à la transfusion : diminution des bradycardies secondaires à la ponction de l'artère ombilicale, et résorption directe du sang par le péritoine en cas de saignement.

2. Voie intra-péritonéale : Décrite par Liley en 1963⁽⁴⁷⁾

La transfusion est réalisée sous écho-guidage; une petite quantité de sang est administrée dans la cavité péritonéale du fœtus, et est résorbée en 7 à 10 jours puis redistribuée dans la circulation fœtale. L'efficacité de cette approche est donc corrélée à la capacité d'absorption péritonéale (*fortement diminuée chez le fœtus hydropique*).⁽⁴⁰⁾

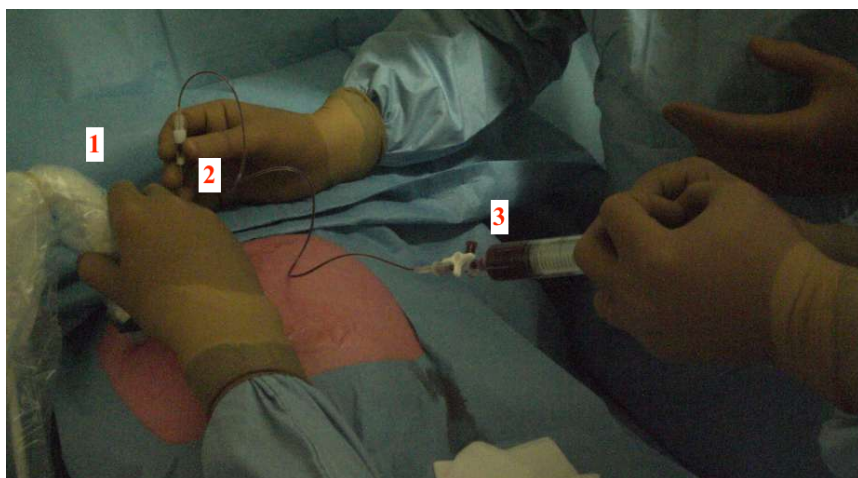
L'abord intra-péritonéal semblerait moins dangereux chez le fœtus de moins de 20 semaines.^(43,44)

Le sang transfusé est lavé, irradié, déleucocyté, de type O-, CMV- et strictement compatible avec le phénotype sanguin maternel¹⁹.

Les unités sanguines sont fraîches et concentrées (*hématocrite \pm 70% permettant de limiter le volume à transfuser*) et contiennent une quantité de 2,3 diphosphoglycérate suffisante²⁰.^(7, 44)

La transfusion doit être réalisée au bloc opératoire dans des conditions d'asepsie chirurgicale²¹, La ponction (*intra-vasculaire ou intra-péritonéale*) est réalisée à l'aide d'une aiguille de 20 gauges^(7,39,40) ; on préférera une aiguille de 22 gauges si la transfusion est exécutée avant 24 semaines d'aménorrhée.⁽⁷⁾

La taille de l'aiguille sera déterminée in fine par la distance entre la paroi abdominale maternelle et le site de ponction.^(7,39,40)



Figures 12 : Réalisation d'une TIU aux CUSL.

Procédure stérile.

La procédure commence par la réalisation d'une cordocentèse, permettant de calculer le volume à transfuser.

Légende :

1. Sonde d'écho-guidage.
2. Aiguille de ponction (20 Gauges), ponction intra-veineuse ombilicale.
3. Seringue transfusant les unités de sang O-, CMV-

¹⁹ Permettant d'éviter de nouvelles immunisations.

²⁰ Le 2,3 DPG agit comme régulateur du transport d'oxygène dans le sang. Il stabilise la forme « désoxy » de l'hémoglobine diminuant son affinité pour l'oxygène; favorisant alors la libération d'oxygène dans les tissus cibles.

²¹ Les champs stériles sont identiques à ceux d'une césarienne, dans le cas où une extraction en urgence serait nécessaire

Afin de faciliter la procédure, le fœtus doit être immobilisé ; et ce grâce à une injection de bromure de rocuronium (*Esmeron*®).^(7,39) L'immobilisation fœtale facilite l'abord du cordon, et diminue les risques liés au déplacement de l'aiguille.^(41,44)

La transfusion débute par une cordocentèse²² (décrite au point 4.1), permettant, grâce à la formule de Rodeck⁽⁴²⁾ de calculer le volume à transfuser soit : $VT = V (Ht3 - Ht1) / Ht2$

V = Volume foeto-placentaire estimé
Ht1 : Hématocrite fœtal en pré-transfusion
Ht2 : Hématocrite du donneur (± 70%)
Ht3 : Hématocrite fœtal visé en post-transfusion

Simplifiée par Giannina⁽⁴⁵⁾ : $VT = 0,02 \times \text{target increase in fetal Ht per } 10\% \times \text{estimated foetal weight (g)}$.

L'hématocrite cible ne doit pas excéder 40-50% ; un hématocrite plus important permettrait d'espacer l'intervalle entre les transfusions mais augmenterait le risque de complications liées à l'hyperviscosité sanguine.⁽⁴¹⁾ Le fœtus perdra par la suite environ 0,4g/dL d'hémoglobine et 1% d'hématocrite par jour. Le recours à une seconde transfusion dépendra de ce calcul et de l'évolution de la Vmax (suivie par écho-doppler).^(7,40)

Durant la procédure, la patiente peut être anesthésiée localement, certaines équipes ont même recours à une analgésie épidurale si la transfusion est pratiquée après 28 semaines, afin de prévoir une éventuelle césarienne.⁽⁴¹⁾ Aux Cliniques Saint Luc, l'anesthésie n'est pas pratiquée, les patientes anxieuses peuvent bénéficier d'hypnose (proposée par une équipe d'anesthésistes formés).

La transfusion in-utéro est habituellement réalisée en ambulatoire ; si le terme est proche et/ou si la procédure est pratiquée en fin de journée, la patiente restera hospitalisée une nuit. La sortie sera permise dès le lendemain, pour autant que le contrôle de Vmax soit satisfaisant.

Bien qu'elle se soit imposée comme pierre angulaire du traitement de l'anémie fœtale, la TIU reste à risque de complications :

Complications maternelles :

- Majoration de l'immunisation : la procédure est à risque d'hémorragie foeto-maternelle (voir tableau 1).
- Sensibilisation aux antigènes contenus dans le sang transfusé : possible en dépit du faible volume transfusé, soulignant l'importance de la compatibilité sanguine stricte avec le phénotype maternel.

²² Le sang fœtal recueilli est analysé sur une machine Siemens présente dans le bloc opératoire, donnant l'hématocrite.

Complications foetales : (7,39,40,41,42,43)

- Rupture prématurée des membranes : 1 %
- Accouchement prématuré : une maturation pulmonaire par corticoïdes (*bétaméthasone ou dexaméthasone*) sera réalisée en prévention entre 24 et 34 semaines.
- Chorioamnionite : entre 0,9 et 1,2% (7,8,40,48) (*ce taux est extrêmement variable dans la littérature, dépendant de l'usage d'antibioprophylaxie*). Aux Cliniques Saint Luc, l'antibioprophylaxie n'est pas administrée.²³
- Occlusion du cordon
- Saignement au point de ponction
- Anomalies du rythme cardiaque : brady ou tachycardie foetale, pouvant être à l'origine d'une souffrance foetale aboutissant à une césarienne urgente.
- Mort in utero (MIU): Lindenburg⁽⁴⁴⁾ et Canlorbe⁽⁴³⁾ ont démontrés une majoration du risque de MIU lorsque la transfusion est réalisée avant 20 semaines.^(43,44)

Lindenburg affirme que le risque de mort in-utéro est multiplié par 4 si la transfusion est réalisée avant 20 semaines, pouvant s'expliquer par la finesse des capillaires ponctionnés (*taux de survie < 20 SA : 76-88% contre 85-95% après 22 semaines*).⁽⁴⁴⁾

Si la transfusion est nécessaire avant 20 semaines, Canlorbe soutient qu'il faut préférer l'abord intra-péritonéal (*le taux de MIU s'élevant jusque 8% en intra-vasculaire*).⁽⁴³⁾

Ces complications sont corrélées à la présence de facteurs nuisant au bon déroulement de la procédure⁽⁴⁰⁾ : Absence d'immobilisation foetale, abord par une voie « dangereuse » pour le fœtus : anse libre, ponction intra-artérielle, manque d'expérience des praticiens : pour limiter les complications, le praticien devrait réaliser un minimum de 10 transfusions in utero par an.

Lorsque l'anémie est précoce (< 18-20 SA), une alternative thérapeutique permettant de différer la première transfusion et de limiter la morbi-mortalité foetale doit être discutée.

Deux stratégies thérapeutiques sont décrites dans la littérature : les immunoglobulines intra-veineuse (IVgam) et les plasmaphères.

4.2. Les Immunoglobulines intra-veineuses (IVgam) :

Il s'agit d'immunoglobulines de type G issues de plasma de donneurs administrées par voie intra-veineuse, permettant l'immunomodulation du système immunitaire maternel.

Au même titre que l'immunoprophylaxie, le mode d'action des immunoglobulines IV n'est pas élucidé, mais plusieurs hypothèses ont été avancées⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ :

- Action sur les lymphocytes B diminuant la production des allo-anticorps maternels.
- Diminution du passage trans-placentaire par « dilution » des allo-anticorps.
- Saturation des récepteurs FcRn du système réticulo-endothélial foetal, empêchant la destruction d'hématies foetales recouvertes d'allo-anticorps.

²³ Aucun cas de chorioamnionite n'a été recensé dans notre étude.

Le recours aux IVgam dans l'allo-immunisation est limité à des cas sévères (*allo-immunisation de type RhD ou Kell à l'origine d'anémies fulminantes, lourds antécédents*)⁽⁴⁹⁾; et a pour but de post-poser la première transfusion in-utéro.^(39,50)

Deux schémas d'administration sont décrits dans la littérature^(39,49,51) :

- 400mg/kg 5J/7 durant 2-3 semaines^(39,51)
- 1g/kg/semaine^(39,49)

Aux Cliniques Saint Luc les patientes recevront 1g/kg de Privigen ® par semaine.

Il n'existe pas de guidelines quant à l'initiation du traitement ; la première injection sera administrée en fonction de l'évolution clinique et du risque foetal.⁽³⁹⁾

En dépit de leur efficacité, l'usage des IVgam est extrêmement limité du fait de :

- Leur coût : environ 6000 € par semaine
- Leur inefficacité sur l'anémie : les IVgam vont limiter le phénomène hémolytique mais ne sont pas un traitement de l'anémie foetale.

De nombreux effets secondaires sont également rapportés dans la littérature ^(49,51,53) :

-Effets secondaires généraux : céphalées, hyperthermie, frissons, tachycardie, hypotension, myalgies, lombalgies, nausées, vomissements.

-Effets liés à l'hypersensibilité aux IVgam : rash cutanés, urticaire, dyspnée, oppression thoracique.²⁴

Des cas exceptionnels d'insuffisance rénale, de méningite aseptique et de choc anaphylactique ont également été décrits.

Ces effets se déclarent 30 à 60 minutes après l'injection, et peuvent être prévenus par l'administration d'un gramme de paracétamol en pré-injectionnel.⁽³⁹⁾

4.3. Plasmaphérèses :

4.3.1. Généralités :

Les plasmaphérèses ont été introduites dans l'unité de médecine foetale des Cliniques Saint Luc en 2004 (*en collaboration avec le service d'hématologie*), tandis que l'association américaine de plasmaphérèses n'a reconnu l'AIFM comme indication de traitement qu'en 2013²⁵.^(24,25)

Les plasmaphérèses consistent en un échange plasmatique thérapeutique : il s'agit d'une technique d'épuration sanguine extra-corporelle où le plasma est extrait (*à partir du sang total*) et substitué par un fluide de remplacement. L'intérêt étant de pouvoir extraire du plasma: les molécules de haut poids moléculaire (> 15.000 Da), les substances dont la demi-vie est prolongée, les substances toxiques ou résistantes aux traitements conventionnels^(24,63,65).

²⁴ Pour éviter ces réactions, aux Cliniques Saint Luc, les immunoglobulines seront administrées par une pompe IV sur plusieurs heures.

²⁵ Catégorie III : « optimum role of aphaeresis therapy is not established, decision making should be individualized » grade 2C
« Weak recommendation : low quality and very low quality evidence »

Dans l'allo-immunisation, les plasmaphérèses auront pour objectifs : de limiter l'agressivité de la pathologie en diminuant le taux d'anticorps circulants, la sévérité de l'hémolyse foetale (*pouvant être corrélée à la charge d'anticorps*)⁽²⁵⁾; de retarder l'apparition de l'anémie foetale sévère (< 6g/dL); et, au même titre que les IVgam de post-poser la première transfusion in-utéro.

L'indication de plasmaphérèse sera posée par l'obstétricien, sur base de la clinique (*modification de la Vmax, variation du coombs indirect, sévérité de l'allo-immunisation*). Celui-ci en informera l'hématologue qui aura pour rôle de valider l'indication et d'élaborer un plan de traitement, sur base des recommandations de l'American Society For Apheresis (AFSA)⁽²⁵⁾: (*nombres de séances nécessaires, rythme, choix du fluide de remplacement, choix de l'anticoagulant..*)

Pour l'allo-immunisation, les recommandations 2019 de l'AFSA sont les suivantes⁽²⁵⁾ :

- * Fréquence : 1-3 séances /semaine.
- * Fluide de remplacement : Albumine 5%.
- * Volume à traiter : 1-1,5 x le VPT (Volume Plasmatique Total).
- * Consignes et précautions : À débiter entre 7 et 20 SA selon la sévérité.

Avant d'initier les plasmaphérèses, des données doivent être recueillies^(24,65) :

- Une anamnèse reprenant : l'âge, le sexe, le poids et la taille (*nécessaires aux calculs de volumes, cfr ci-dessous*), les traitements en cours et les allergies connues.
- Un bilan sanguin : Hématocrite, Hémogramme, RAI, bilan hydrique, calcémie.
- Les paramètres vitaux : Tension artérielle, température, fréquence cardiaque, qui seront vérifiés tout au long de la séance.
- Le calcul du volume plasmatique et du volume sanguin total (VPT et VST) :

Le VPT est obtenu par la formule suivante : $VPT = 0,065 \times \text{poids (kg)} \times (1 - \text{Hct})$, à chaque séance il sera traité une fois entièrement.

Le VST peut être estimé par deux méthodes ^(56,65) :

* Algorithme de Nadler (*utilisé par la machine de centrifugation Spectra optia (cf ci-dessous)*) :

soit $VST \text{ (en L)} = (0.3561 \times \text{Height (m)}^3) + (0.03308 \times \text{Weight (kg)}) + 0.1833$

* Formule de Glicher ou l'expression du volume sanguin par kg de poids : 65 mL/kg chez une femme de corpulence normale (*70 mL chez une femme musclée, 60 mL/kg chez une femme mince et 55 mL/kg chez une femme obèse*).

4.3.2. Les systèmes de traitement :

Il existe deux types de plasmaphérèses, différant dans le traitement du plasma^(24,57,65):

- Traitement par centrifugation (Machine Spectra Optia®) (*Figure 13*) :

Fonctionnement :

1. Collection du sang par voie périphérique (1)
2. Centrifugation du sang (4) : Passage du sang dans la centrifugeuse à anneau. Application d'une force centrifuge et fractionnement automatisé des éléments figurés du sang et du plasma, en fonction de leur densité.
3. Redistribution par voie périphérique des éléments figurés (2), du fluide de remplacement (6) et d'anticoagulant. (5)

Accès veineux : Périphérique.

Débit sanguin nécessaire au traitement : Faible (<100mL/min), la centrifugation ne nécessitant pas un débit sanguin central.

Anticoagulation : Citrate.

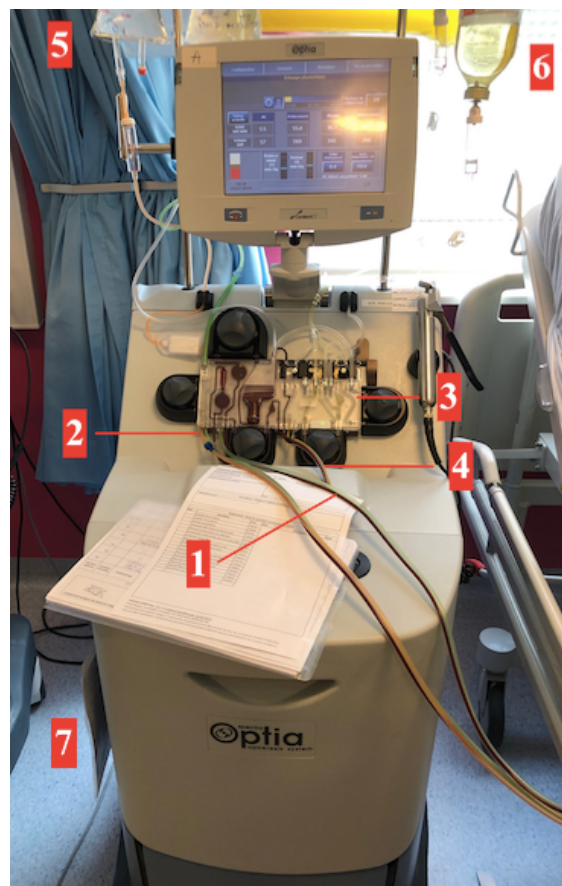
Vitesse de l'extraction plasmatique : Rapide : la centrifugeuse à anneau tolère un hématoците jusque 80% sans risque hémolytique.

Par conséquent, traiter 1x le VST permettra d'extraire 80% du volume plasmatique; pour extraire 100% il faudra traiter 1,25x le VST.

Figure 13. Machine Spectra Optia®.

Droite :

- 1 : Voie d'entrée, sang non filtré.
 - 2 : Voie de retour : éléments figurés du sang + anticoagulant + fluide de remplacement.
 - 3 : Entrée du fluide de remplacement dans la machine.
 - 4 : Passage du sang dans la centrifugeuse à anneau interne.
 - 5 : Anticoagulant (citrate).
 - 6 : Fluide de remplacement (Alburex 5%)
 - 7 : Collection du plasma extrait.
- Gauche : Centrifugeuse à anneau, arrivée du sang par le tuyau (4).



• Traitement par filtration (*machine Diapact ® moins fréquemment utilisée aux CUSL*)^(24,57,65) :

Fonctionnement :

1. Collection du sang par voie périphérique.
2. Filtration : Passage du sang à travers une membrane de filtration (pores de 0,3 à 0,5 μ^3 , laissant passer les protéines plasmatiques). Les éléments sont alors séparés en fonction de leur taille.
3. Redistribution du sang, d'un fluide de remplacement et d'anticoagulant par voie périphérique.

Accès veineux : Central (*via cathéter*), la filtration requérant un débit sanguin plus élevé.

Débit sanguin nécessaire au traitement : Élevé (> 150 mL/min)

Anticoagulation : Héparine.

Vitesse de l'extraction plasmatique : Lente : Le système de filtration tolère un hémocrite de 30% maximum.

Par conséquent, traiter 1x le VST permettra d'extraire 30% du volume plasmatique; pour extraire 100% il faudra traiter 3x le VST.

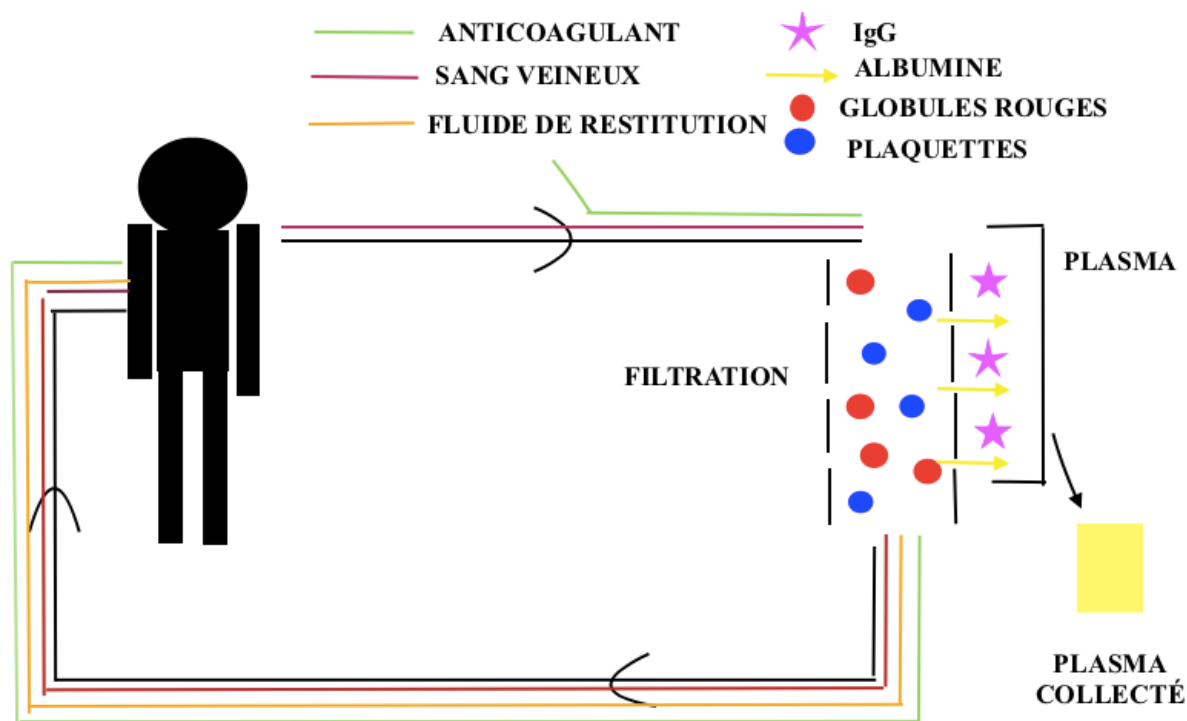


Schéma 1. Traitement plasmatique par filtration.

Dans le traitement de l'allo-immunisation, les deux techniques peuvent être utilisées, aucun bénéfice n'a été démontré en faveur de l'utilisation de la centrifugation vs filtration^{26, (57)}

4.3.3. Accès vasculaire :

L'accès vasculaire sera dépendant de la qualité du réseau veineux. Les ponctions seront réalisées à l'aide d'aiguilles à fistules de 16 à 18 gauges²⁷ au niveau des veines du pli du coude. ^(24,25,65)

Chez la femme enceinte, l'accès vasculaire périphérique plus sécurisé sera privilégié.²⁸

²⁶ Les machines Spectra-Optia®, étant plus nombreuses et plus aisées d'utilisation au sein de l'unité d'aphérèses des CUSL, la centrifugation sera préférée.

²⁷ Le choix de l'aiguille dépendra des débits sanguins nécessaires au traitement du plasma, et à la qualité du réseau veineux.

²⁸ Les séances de plasmaphérèses s'étendant du 1er au 3ème trimestre gestationnel, l'accès veineux central (voie centrale ou PICC-line) est contre-indiqué compte tenu du risque infectieux.

L'accès veineux peut se faire selon deux approches^(24,65) :

- **L'uniponction** (voie de sortie et de ré-entrée identiques) fonctionnant par flux intermittent, selon le schéma suivant :

1. Retrait du sang : Ponction du sang dans les veines antécubitales.
2. Traitement du plasma : Séparation des éléments figurés du sang du plasma, selon la méthode choisie (centrifugation, filtration).

Le traitement du plasma constitue l'étape limitante de cette approche : le flux sanguin étant intermittent, le volume plasmatique traité sera limité par le volume sanguin extra-corporel que la patiente peut supporter.

Il conviendra pour l'équipe infirmière d'être attentive aux symptômes d'hypotension.

3. Restitution des éléments figurés du sang, remis en suspension dans un fluide de remplacement par la même voie.

Cette technique, plus rarement utilisée, sera privilégiée chez les patientes avec un accès veineux difficile.

- **La bipunction** (voie de sortie et de ré-entrée distinctes) fonctionnant par flux continu.



Figure 14 :
Accès veineux par bipunction chez une patiente souffrant d'allo-immunisation anti-D et anti-C.

Durant la séance de plasmaphérèses, une surveillance du (des) point(s) de ponction sera requise.

4.3.4. Les composants de l'échange plasmatique thérapeutique :

a. Le fluide de remplacement :

La plasmaphérèse consiste en l'extraction et le traitement du plasma sans restitution^(24,63,65). Pour contrebalancer cette carence, un fluide de remplacement devra être administré à la patiente. Deux fluides sont disponibles : le plasma frais congelé (PFC) (*plasma humain issu de donneurs, de composition identique au plasma extrait*) et l'albumine (*dénuée de facteurs de la coagulation*). D'après les recommandations de l'AFSA, l'albumine (Alburex 5%)²⁹ sera privilégiée dans le traitement de l'allo-immunisation.⁽²⁵⁾

²⁹ L'albumine 5% est hypertonique par rapport au plasma. Pour éviter une hémodilution, il sera possible de diluer l'albumine dans du sérum physiologique selon un rapport 70/30.

Contrairement au PFC, l'albumine limite les coûts et les risques de réactions transfusionnelles (24,62,63,65) : diminution du risque allergique (*réaction au PFC, choc anaphylactique, bronchospasme, hypotension, urticaire, OAP lésionnel*) et diminution drastique du risque infectieux.³⁰ (24,65)

En revanche, la substitution du plasma par l'albumine expose à un risque hémorragique par déplétion en facteurs de la coagulation³¹. Entre le début et la fin d'un échange plasmatique, on note une chute d'environ 60% pour les facteurs V, VII, VIII, vWF, IX, X et jusque 80% pour le fibrinogène³². (56)

Les taux de facteurs de la coagulation seront rétablis en deux phases^(24,56,65) :

Phase 1 : 4h après l'échange : Augmentation des taux de facteurs VIII, IX et vWF par redistribution rapide à partir des réserves (*granules plaquettaires a, mégacaryocytes, corps de Weibel Palade des cellules endothéliales*)⁽⁵⁶⁾.

Phase 2 : 24-48h : Synthétisation par les cellules hépatiques des facteurs de la coagulation, et restauration des taux.

b. L'anticoagulant :

L'administration d'un anticoagulant est systématique; il sera injecté au point d'entrée du flux sanguin dans le circuit extra-corporel pour prévenir la formation de thrombose.^(24,56,64)

Le choix de l'anticoagulant dépend de la méthode de traitement du plasma : héparine dans la filtration et citrate dans la centrifugation.

Le citrate agit en chélatant le calcium ionisé⁽⁵⁸⁾, celui-ci étant indispensable au bon fonctionnement de la cascade de la coagulation (*activation plaquettaires, co-facteur dans la cascade de la coagulation, activation de la voie alternative du complément, activation des granulocytes*).

La majorité du citrate est métabolisé en bicarbonate dans les circuits extra-corporels³³ y limitant l'effet anti-coagulant^(24,58,63,65).

Le citrate non métabolisé présent dans le sang restitué à la patiente, pourra néanmoins être responsable d'une hypocalcémie³⁴ (*dont les manifestations seront détaillés au point 4.3.5.*); ce risque étant corrélé au débit d'infusion du citrate, à la diminution du calcium ionisé et à la capacité de métabolisation hépatique³⁵ de la patiente. Le citrate³⁶, infusé à raison de 4-5mmol/L de sang, soit 1 à 1,8 mg/kg/min entrainera une réduction de 30% du taux de calcium ionisé.⁽⁵⁸⁾

En prévention, la calcémie sera dosée avant la séance, après 30 minutes et en fin de séance.

³⁰ À ce jour, le risque de contamination infectieuse par transfusion de plasma est infime (Hep B 1/350.000 dons, Hep C : 1/1,8 million de dons, VIH : 1/2,3 million de dons)⁽⁶⁵⁾

Les dons de plasma étant hautement contrôlés, et les tests infectieux étant répétés au minimum 3x au cours du traitement. Tout échantillon douteux est immédiatement écarté.

³¹ Les facteurs de la coagulation se trouvant majoritairement dans le plasma.

³² Surveillance particulière du fibrinogène, un dosage en fin d'échange sera réalisé. Si < 1g/L, une administration de Clottagen ® IV sera requise.

³³ Pouvant être responsable d'une alcalose métabolique, lors de la restitution sanguine (3 molécules de bicarbonate formées pour une molécule de citrate).

³⁴ Chélation du Ca²⁺ dans la circulation systémique.

³⁵ Via les acides tricarboxyliques et accessoirement, métabolisation au niveau musculaire et du cortex rénal.

³⁶ Utilisé sous la forme d'Acide Citrate Dextrose formule A (ACD-A) (2.2% de citrate) ou formule B (ACD-B) (1.4% de citrate).

L'héparine non fractionnée bloque la cascade de la coagulation en potentialisant l'antithrombine qui inhibe les facteurs Xa et IIa (thrombine).⁽⁶¹⁾

Le schéma consiste en l'administration d'une dose de charge à 40-60 U/kg, suivi d'une dose continue via une pompe IV à raison de 1000U/h diluée dans du NaCl 0,9% (soit 10mL/h pour une solution de 100 U/mL).⁽⁶¹⁾

Contrairement au citrate, l'effet anticoagulant de l'héparine ne se limite pas aux circuits extracorporels ce qui accroît le risque hémorragique.

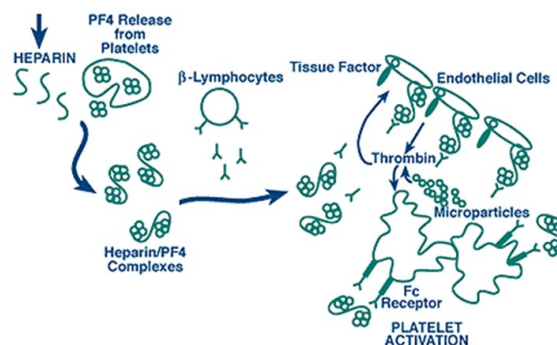
La complication principale liée à l'héparine est la thrombopénie induite : dans les circuits extracorporels, les plaquettes sanguines sont exposées à des substances étrangères au milieu intravasculaire et libèrent du PF4 (*Platelet Factor 4*).⁽⁵⁹⁾

Cette libération favorise un couplage entre l'héparine (*chargée négativement*) et le PF4 (*chargé positivement*), reconnu par le système immunitaire, induisant une stimulation des lymphocytes B avec production d'anticorps anti-héparine/PF4. Ce complexe immun se fixe à la surface des plaquettes (via le récepteur FcIIIr) entraînant une thrombopénie par consommation, et une tendance à l'hypercoagulabilité.^(24,59)

Schéma 2 :

Thrombopénie induite par l'héparine.

©www.orpha.net Thrombopénie induite par l'héparine.



c. Déroulement de la séance :

Les plasmaphèreses sont réalisées en ambulatoire, en l'absence de complications la patiente peut retourner au domicile en fin de séance. Une séance pourra durer entre 70 et 90 minutes^(24,65) (*plus si accès veineux limité ou abord uniponction*).

Durant la procédure, la surveillance est assurée par les infirmières de l'unité d'aphérèse. Une attention particulière devra être portée aux points suivants : observation du/ des point(s) de ponctions, qualité du retour veineux, prise des paramètres vitaux : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tension artérielle (pré et post échange), évaluation de la douleur (échelle Evendol), évaluation des effets indésirables : nausées, réactions allergiques, hypotension, céphalées, fatigue, symptômes d'hypocalcémie (*décrits au point suivant*).

Afin d'assurer la traçabilité des échanges, la procédure sera documentée par un rapport reprenant : la durée de l'échange, le poids, la taille, l'hématocrite de la patiente, les volumes (VPT, VST) et les échanges, la voie d'accès, le fluide de remplacement utilisé, le débit veineux, le type d'anticoagulant et la quantité administrée, ainsi que la quantité de plasma extraite.

4.3.6. Fréquence des séances et évolution :

La fréquence des EPT dépend de la clinique (*essentiellement de l'évolution du coombs indirect et de la Vmax*). Dans l'allo-immunisation, l'ASFA recommande 1 à 3 séances par semaine.⁽²⁵⁾

L'échange d'une fois le VPT permettra de faire chuter le taux d'IgG sériques d'environ 60%.^(24,65,66) Pour suivre l'évolution du taux, le Coombs indirect sera dosé en pré et post-séance.

4.3.7. Coût et remboursement INAMI :

Afin d'obtenir le remboursement INAMI, les plasmaphèreses doivent être prescrites par un spécialiste de médecine interne.^{39 (64)}

Le coût d'une séance comprenant les kits (*ponction veineuse, tubes..*) les produits facturés (*anticoagulant, glucuronate de Ca, albumine*) et les prestations (*infirmières, médecins*) s'élève à 350€.⁽²⁴⁾

L'INAMI interviendra sur base d'un forfait⁴⁰ à hauteur de 251,91 €, soit un reste à charge de 98,09€/séances.⁽⁶⁴⁾

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE :

Notre étude a deux objectifs essentiels :

1. Évaluer la place des plasmaphèreses dans la prise en charge de l'allo-immunisation foeto-maternelle sévère.
2. Déterminer les répercussions de l'anémie foetale sévère ($Hb \leq 6g/dL$) sur le développement en post-natal immédiat et à long terme des enfants exposés.

L'étude est menée dans l'Unité de Médecine Foetale du Service d'Obstétrique des Cliniques Universitaires Saint Luc, et a été approuvée par le comité d'éthique hospitalo-facultaire le 29.11.2018 sous le numéro B403201837692.

Il s'agit d'une étude non randomisée, monocentrique, rétrospective et prospective interventionnelle, au cours de laquelle nous avons revu les dossiers des patientes suivies pour allo-immunisation foeto-maternelle aux CUSL entre 2004 et 2019.

Nous avons pu identifier 89 patientes porteuses d'une AIFM prises en charge dans le service durant cette période de 15 ans.

³⁹ Hématologue, intensiviste, néphrologue, médecins responsables des centres de transfusion et des banques de sang.

⁴⁰ Code 470956 : Echange plasmatique (ou plasmaphèrese thérapeutique) ou échange de cellules sanguines (ou cytophèrese thérapeutique) de minimum 1 volume sanguin au moyen d'un séparateur de cellules, matériel disponible inclus

À partir des informations fournies par les dossiers médicaux de l'Unité de Médecine Foetale des CUSL et du logiciel Médical Explorer, nous avons créé une base de données Excel reprenant les paramètres suivants :

- Données démographiques : Groupe sanguin, Antigène impliqué, Âge des patientes.
- Antécédents gynécologiques/obstétriques: (s'il y a lieu) : Gestité, Parité, Issue de la grossesse (vivant (terme, pré-terme) ou MIU), Âge gestationnel au diagnostic de l'allo-immunisation, valeur initiale et évolution du Coombs indirect (CI), Âge gestationnel lors de la première transfusion in utero (TIU), Nombre de TIU, Hémoglobine et Vmax pré/post-transfusionnelles, Âge du terme et mode d'accouchement.
- Données de la grossesse actuelle : Âge gestationnel au diagnostic de l'allo-immunisation, Valeur initiale et évolution du Coombs indirect, Âge gestationnel lors de la première TIU, Nombre de TIU, Hémoglobine et Vmax pré/post-transfusionnelles, Âge du terme et mode d'accouchement, Issue de la grossesse (vivant (terme, pré-term) ou MIU), poids de naissance du nouveau-né, APGAR.

Dans un souci de confidentialité, les données ont été anonymisées et chaque patiente s'est vue attribuer un numéro dans l'ordre chronologique.

1. Évaluation de la place des plasmaphèreses dans la prise en charge de l'allo-immunisation foeto-maternelle sévère :

Nous avons identifié dans notre base de données les patientes ayant bénéficié de plasmaphèreses, et avons ajouté des paramètres cliniques :

- Grossesses antérieures : Âge gestationnel lors de la première/dernière plasmaphèresese, Nombre de plasmaphèreses, Rythme des plasmaphèreses.
- Grossesse actuelle : Âge gestationnel lors de la première/dernière plasmaphèreses, Nombre de plasmaphèreses, Rythme des plasmaphèreses

Les indications principales de recours aux EPT, nous ont permis de répartir les patientes en trois groupes distincts :

1. **Anémie foetale très sévère** : Patientes suivies aux CUSL ou référées par leurs gynécologues externes chez qui le foetus présente des signes d'anémie tels que : la présence d'ascite, un hydrops, une hépatomégalie, une cardiomégalie, un épaissement anormal du placenta, des épanchements séreux (péricardique, pleural), une hyperéchogénicité des anses intestinales, l'accélération du pic systolique de l'artère cérébrale moyenne ($V_{max} > 1,5 \text{ MoM}$), une modification du ductus veineux et/ou une anémie foetale très sévère à la première TIU ($Hb < 5 \text{ g/dL}$).
2. **Antécédent de grossesse compliquée d'AIFM** : En cas de récurrence, l'AIFM se déclarera plus précocement et sera plus agressive, justifiant les plasmaphèreses. Ceci s'explique par la production majorée d'allo-anticorps IgG via les lymphocytes B mémoire (*réponse immunitaire secondaire*).

Dans ce groupe sont incluses les patientes suivies aux CUSL ou référées par leurs gynécologues externes présentant un antécédent de grossesse compliquée par une AIFM. L'issue de cette précédente grossesse pouvait être une MIU (*en lien avec l'allo-immunisation*), une naissance vivante à terme ou prématurée. Un antécédent d'anémie foetale (*en lien avec l'allo-immunisation*) lors de la grossesse précédente ayant nécessité une transfusion in-utéro était également considéré comme un critère d'inclusion.

3. Allo-immunisation avec critères de sévérités : Patientes suivies aux CUSL ou référées par leurs gynécologues externes, chez qui le Coombs indirect était élevé tôt dans la gestation (soit $> 1/512 < 17$ SA).

Sur base de ce critère, nous avons formé et comparé deux groupes de patientes :

- Groupe 3.1 : Patientes présentant un CI anti-D $> 1/512$ avant 17 semaines d'aménorrhée, traitées par plasmaphérèses.
- Groupe 3.2 (« contrôle ») : Patientes présentant un CI anti-D $> 1/512$ avant 17 semaines d'aménorrhée, suivies par surveillance de Vmax et traitées éventuellement et exclusivement par des TIU.

Les variables suivantes ont été comparées, grâce au test t non apparié de Student sur échantillons indépendants, via le logiciel SPSS Statistics® :

- **Âge gestationnel lors de la première TIU**
- **Nombre de TIU réalisées**
- **Taux d'hémoglobine pré et post TIU**
- **Issue de grossesse et âge du terme:** les résultats seront organisés selon la classification suivante :
 - Mort in-utéro
 - Grande prématurité : Naissance entre ≥ 28 et < 32 semaines.
 - Petite prématurité : Naissance entre ≥ 32 et < 34 semaines.
 - Prématurité simple : Naissance entre ≥ 34 et < 37 semaines.
 - Naissance à terme : Naissance \geq à 37 semaines.

Les résultats seront exprimés sous forme de moyennes, de pourcentages et d'écart types. La p-valeur sera considérée comme statistiquement significative au seuil de $\leq 0,05$.

2. Détermination des répercussions de l'anémie foetale sévère ($Hb \leq 6g/dL$) sur le développement des enfants en post-natal immédiat et à long terme :

Notre base de données nous a permis d'identifier les enfants ayant soufferts d'une anémie anténatale sévère, secondaire à une AIFM avec un taux d'hémoglobine $\leq 6g/dL$.⁴¹

⁴¹ Les données recueillies ont également été anonymisées (par l'attribution d'un numéro dans l'ordre chronologique).

Les enfants ont été inclus à notre étude dès lors qu'ils répondaient aux critères suivants :

- * Naissance entre 2004 et 2019 secondaire à une grossesse compliquée d'AIFM et d'anémie foetale sévère ($Hb \leq 6g/dL$).
- * Diagnostic anténatal et suivi prénatal réalisés aux CUSL : Contrôle régulier du Coombs indirect, suivi par échographies Doppler, discussion et suivi du cas lors des réunions pluridisciplinaires hebdomadaires de diagnostic anténatal au sein du service d'obstétrique.
- * Diagnostic certain d'anémie sévère : diagnostic de certitude par cordocentèse et transposition des résultats sur les courbes de Mari.

Il s'agit d'une étude descriptive; dont l'objectif sera de décrire une éventuelle morbi-mortalité chez les enfants exposés à une anémie anténatale sévère (*secondaire à l'AIFM*).

Pour cela, nous avons complété notre base de données à l'aide d'informations issues des dossiers de l'unité de néonatalogie des CUSL et du logiciel Médical Explorer :

- Paramètres d'évaluation de l'anémie anténatale : Protocoles des échographies-Doppler réalisées au cours de la grossesse, taux initial et évolution du Coombs indirect, évolution du taux d'hémoglobine foetal durant la gestation, protocole des examens complémentaires (IRM, PLA, cordocentèse).
- État néonatal : Âge du terme, mode d'accouchement, score d'APGAR, poids de naissance, percentile et dysmaturité éventuelle.
- Paramètres d'évaluation de l'anémie en post-natal immédiat : Taux d'hémoglobine à la naissance; traitements instaurés en néonatalogie en fonction des paramètres de l'enfant (*Hb, bilirubinémie*)⁴²; évolution néonatale : durée de séjour en néonatalogie, complications éventuelles, bilans et examens complémentaires réalisés (*ETF, échographie cardiaque/abdominale, PEA, fond d'oeil, radio de thorax*).

Afin d'évaluer le développement au long terme de ces enfants, nous avons élaboré, à partir des complications décrites dans la littérature ^(21,22, 29,38) des questionnaires médicaux à destination des parents (*annexe 1*). Ces questionnaires reprennent des questions simples relatives à la vie quotidienne, sous forme de tableaux à remplir, de mentions à rayer ou de réponses ouvertes.

La santé et le développement de l'enfant sont évalués système par systèmes : statut nutritionnel, fonctions respiratoires, musculo-squelettiques, cardiaques, gastro-intestinales, urinaires, neurologiques (*scolarité, sociabilité, développement psychomoteur, et tout autre problèmes neurologiques*).

Nous avons insisté sur l'évaluation du développement neurologique et psychomoteur, ceux-ci étant les plus affectés par l'anémie foetale sévère (*secondaire à l'allo-immunisation*).^(21,22,29)
En fin de questionnaire, un cadre est réservé aux parents, pour tout commentaire relatif à la santé et/ou au développement de leur(s) enfant(s).

⁴² Photothérapie, transfusion sanguine, exsanguino-transfusion, C-PAP, Gammaglobuline IV.

Les questionnaires étaient accompagnés d'un formulaire de consentement éclairé (*annexe 2*)⁴³. La signature du consentement validait la participation à l'étude, et nous permettait de contacter le pédiatre / médecin traitant⁴⁴ de l'enfant, s'il était nécessaire, afin d'obtenir des informations dénuées de subjectivité, ainsi qu'une copie des différents bilans auxquels l'enfant aurait été soumis.

Les résultats des questionnaires ont été encodés dans notre base de données, afin d'être interprétés à l'aide d'un neuropédiatre.

⁴³ La souscription à une assurance civile « même sans faute » était obligatoire pour l'envoi des questionnaires, selon l'article 29 de la loi du 07/05/2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

⁴⁴ Tous les enfants de notre cohorte étant mineurs, les formulaires de consentement éclairé ont uniquement été adressés aux parents.

III. RÉSULTATS :

1. PLASMAPHÉRÈSES :

Les patientes ont été réparties selon l'antigène responsable de leur allo-immunisation. Cette répartition est illustrée dans les diagrammes ci-dessous.

On note une majorité d'allo-immunisation anti-D (80% dans la population totale, et 77% chez les patientes traitées par plasmaphérèses).

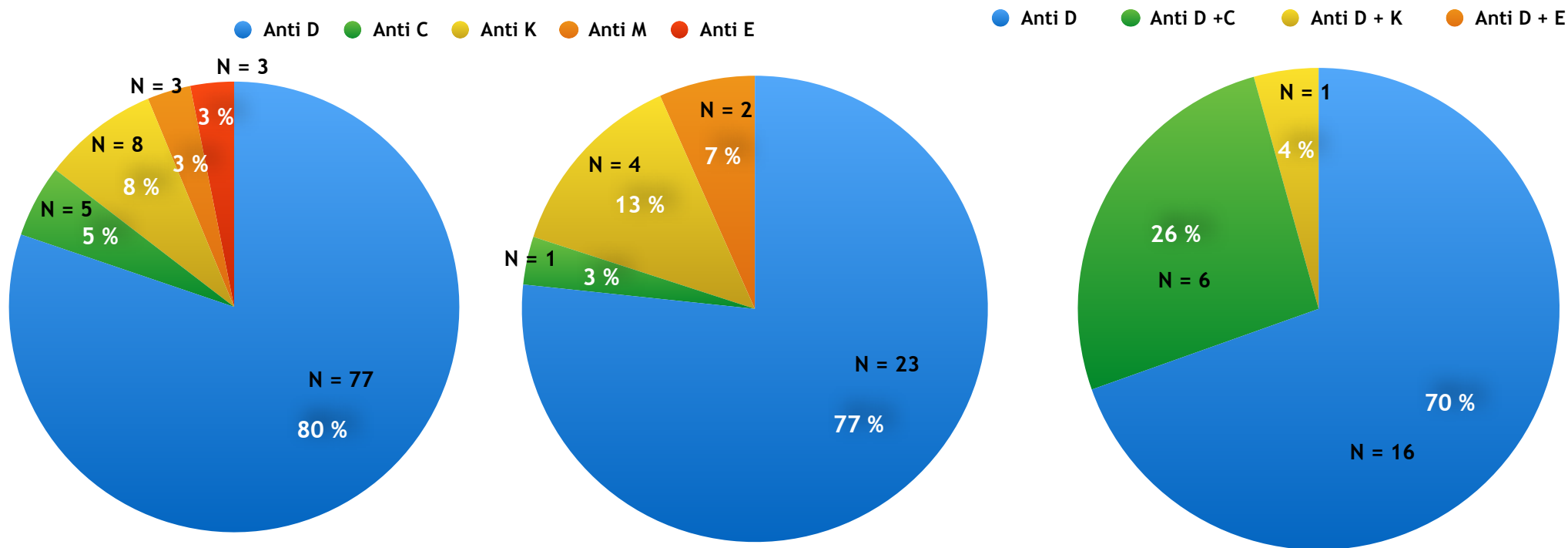


Diagramme 1. Répartition de l'ensemble des patientes atteintes d'allo-immunisation, en fonction de l'antigène responsable.

Diagramme 2. Répartition des allo-immunisations, en fonction de l'antigène responsable, chez les patientes traitées par plasmaphérèses.

Diagramme 3. Détails de l'allo-immunisation anti-D chez les patientes traitées par plasmaphérèses.

1.1. GROUPE 1 : LES ANÉMIES FOETALES SÉVÈRES :

Tableau 2. Patientes prises en charge aux CUSL suite à la découverte d'une anémie foetale.

CAS	GS	AG	TITRE DIA	AG TITRE 1	AGE PP 1	TITRE LAST PP	AGE LAST PP	PP (N)	AG TIU 1	VMAX PRE TIU 1	HB PRÉ-TIU 1	HB POST-TIU 1	TIU (N)	RÉSULTATS (AG ACC)
1	AB -	D	8196	17	21	16384	28	23	21	1,94	2,5	14,2	6	VIVANT (32)
2	A +	K	2048	22	24	1024	33	25	22	1,6	4,1	13,1	7	VIVANT (34)
3	A -	D + C	32768	27	27	262144	29	6	27	2,1	1,8	17,5	4	VIVANT (36)
MOY (ECART)			14337 (2048-32768)	22 (17-27)	24 (21-27)	93184 (1024-262144)	30 (25-33)	18 (6-25)	23 (21-27)	1,88 (1,6-2,1)	2,8 (1,8-4,1)	14,9 (13,1-17,5)	5,6 (4-7)	34 (32-36)

Aparté 3. Abréviations employées dans les tableaux :

GS : Groupe Sanguin

AG : Antigène erythrocytaire incrimé

TITRE DIA : Titre d'anticorps au moment du diagnostic.

AG TITRE 1 : Âge gestationnel au moment du diagnostic.

AGE PP 1 : Âge gestationnel au moment de la première plasmaphérèse.

TITRE LAST PP : Titre d'anticorps après la dernière séance de plasmaphérèse.

PP (N) : Nombre de plasmaphérèses.

AG TIU 1 : Âge gestationnel lors de la première transfusion in utéro.

VMAX PRE TIU 1 : Valeur de la Vmax avant la première transfusion in utéro.

HB PRE TIU 1 : Valeur de l'hémoglobine foetale avant la première transfusion in utéro.

HB POST TIU 1 : Valeur de l'hémoglobine foetale après la première transfusion in utéro.

TIU (N) : Nombre de transfusions in utero.

RÉSULTATS (AG ACC) : Issue de grossesse (Âge gestationnel lors de l'accouchement).

Les cas 1 et 2 seront illustrés et détaillés ci-dessous.

Le cas 3 ne sera pas détaillé, en raison d'un échec de la technique de plasmaphérèse chez cette patiente.

Cet échec est expliqué par une diminution pathologique de l'hématocrite maternel (Hc = 36,5%) après 6 séances de plasmaphérèses, contre-indiquant leur poursuite.

Cas n° 1 :

Patiente de 39 ans référée par son gynécologue à 21w pour prise en charge d'une allo-immunisation anti-D.

Lors de la prise en charge aux CUSL, absence de signes d'anémie foetale à l'échographie mais Vmax hautement pathologique (Vmax = 1,94 MoM).

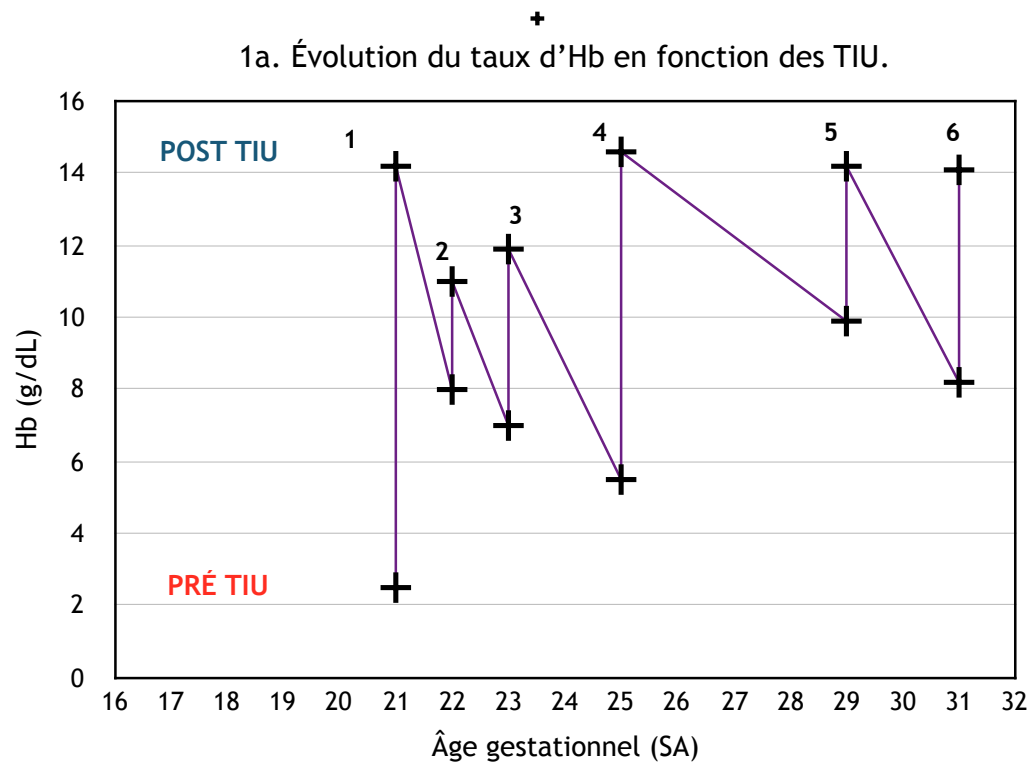
Plasmaphérèses initiées tardivement à 21w, 23 séances.

Développement d'une anémie foetale sévère (Hb \leq 6g/dL) et Vmax pathologique à 21w.

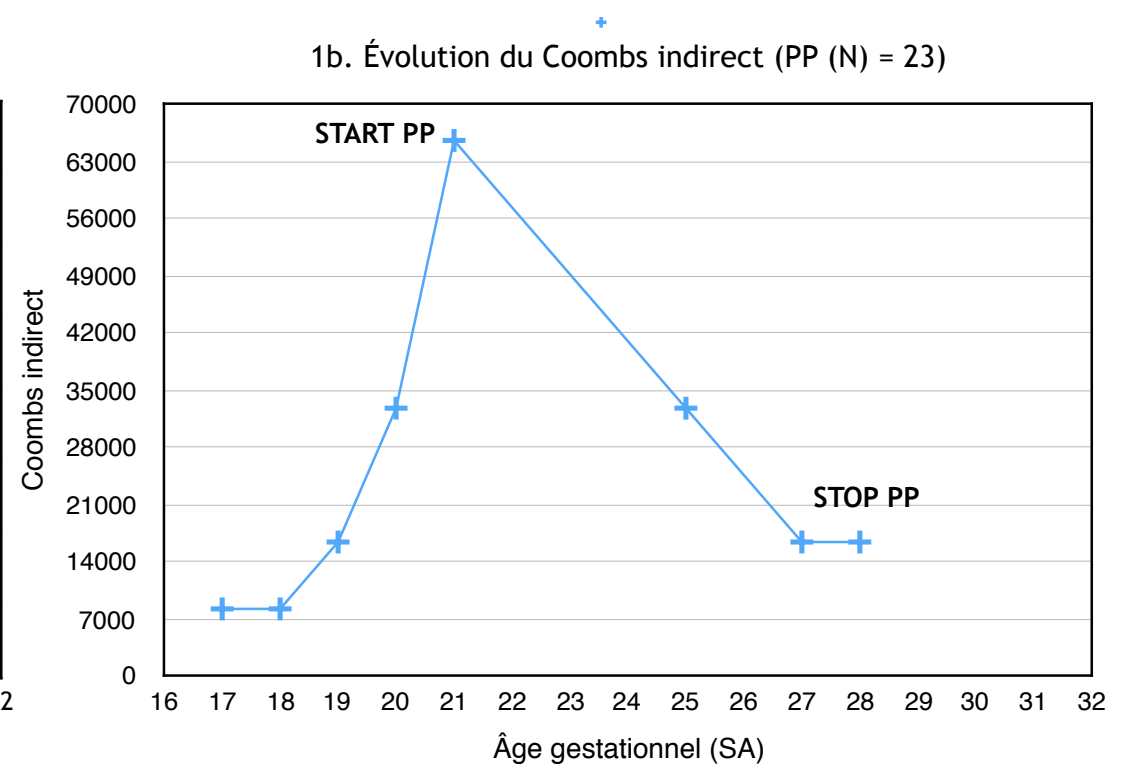
Nombreuses transfusions in-utéro, avec une récurrence d'anémie foetale sévère (Hb = 5,5g/dL) à 25w.

Naissance prématurée de l'enfant (petite prématurité) pour souffrance foetale aiguë et décélérations cardiaques objectivées au monitoring.

Graphique 1a. Évolution du taux d'hémoglobine en fonction des transfusions in utero.



Graphique 1b. Évolution du CI en fonction de l'âge gestationnel.



Cas n°2 :

Patiente de 35 ans, référée par son gynécologue à 22w pour hydrops et prise en charge d'une allo-immunisation anti-K.

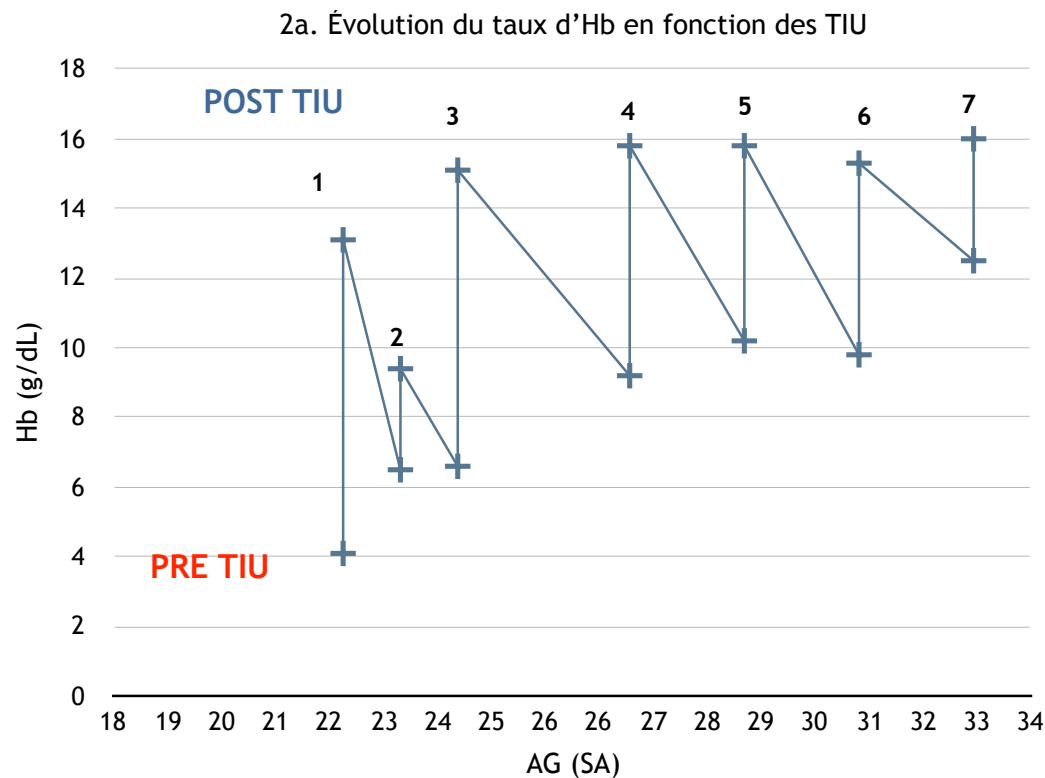
Lors de la prise en charge aux CUSL, présence de signes d'anémie foetale à l'échographie : oedème pré-frontal, ascite, anasarque, épanchement péricardique. Disparition des signes échographiques à 25w.

Plasmaphérèses initiées tardivement à 24w, 25 séances, bon contrôle du taux d'anticorps avec diminution du CI.

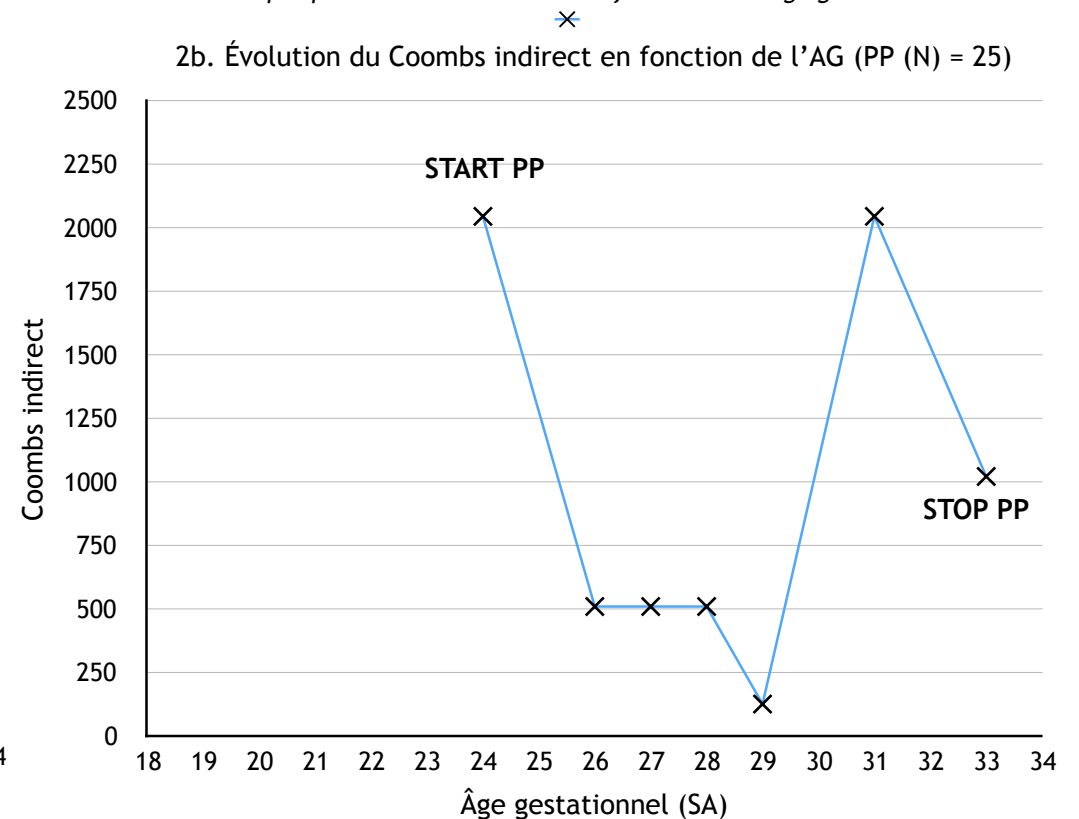
Développement d'une anémie foetale sévère ($Hb \leq 6g/dL$) et Vmax hautement pathologique à 22w. Nombreuses transfusions in-utéro, pas de récurrence d'anémie foetale sévère.

Naissance prématurée de l'enfant (prématurité simple) pour souffrance foetale aiguë objectivée au monitoring.

Graphique 2a. Évolution du taux d'hémoglobine en fonction des transfusions in utero.



Graphique 2b. Évolution du CI en fonction de l'âge gestationnel.



RÉSULTATS :

100% des naissances sont vivantes : 2 prématurités simple (34 et 36w) et 1 petite prématurité (32w).

Diminution du CI chez les patientes 1 et 2 entre la première et la dernière séance de plasmaphérèse.

Échec de la technique chez la patiente 3, en lien avec une diminution pathologique de l'hématocrite maternel (un effet rebond du CI est observé à l'arrêt des plasmaphérèses chez cette patiente).

Lors de la naissance de ces trois enfants, les hémoglobines néonatales étaient satisfaisantes :

Cas 1 : 14,5 g/dL

Cas 2 : 18,8 g/dL

Cas 3 : 16,9 g/dL

1.2 : GROUPE 2 : LES ATCD D'ALLO-IMMUNISATION SÉVÈRE :

a. Les antécédents de mort in-utéro (MIU)^(*) :

CAS	GROSSESSE PRÉCÉDENTE								GROSSESSE ACTUELLE									
	GS	AG	AG TITRE 1	TITRE DIA	AG TIU 1	HB PRE TIU 1	TIU (N)	RÉSULTATS (AG ACC)	TITRE DIA	AG TITRE 1	AGE PP 1	AGE LAST PP	TITRE LAST PP	PP (N)	AG TIU 1	HB PRÉ TIU 1	TIU (N)	RÉSULT (AG ACC)
4	O +	K	X	256	X	X	0	MIU (34)	2048	29	30	34	1024	9	29	6,7	4	VIVANT (35)
10b	A -	D	19	16384	20	10,9	3	MIU (23)	8192	12	12	22	2048	23	22	5,6	5	VIVANT (33)
11	O +	M	14	512	X	X	0	MIU (20)	128	7	7	37	16	84	X	X	0	VIVANT (37)
13a	B +	M	16	8192	X	X	0	MIU (20)	16	6	6	21	128	30	21	6	1	MIU (21)
13b	B +	M	6	16	21	6	1	MIU (21)	2048	7	7	33	64	69	X	X	0	VIVANT (33)
24	A -	D + C	16	1024	X	X	0	MIU (22)	2048	13	15	34	1024	54	29	10,4	4	VIVANT (36)
MOY (ÉCART)			14 (6-19)	4397 (16-16384)			1 (0-3)	23 (20-34)	2413 (16-8192)	12 (6-29)	13 (6-30)	30 (21-37)	717 (16-2048)	45 (9-84)	25 (21-29)	7,2 (5,6-10,4)	2 (0-5)	33 (21-37)

Tableau 3. Patientes présentant un antécédent grossesse compliquée d'allo-immunisation, dont l'issue a été une mort in utero.

Étiologies des morts in-utéro :

- 33% de MIU post-transfusion in utero (N=2) : 10b (23w), 13b (21w).
- 50% de MIU sur hydrops (N = 3) : 11 (20w), 13a (20w), 24 (22w).

Les MIU surviennent à un âge gestationnel précoce (entre 20 et 23w) où les transfusions in-utéro restent un véritable challenge.

- 17% de MIU d'étiologie indéterminé, avec un Coombs direct positif (N = 1) : 4

(*) La liste des abréviations est reprise dans l'aparté 3.

RÉSULTATS :

Chez ces patientes, les antigènes K, D et M sont impliqués, ceux-ci étant hautement immunogènes.

Au cours de leur grossesse précédente, les patientes ont toutes présentées un Coombs indirect positif, avec un titre moyen de 1/4397 (*variant de 1/16 à 1/16384*) et un âge de diagnostic de 14 semaines d'aménorrhée en moyenne (*l'âge de diagnostic reste inconnu chez la patiente 4, la positivité du Coombs indirect ayant été découverte post-MIU.*)

Durant les grossesses actuelles, lors de la récurrence de l'AIFM, on observe :

- L'élévation du titre d'anticorps au diagnostic chez toutes les patientes à l'exception des cas 10b et 13a avec un titre moyen de 1/2413 (*variant de 1/16 à 1/8192*).

- Un âge de diagnostic plus précoce, à l'exception de la patiente 4, de 12 semaines d'aménorrhée en moyenne (*variant de 6 à 29 semaines*).

Les plasmaphérèses ont été initiées en début de grossesse chez toutes les patientes*, soit en moyenne à 13 semaines d'aménorrhée; avec un nombre élevé de séances : 45 en moyenne (*variant de 9 à 84 séances*).

Diminution du titre d'anticorps moyen en pré et post-plasmaphérèses dans 83% des cas (*1/2413 vs 1/717*). Pas de diminution du titre d'anticorps chez la patiente 13a, mais titre faible et stable (*Pré-plasmaphérèse: 1/16 post-plasmaphérèses: 1/128*).

Réalisation de deux TIU en moyenne; éviction des TIU chez les patientes 11 et 13b. Toutes les transfusions in utero ont été réalisées après 20 SA (*voir III.1*); soit autour de 25 SA en moyenne. Sur le plan de l'anémie foetale, seule la patiente 10b a présenté un épisode d'anémie sévère ($Hb \leq 6g/dL$).

83% des naissances sont vivantes (*soit 5/6 cas*) dont : 20% de naissance à terme (*enfant de la patiente 11 (37w)*) (N=1), 40% de petite prématurité (*enfants des patientes 10b (33w) et 13b (33w)*) (N=2), 40% de prématurité simple (34-36w) (*enfants des patientes 4 (35w) et 24 (36w)*) (N = 2). Une MIU post-transfusion in utero chez la patiente 13a à 21w.

* à l'exception de la patiente 4, chez qui les plasmaphérèses ont été débutées plus tardivement.

b. Les antécédents avec issue « VIVANT » (*) :

Tableau 4. Patientes présentant un antécédent de grossesse compliquée d'allo-immunisation, ayant nécessité dans 7/9 cas des transfusions in utero.

CAS	GROSSESSE PRÉCÉDENTE								GROSSESSE ACTUELLE									
	GS	AG	TITRE DIA	AG TITRE 1	AG TIU 1	HB PRE TIU 1	TIU (N)	RÉSULTATS (AG ACC)	TITRE DIA	AG TITRE 1	AGE PP 1	AGE LAST PP	TITRE LAST PP	PP (N)	AGE TIU 1	HB PRÉ TIU 1	TIU (N)	RÉSULTATS (AG ACC)
5	O -	D	512	26	29	11,5	3	VIVANT (36)	1024	11	12	30	16384	44	29	9,6	5	VIVANT (36)
6	A -	D	2048	16	25	11,5	3	VIVANT (34)	2048	11	20	32	32768	26	22	3,3	6	VIVANT (37)
7	A -	D	512	9	29	8,5	5	VIVANT (37)	16384	6	13	30	32768	35	23	5,8	4	VIVANT (31)
8	A -	D	256	27	33	10,8	2	VIVANT (37)	16384	11	15	25	16384	25	25	9,7	8	VIVANT (37)
9	A -	D + C	64	9	28	9,4	5	VIVANT (36)	16384	13	13	25	65536	31	24	4,1	6	VIVANT (36)
12	A +	c	512	26	30	8,1	3	VIVANT (37)	1024	7	17	35	1024	33	28	9,3	3	VIVANT (37)
19	A -	D	2048	30	X	X	0	VIVANT (37)	2048	8	17	35	512	47	35	10,8	1	VIVANT (37)
26	A -	D	32	28	X	X	0	VIVANT (37)	512	9	14	35	1024	44	35	12,4	1	VIVANT (36)
70B	A -	D ; C	1024	23	25	6,8	5	VIVANT (37)	512	9	9	36	512	58	30	7,9	2	VIVANT (37)
MOY (ECART)			779 (32-2048)	22 (9-30)	28 (25-33)	9,5 (8,1-11,5)	3 (0-5)	36 (34-37)	6258 (512-16384)	9 (6-13)	14 (9-20)	31 (25-36)	18546 (512-65536)	38 (25-47)	28 (22-35)	8,1 (3,3-12,4)	4 (1-8)	36 (31-37)

Cette cohorte nous a permis d'étudier l'impact d'une récurrence d'allo-immunisation sur une seconde grossesse, tant sur l'évolution du Coombs indirect que sur l'anémie foetale et l'issue de grossesse.

Dans ce contexte, nous avons fait le choix de détailler et d'illustrer le cas de la patiente 70.

* à l'exception de la patiente 4, chez qui les plasmaphéreses ont été débutées plus tardivement.

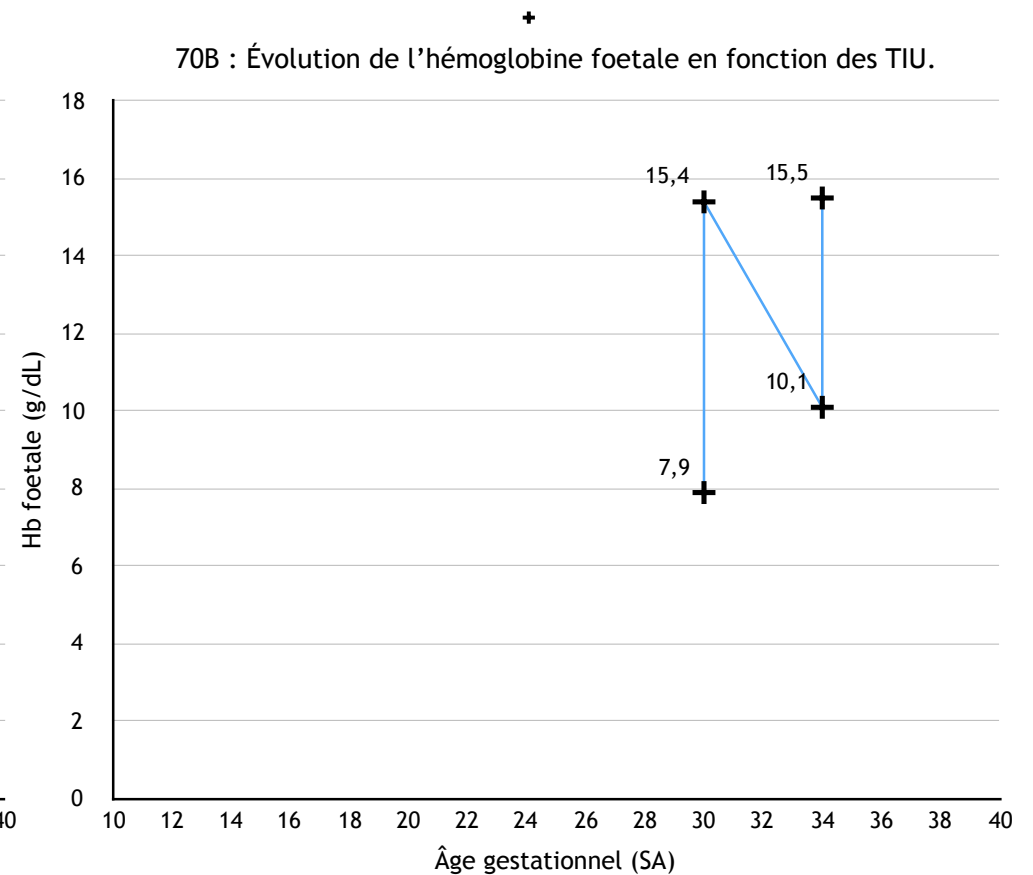
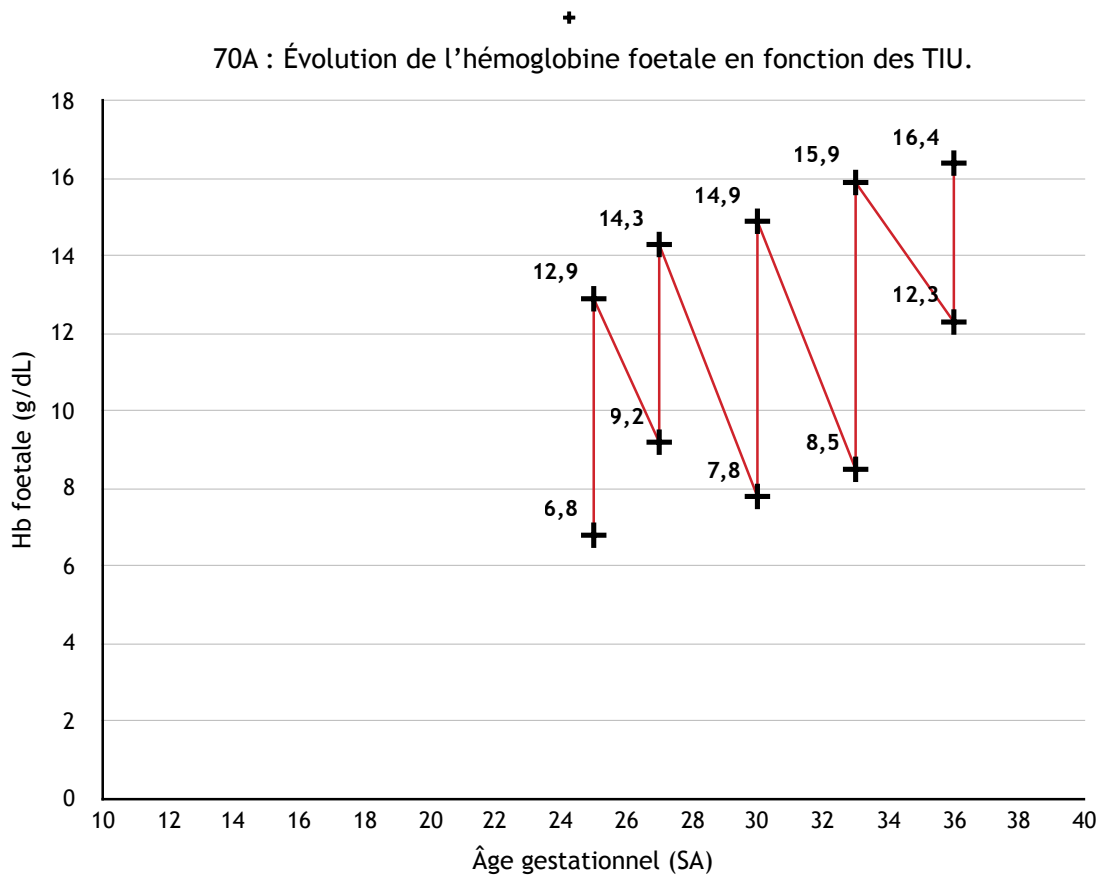
Ce graphique met en évidence :

1. Un âge de diagnostic plus précoce avec un Coombs indirect élevé (24 SA avec CI = 1/1024 pour la grossesse 70A vs 9 SA avec CI = 1/512 pour la grossesse 70B).
2. La stabilisation du Coombs indirect : les plasmaphérèses ont été initiées dès 9 SA à un rythme de 3/w dans un premier temps puis de 2/W pour un total de 58 séances.

Dans la grossesse 70A : variation du Coombs indirect, avec un titre maximal de CI = 1/8192 à 29 SA.

Dans la grossesse 70B : stabilisation du Coombs indirect, avec un titre égal de CI = 1/512 au diagnostic et lors de la dernière séance de plasmaphérèse; et un titre maximal à CI = 1/4096 à 32 SA.

Graphiques 4b. Évolutions de l'hémoglobine foetale en fonction des TIU dans les grossesses 70A et 70B.



Ces graphiques mettent en évidence :

1. L'âge plus tardif de la première transfusion in utero : Première TIU à 25 SA dans la grossesse 70A vs 30 SA dans la grossesse 70B.
2. Une diminution du nombre de TIU : 5 TIU nécessaires dans la grossesse 70A vs 2 dans la grossesse 70B.
3. Un impact sur l'anémie foetale : En pré-transfusionnel (*lors de la TIU 1*), Hb = 6,8 g/dL dans la grossesse 70A vs Hb = 7,9 g/dL dans la grossesse 70B. Dans la grossesse 70B, la chute d'hémoglobine entre les différentes TIU est diminuée, permettant d'espacer les TIU (1/2 semaines dans la grossesse 70A vs 1/5 semaines dans la grossesse 70B).

RÉSULTATS :

Dans ce groupe, les antigènes D et c aux hautes propriétés immunogènes sont de nouveau impliqués; les patientes, présentent toute un antécédent de grossesse compliquée d'allo-immunisation. Les plasmaphèreses ont été initiées en début de grossesse chez toutes les patientes, soit à 14 semaines d'aménorrhée en moyenne (*variant de 9 à 20 SA*) ; avec un nombre élevé de séances soit une moyenne de 38 (*variant de 25 à 47*).

Sur le plan du Coombs indirect, l'âge de diagnostic est plus précoce : 22 SA (*variant de 9 à 30 SA*) dans la grossesse précédente (GP) vs 9 SA (*variant de 6 à 13 SA*) dans la grossesse actuelle (GAct).

Le Coombs indirect est majoré lors du diagnostic avec un titre moyen à CI = 1/779 (*variant de CI = 1/32 à 1/2048*) dans la GP vs CI = 1/6258 (*variant de CI = 1/512 à 1/16384*) dans la GAct.

Trois exceptions :

* Patientes 6 et 19 : Stabilité du CI au diagnostic entre les deux grossesses avec CI = 1/2048; mais l'âge de diagnostic est plus précoce dans les GAct : 11 SA vs 16 SA (GP) pour la patiente 6, et 8 SA vs 30 SA (GP) pour la patiente 19.

* Patiente 70B : Diminution du CI au diagnostic entre la GP et la GAct : CI = 1/1024 (GP) vs CI = 1/512 (GAct); mais l'âge de diagnostic est plus précoce dans la GAct : 9 SA vs 23 SA (GP).

Dans les grossesses actuelles, le CI est stabilisé dans 44,4% des cas (*patientes 8,12,19 et 70B*) entre le titre au diagnostic et la dernière séance de plasmaphérèse. Dans 55,6% des cas (*patientes 5,6,9,26*) le CI n'est pas contrôlé.

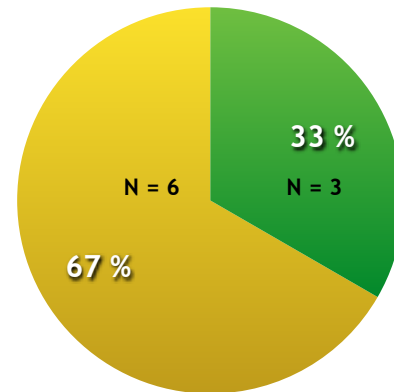
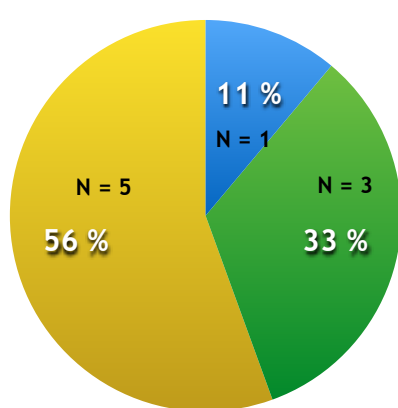
Sur le plan de l'anémie foetale, le nombre de TIU réalisées est supérieur durant la GAct : 4 TIU en moyenne (*variant entre 1 et 8*) vs 3 TIU (*variant entre 0 et 5*) dans la GP. Les TIU n'ont pu être évitées chez aucune patiente. Les TIU sont réalisées à une moyenne d'âge similaire entre la GAct et la GP, soit 28 SA, mais commencent plus précocement dans la GAct (*première TIU à 22 SA vs 25 SA dans la GP*).

L'hémoglobine pré-transfusionnelle est plus basse dans la GAct : Hb = 8,1 g/dL en moyenne (*variant de 3,3 à 12,4g/dL*) vs Hb = 9,5 g/dL (*variant de 8,1 à 11,5g/dL*) dans la GP.

Durant les GAct, seules trois patientes ont présenté un épisode unique d'anémie foetale sévère ($Hb \leq 6g/dL$) : Patiente 6 : Hb = 3,3 g/dL à 22 SA, Patiente 7 : Hb = 5,8 g/dL à 23 SA, Patiente 9 : Hb = 4,1 g/dL à 24 SA.

100% des naissances sont vivantes à l'issue des grossesses actuelles avec (*diagramme 4 et 5*) :

- 56% (N = 5) de naissance à terme contre 67% (N = 6) lors de la grossesse précédente.
- 33 % (N = 3) de prématurité simple contre 33% (N = 3) lors de la grossesse précédente.
- 11 % (N = 1) de grande prématurité contre 0% lors de la grossesse précédente.



● Grande prématurité ● Prématurité simple ● Terme

Diagramme 4. (Gauche) Répartition des naissances en fonction de l'âge du terme dans la GA.

Diagramme 5. (Droite) Répartition des naissances en fonction de l'âge du terme dans la GP.

1.3. GROUPE 3 : CI > 1/512 :

Tableau 5. Groupe 3.1 : Patientes traitées par plasmaphèreses présentant un CI anti-D > 1/512 < 17 SA

CAS	GS	AG	TITRE DIA	AG TITRE 1	AG PP 1	TITRE PRE PP 1	AGE LAST PP	TITRE LAST PP	PP (N)	AGE TIU 1	VMAX PRE TIU 1	HB PRE TIU 1	HB POST TIU 1	TIU (N)	RÉSULTATS	AGE ACC
1	AB -	D	8196	17	21	65536	28	16384	23	21	1,94	2,5	14,2	6	VIVANT	32
5	O -	D	1024	11	12	1024	30	16384	44	29	1,73	9,6	14,1	5	VIVANT	36
6	A -	D	2048	11	20	2048	32	32768	26	22	1,8	3,3	16,9	6	VIVANT	37
7	A -	D	16384	6	13	16384	30	32768	35	23	1,63	5,8	13	4	VIVANT	31
8	A -	D	16384	11	15	1024	25	16384	25	25	1,56	9,7	13,5	8	VIVANT	37
9	A -	D + C	16384	13	13	8192	25	65536	31	24	1,86	4,1	12,5	6	VIVANT	36
10b	A -	D	8192	12	12	8192	22	2048	23	22	1,5	5,6	13	5	VIVANT	33
19	A -	D	512	8	17	1024	35	512	47	35	1,5	10,8	14,8	1	VIVANT	37
20	A -	D	1024	14	17	1024	36	1024	39	X	X	X	X	0	VIVANT	36
21	A -	D	256	6	17	1024	23	256	5	23	1,63	10,4	15,8	3	VIVANT	36
22	A -	D	512	14	15	256	33	2048	44	23	1,5 : 1,6	7,2 ; 5,1	13 ; 12	5	VIVANTS x2	33
24	A -	D + C	2048	13	15	2048	34	1024	54	29	1,6	10,4	14	4	VIVANT	36
25	O -	D + C	1024	17	22	8192	34	2048	25	24	1,57	6	13,8	6	VIVANT	37
26	A -	D	512	9	14	256	35	1024	44	35	1,3	12,4	16,4	1	VIVANT	36
35A	O -	D + C	1024	17	19	1024	28	16384	20	X	X	X	X	0	VIVANT	30
70B	A -	D + C	512	9	9	512	36	512	58	30	1,77	7,9	15,4	2	VIVANT	37
MOY (ECART)			4752 (256-16384)	12 (8-17)	16 (9-22)	7360 (256-65536)	30 (22-36)	12944 (256-65536)	34 (5-48)	26 (21-35)	1,63 (1,3-1,94)	7,4 (2,5-12,4)	14,2 (12-16,9)	4 (0-8)		35 (30-37)

Légende :

	Coombs indirect positif en début de grossesse (de novo)
	ATCD d'allo-immunisation
	ATCD de mort in-utéro

Aparté 4. Liste des abréviations :

TITRE PRÉ PP 1 : Titre d'anticorps avant la première séance de plasmaphérese.
 RESULTATS : Issue de grossesse.
 AGE ACC : Âge gestationnel à l'accouchement

Le reste des abréviations est décrit dans l'aparté 3.

Tableau 6. Groupe 3.2 : « contrôle » : Patientes traitées par TIU et/ou suivi de Vmax présentant un CI anti-D > 1/512 < 17 SA (*)

CAS	GS	AC	TITRE DIA	AG TITRE 1	AG TIU 1	VMAX PRE TIU 1	HB PRÉ TIU 1	HB POST TIU 1	TIU (N)	RÉSULTATS	AGE ACC
29	O -	D	1024	6	35	1,8	4	12,3	1	VIVANT	36
30	O -	D	8192	16	25	1,87	4,4	12,7	5	VIVANT	37
31	B -	D	512	13	28	1,58	9,9	14,3	3	VIVANT	34
32A	B -	D + E	512	15	26	1,6	9	15,4	1	MIU	28
33a	O -	D	512	7	26	1,62	8,7	10,3	5	VIVANT	36
33b	O -	D	2048	12	25	1,5	9,1	16,1	2	VIVANT	34
34	A -	D	1024	12	0	X	X	X	0	VIVANT	36
35B	O -	D + C	2048	7	25	1,71	3,1	11,7	3	VIVANT	33
36	B -	D	512	12	26	1,6	9,1	13,1	2	VIVANT	34
37	O -	D	2048	8	24	1,5	11	15,7	3	VIVANT	36
38	A -	D	2048	13	27	1,6	6,5	14,2	4	VIVANT	35
39b	O -	D	1024	9	24	1,65	7,7	15,4	2	VIVANT	34
40	O -	D	1024	14	34	1,31	7,8	15,4	2	VIVANT	36
41	O -	D + C	4096	7	20	1,87	5	16	5	VIVANT	37
46	O -	D	512	17	21	1,58	7,9	12,6	7	VIVANT	36
75	A +	D + E	512	17	20	1,83 * 1,9	2,9 * 3,3	3,1 * 13,9	5	VIVANTS x2	32
MOYENNE (ECART)			1728 (512-8192)	12 (6-17)	25 (21-35)	1,66 (1,31 - 1,87)	6,8 (2,9 - 9,9)	13,3 (3,1 - 16)	3 (0-7)		34 (28-37)

(*) La liste des abréviations est reprise dans les apartés 3 et 4

RÉSULTATS :

Le groupe 3 est composé de patientes ayant été suivies de façon « chronique » aux CUSL pour leur allo-immunisation anti-D et est subdivisé en deux sous-groupes :

- Groupe 3.1. : Patientes présentant un CI > 1/512 < 17 SA traitées par plasmaphérèses. (N = 16) (tableau 5)
- Groupe 3.2 : Patientes présentant un CI > 1/512 < 17 SA traitées par TIU et/ou suivi de Vmax. (N = 16) (tableau 6)

Dans ces deux groupes, les paramètres démographiques et cliniques sont équivalents.

Sur le plan du Coombs indirect, l'âge de diagnostic est similaire entre les deux groupes, soit 12 SA en moyenne (variant de 8 à 17 SA dans le groupe 3.1, et 6 à 17 SA dans le groupe 3.2). Le Coombs indirect au diagnostic est plus élevé dans le groupe traité par plasmaphérèses avec un titre de CI = 1/4752 en moyenne (variant de 1/256 à 1/16384) vs CI = 1/1728 (variant de 1/512 à 1/8192) dans le groupe contrôle.

Le Coombs indirect est stabilisé chez 50% des patientes du groupe 3.1 (entre le titre à la première et dernière séance de plasmaphérèses) (patientes 1, 10b, 19, 20, 21, 24, 25, 70B).

Évolution du Coombs indirect chez la patiente 19 :

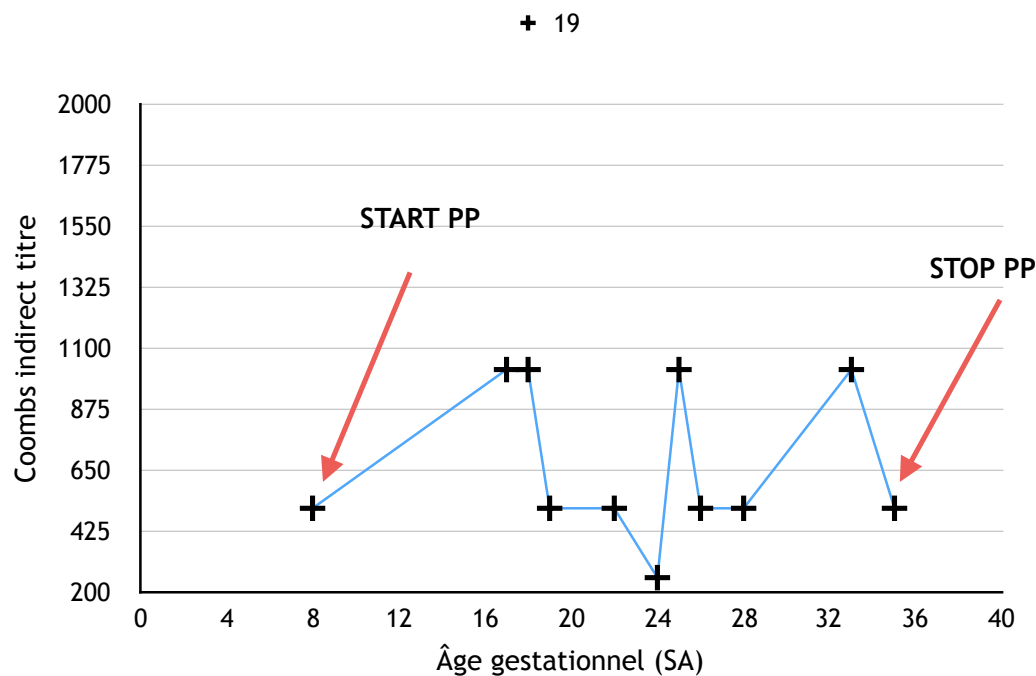
Graphique 5. Évolution du CI chez la patiente 19 :

Diagnostic à 8 SA, avec initiation des plasmaphérèses à 17SA.

Titre au diagnostic : CI = 1/512.

Titre en fin de plasmaphérèses : CI = 1/512.

Plasmaphérèses stoppées à 35 SA, après 47 séances.



Évolution du Coombs indirect chez la patiente 9 :

Graphique 6. Évolution du CI chez la patiente 9.

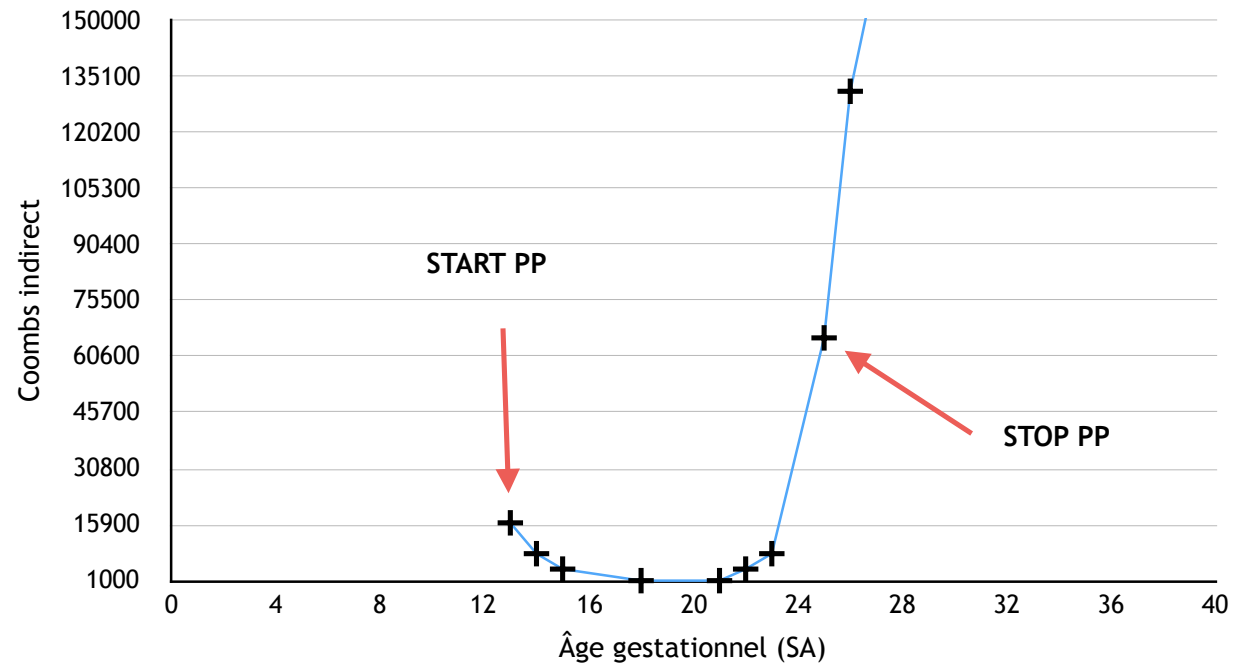
Diagnostic à 13 SA avec initiation directe des plasmaphérèses.

Titre au diagnostic : CI = 1/16384

Titre en fin de plasmaphérèses : CI = 1/65536

Plasmaphérèses stoppées à 25SA, après 31 séances.

À l'arrêt des séances, effet rebond avec un CI passant de 1/4096 à 1/65536.



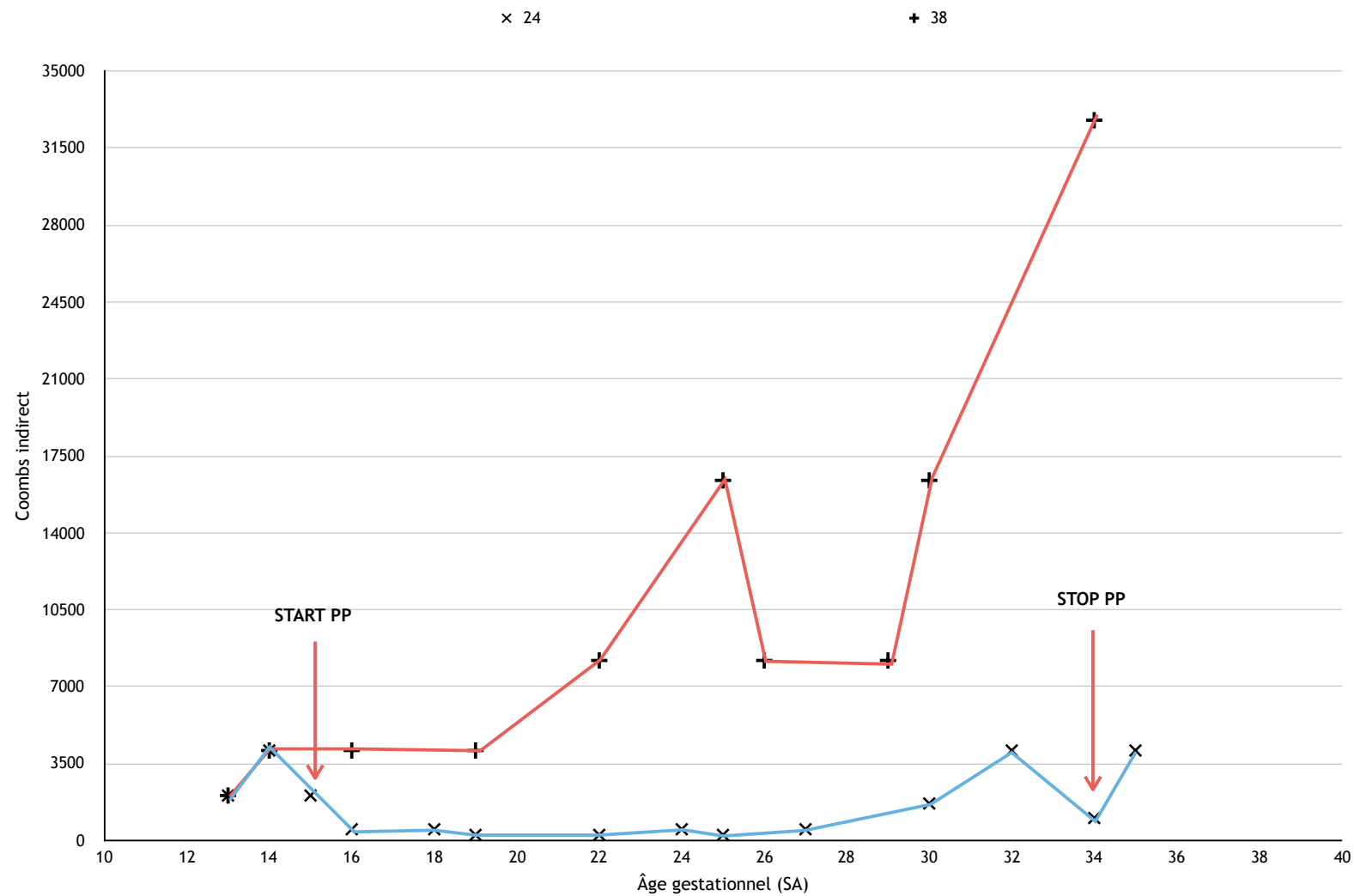
Afin d'étudier l'influence des plasmaphérèses sur l'évolution du Coombs indirect, nous avons sélectionné deux patientes : la patiente 24 issue du groupe 3.1, et la patiente 38 issue du groupe 3.2. Ces deux patientes présentaient un Coombs indirect positif CI = 1/2048 à 13 semaines d'aménorrhée (lors du diagnostic). L'évolution du CI est repris dans le graphique 7 ci-dessous.

Chez la patiente 24, les plasmaphérèses ont été initiées dès 15 SA avec un total de 54 séances. Le CI est stable tout au long de la grossesse, à l'arrêt des séances, le CI est inférieur au titre lors du diagnostic (CI = 1/1024 à 35SA vs CI = 1/2048 à 13SA).

À contrario chez la patiente 38, le CI n'est pas stable : majoration tout au long de la grossesse, dès 22 semaines d'aménorrhée.

Graphique 7. Évolution du Coombs indirect chez les patientes 24 et 38.

Légende :
Bleu : Patiente 24 (groupe 3.1)
Rouge : Patiente 38 (groupe 3.2)



Sur le plan de l'anémie foetale, les deux groupes ont été comparés sur trois variables :

1. L'âge gestationnel lors de la première transfusion in-utéro.
2. L'hémoglobine foetale en pré et post transfusionnelle.
3. Le nombre de transfusions in-utéro réalisées.

Les données ont été obtenues grâce au logiciel IPSS Statistics®, le test t non apparié de Student sur des échantillons indépendants a été utilisé.

Âge gestationnel lors de la première transfusion in utero :

Les résultats sont similaires dans les deux cohortes : 26 SA en moyenne (*variant de 21 à 35 SA*) dans le groupe 3.1 vs 25 SA en moyenne dans le groupe 3.2 (*variant de 21 à 35 SA*).

Les résultats obtenus ne sont pas statistiquement significatifs, avec une p-valeur > 0,05.

VARIABLES	MOYENNE ± SD		p-VALEUR	IC 95%
	PLASMAPHÉRÈSES	PAS DE PLASMAPHÉRÈSES		
AG TIU 1	25,9 ± 4,6	25,4 ± 4,4	0,76	{-2,81 ; 3,79}

Hémoglobine foetale pré et post-transfusion 1 :

Le taux d'hémoglobine pré-transfusionnel est en moyenne plus élevé dans le groupe 3.1 : Hb pré-TIU 1 = 7,4 g/dL vs 6,49 g/dL dans le groupe 3.2.

Il en est de même pour le taux d'hémoglobine post-transfusionnel : Hb post-TIU 1 = 14,2 g/dL dans le groupe 3.1 vs Hb post-TIU 1 = 13,3 g/dL dans le groupe 3.2.

Les résultats obtenus ne sont pas statistiquement significatifs, avec une p-valeur > 0,05.

VARIABLES	MOYENNE ± SD		p-VALEUR	IC 95%
	PLASMAPHÉRÈSES	PAS DE PLASMAPHÉRÈSES		
HB PRÉ-TIU 1	7,4 ± 3,0	6,8 ± 2,6	0,64	{-1,60 ; 2,58}
HB POST-TIU 1	14,2 ± 1,4	13,3 ± 3,2	0,33	{-0,95 ; 2,74}

Dans le groupe 3.1, six foetus ont présentés un épisode d'anémie foetale sévère (*foetus des patientes 1,6,7,9,10b,22*), récurrence seulement chez le foetus 10b (*Hb = 5,1g/dL à 23 SA suite à un échec de la première transfusion in-utéro*). Dans le groupe 3.2, six foetus ont présentés un épisode d'anémie foetale sévère (*foetus des patientes 29,30,35B,46,75*), récurrence chez cinq d'entre eux (*29 : Hb = 5,8g/dL, 30 : Hb = 5,5 g/dL, 35 : Hb = 4,4 g/dL, 75 : Hb = 5,6 g/dL puis Hb = 5,8g/dL chez J1*). Le risque de récurrence d'anémie foetale sévère est plus élevé dans le groupe 3.2 (P-value = 0,02).

Nombre de transfusions in-utéro réalisées :

Le nombre de TIU moyen réalisées est similaire entre les deux groupes : 4 TIU (*variant entre 0 et 8*) dans le groupe 3.1 vs 3 TIU (*variant entre 0 et 7*) dans le groupe 3.2. Dans le groupe 3.1, deux patientes ont pu éviter les transfusions in-utéro (20, 35A) ; dans le groupe 3.2, les TIU n'ont pas été nécessaires chez la patiente 34.

Les résultats obtenus ne sont pas statistiquement significatifs, avec une p-valeur > 0,05.

VARIABLES	MOYENNE ± SD		p-VALEUR	IC 95%
	PLASMAPHÉRÈSES	PAS DE PLASMAPHÉRÈSES		
N TIU	3,9 ± 2,4	3,2 ± 1,9	0,35	{-0,78 ; 2,20}

Concernant l'issue de grossesse, l'âge moyen du terme est similaire entre les deux cohortes : 35 SA (*variant de 30 à 37*) dans le groupe 3.1 vs 34 SA (*variant de 28 à 37*) dans le groupe 3.2.

100% de naissances vivantes sont observées dans le groupe 3.1 contre 94 % dans le groupe 3.2 (*un cas de MIU*) soit :

- 13 % (N=2) de grande prématurité dans le groupe 3.1 vs 0 % dans le groupe contrôle (1 cas de MIU à 28W sur hydrops).
- 19 % (N = 3) de petite prématurité dans le groupe 3.1 vs 13 % (N = 2) dans le groupe contrôle.
- 38 % (N = 6) de prématurité simple dans le groupe 3.1 vs 69 % (N = 11) dans le groupe contrôle.
- 31 % (N = 5) de naissance à terme dans le groupe 3.1 vs 13 % (N = 2) dans le groupe contrôle.

● MIU ● Grande prématurité ● Petite prématurité
● Prématurité simple ● Terme

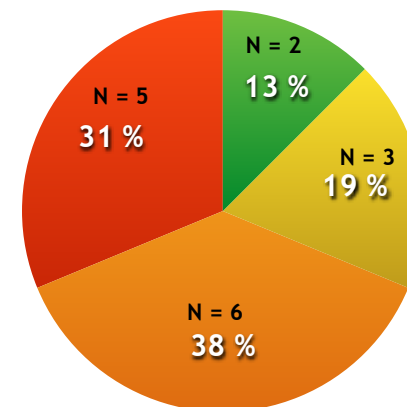


Diagramme 6. Répartition des naissances en fonction de l'âge du terme chez les patientes du groupe 3.1.

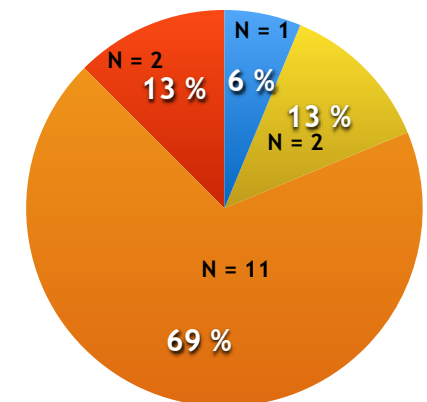


Diagramme 7. Répartition des naissances en fonction de l'âge du terme chez les patientes du groupe 3.2.

VARIABLES	MOYENNE ± SD		p-VALEUR	IC 95%
	PLASMAPHÉRÈSES	PAS DE PLASMAPHÉRÈSES		
AG ACCOUCHEMENT	34,9 ± 2,3	34,4 ± 2,3	0,61	{1,21 ; 2,03}

Les résultats obtenus ne sont pas statistiquement significatifs, avec une p-valeur > 0,05.

2. RÉPERCUSSIONS DE L'ANÉMIE FOETALE SÉVÈRE SUR LE DÉVELOPPEMENT DES ENFANTS EN POST-NATAL IMMÉDIAT ET AU LONG TERME :

2.1. Répercussions de l'anémie foetale sévère en post-natal immédiat :

	Anémie anténatale Hb ≤ 6g/dL
Patientes (N)	28 ^(*)
Âge maternel	32 (21-40)
Grossesse unique	28
Grossesses gémeillaires	2
Gravité	3 (2-8)
Parité	2 (1-4)
Foetus (N)	31
Antigène impliqué dans l'AIFM	D (25) K (2) M (1)
AG diagnostic	25 (19-35)
Hb moyenne IU	4,3 (2-6)

Aparté 5. Abréviations tableau 7.

AG TERME MOY : Âge moyen du terme de la grossesse.

VB : Voie basse.

C/S : Césarienne.

PN MOY : Poids de naissance moyen.

HB MOY : Hémoglobine néonatale moyenne.

EST : Exsanguino-transfusion

TFS : Transfusion sanguine.

ETF : Echographie transfontanellaire

	Anémie anténatale Hb ≤ 6g/dL	
MODE ACC	C/S	16
	VB	15
AG TERME MOY		35 (31-38)
ISSUE	Vivant (N)	29
	MIU (N)	2
APGAR MOY	1	6 (0-9)
	5	8 (2-10)
	10	9 (1-10)
PN MOY		2248 (1430-3290)
HB MOY		14,3 (8,9-19)
TRAITEMENT NÉONATAL	Séjour (J)	20 (2-53)
	Photothérapie (N)	27
	EST (N)	3
	TFS (N)	13
	Phénobarbital (N)	9
COMPLICATIONS	MMH	8
	Entérocolite nécrosante	1
	Syndrome apnéique	4
ETF	Normale	20
	Anormale	5

Tableau 7. Données démographiques et cliniques anténatales des foetus atteints d'une anémie sévère in-utéro.

Tableau 8. Données néonatales chez les NN atteints d'anémie foetale sévère in utéro.

Les données démographiques et cliniques anténatales sont reprises dans le tableau 7, 31 enfants étaient concernés par une anémie sévère in-utéro secondaire à une AIFM (89% anti-D, 7% anti-K, 4% anti M). L'anémie était diagnostiquée à 25 SA en moyenne (variant entre 19 et 35 SA), avec une hémoglobine in-utéro à 4,3 g/dL (lors du diagnostic, variant entre 2g/dL et 6g/dL).

Les données néonatales sont reprises dans le tableau 8, sur les trente et un foetus deux sont morts in utero à 21 et 35 SA {le premier sur une asystolie ventriculaire secondaire à une TIU réalisée à 21 SA, et le second d'une hémorragie cérébrale basi-frontale massive avec déplacement de la ligne médiane, diagnostiquée à l'échographie puis confirmée à l'IRM à 30 SA}.

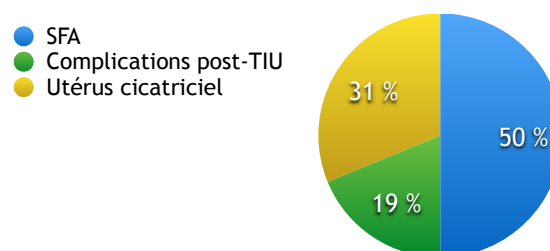
* 28 patientes : 2 patientes ont eu 2 grossesses compliquées d'AIFM entre 2004 et 2008, et 2 grossesses sont gémeillaires.

Chez les 29 survivants, l'âge de terme moyen est de 35 SA (*variant entre 31 et 38 SA*) avec un poids de naissance à 2248g (*variant entre 1430g et 3290g*); 10% des foetus (N=3) sont nés dysmatures avec un poids < P10.

On observe 34% (N=10) de naissances à terme, et 66% (N=19) de prématurité avec une répartition comme suit : 5 % (N=1) de grande prématurité⁴⁵, 42 % (N=8) de petite prématurité et 53 % (N=10) de prématurité simple.

Les nouveaux-nés ont été délivrés par césarienne dans 52% des cas (N=16) pour les indications suivantes (*diagramme 8*) : souffrance foetale aiguë dans 50% des cas (N = 8) {*bradycardie, diminution des mouvements foetaux, oligohydramnios, stagnation pondérale*}, complications post-TIU dans 19% des cas (N =3) {*asystolie foetale, thrombus du cordon ombilical, bradycardie*}, antécédents de césarienne ou utérus cicatriciel dans 31% des cas (N = 5). Les 13 autres nouveaux-nés sont nés par voie basse.

Diagramme 8. Répartition des indications de césarienne.



L'APGAR moyen est de 6-8-9. Deux nouveaux nés ont présentés un APGAR hautement pathologique (*1-2-1 à 34SA chez l'enfant 27, 0-3-6 à 31SA chez l'enfant 49*) témoins d'une asphyxie sévère. Dans les deux cas, les nouveaux nés avaient été extraits par césarienne en urgence dans un contexte de complications post-transfusion in utero: bradycardie post-TIU chez l'enfant 27, et asystolie post-TIU chez l'enfant 49. Les deux nouveaux nés ont du être réanimés (intubation, adrénaline et compressions thoraciques).

Le taux d'hémoglobine moyen à la naissance est de 14,3 g/dL, avec une Hb variant de 8,9g/dL à 19g/dL; 45% (N=13) des nouveaux nés sont anémiques (*Hb < 13,5g/dL selon l'OMS*)⁽⁸⁰⁾, et 55% (N=16) ont une valeur d'hémoglobine dans les normes.

Les 29 nouveaux-nés ont été hospitalisés dans un service de néonatalogie pour une durée de 20 jours en moyenne (*de 2 à 53J*). En raison de leurs paramètres (*hémoglobine et bilirubinémie indirecte (voir I.1)*); 93% (N=27) ont été traités par photothérapie, 45% (N=13) ont dû être transfusés (*1 à 4 transfusions de GR concentrés*), 10% (N=3) ont nécessité une exsanguino-transfusion et 31% (N=9) des nouveaux nés ont reçu du phénobarbital⁴⁶.

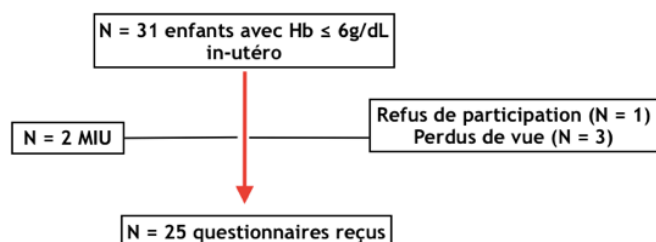
Le taux de complications néonatales est de 45% (N=13) avec huit cas (28%) de maladie des membranes hyalines (*naissance prématurée entre 32 et 36 semaines chez ces huit enfants*), un cas d'entérocolite nécrosante (3%), et quatre cas de syndrome apnéique (14%). Chez ces enfants, la morbidité néonatale est majorée si la naissance survient avant 34 SA (*grande et petite prématurité*) (P-value = 0,02).

⁴⁵ Pour rappel : Grande prématurité si naissance ≥ 28 et < 32 SA, Petite prématurité si naissance ≥ 32 et < 34 SA, Prématurité simple si naissance ≥ 34 et < 37 SA.

⁴⁶Le phénobarbital agit comme un inducteur enzymatique permettant d'augmenter la glucuronoconjugaison de la bilirubine indirecte et donc d'éliminer l'excès, diminuant le risque d'ictère nucléaire.⁽⁸⁰⁾

La réalisation d'une ETF chez 86% des enfants (N=25) dans les premiers jours de vie met en évidence une hémorragie intraventriculaire de grade 1⁴⁷ dans 20% des cas (N=5). Cette anomalie est relevée chez cinq enfants nés prématurément entre 31 et 33 SA. In-utéro, aucune lésion cérébrale n'avait été mise en évidence tant à l'échographie qu'à l'IRM foetale (*réalisée chez 1/5 foetus*).

2.2. Répercussions de l'anémie foetale sévère au long terme :



Sur les 29 questionnaires adressés aux parents des enfants concernés, 25 nous ont été retournés; 3% (N = 1) ont refusés de participer à l'étude et 10 % (N = 3) ont été perdus de vue (*numéro de contact invalide, pas d'adresse mail..*).

Algorithme 1. Devenir des questionnaires envoyés aux parents.

Les données anténatales sont reprises dans le tableau 7, les questionnaires avaient pour but d'évaluer l'enfant systèmes par systèmes (*tableau 9*).

Anémie ≤ 6g/dL in utéro		
Âge moyen		8 (1,5-16)
Nutritionnel	< P5	1/25
	P25 - P50	21/25
	P75-P90	3/25
Respiratoire	Asthme	3/25
Urinaire	Enurésie nocturne	2/25
Cardiaque	Cardiomégalie	1/25
Gastro-intestinal	RGO	5/25
	Sélectivité alimentaire	1/25

Tableau 9. Complications décrites au long terme pour les systèmes nutritionnel, respiratoire, urinaire, cardiaque et gastro-intestinal chez nos enfants.

L'âge moyen des enfants suivis est de 8 ans (*de 1 an et demi à 16 ans*).

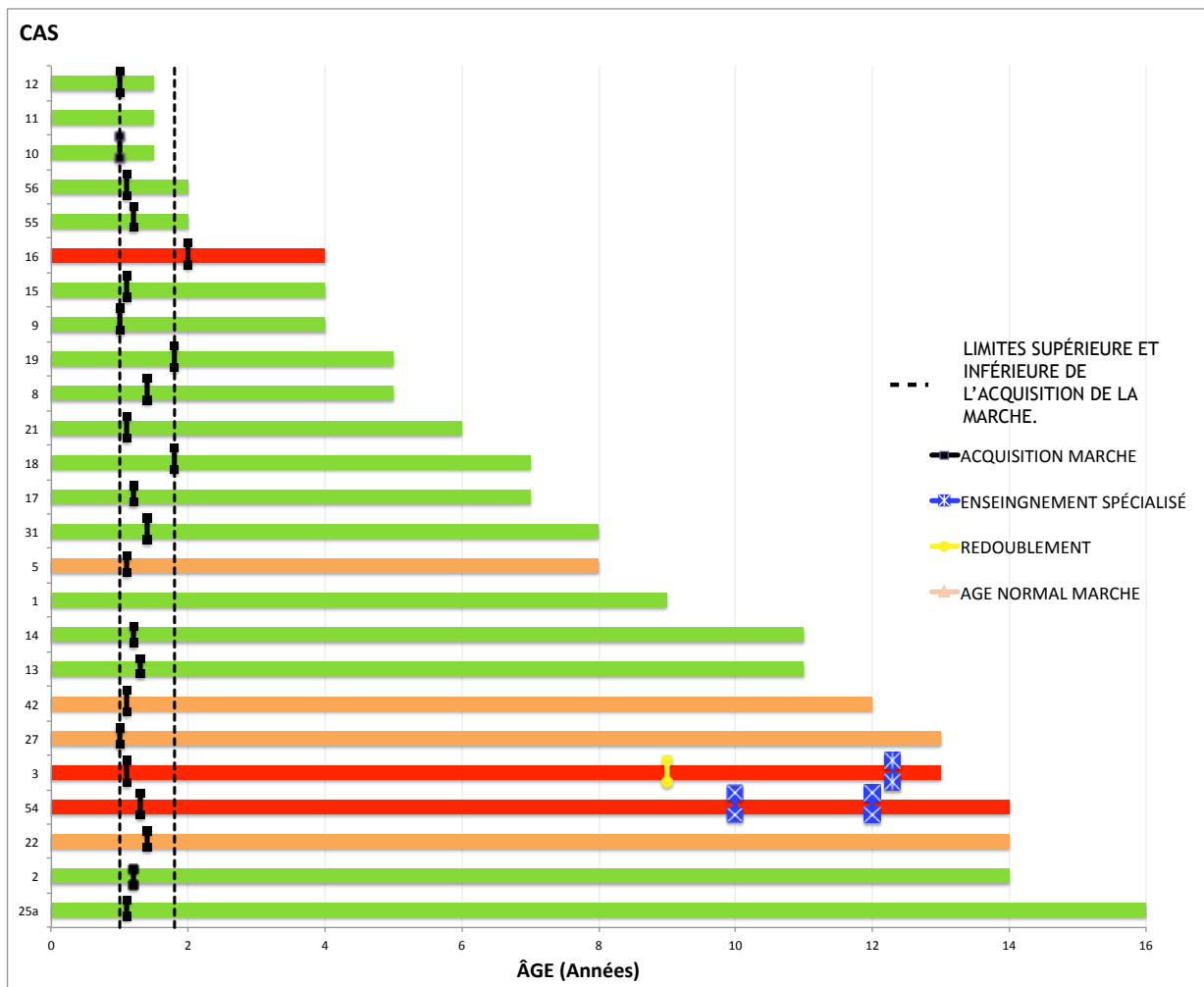
Sur le plan nutritionnel, 4% (N=1) des enfants suivent une courbe inférieure au 5ème percentile (P3), 84% (N=21) sont entre le P25 et le P50, et 12% (N=3) sont entre le P75 et le P90. Sur le plan respiratoire, on rapporte exclusivement la présence d'asthme chez 12% des enfants (N=3) (2-8% dans la population générale⁽⁹⁸⁾). Sur le plan urinaire, la seule complication rapportée est une énurésie nocturne chez 8% des enfants (N=2) (10% de la population générale entre 5 et 10 ans⁽⁹⁷⁾).

Sur le plan musculo-squelettique, aucune complication n'est rapportée.

Sur le plan cardiaque, un enfant a présenté une cardiomégalie ayant nécessité un suivi cardiopédiatrique jusque l'âge de 3 ans (*la cardiomégalie s'étant normalisée par la suite*). Enfin, Sur le plan gastro-intestinal, on décrit du reflux gastro-oesophagien (RGO) chez 20% des enfants (N=5) (2-8% dans la population générale⁽⁹⁹⁾), ainsi qu'une sélectivité alimentaire importante chez un enfant (4%). Le développement et l'évolution neurologique de ces enfants sont illustrés dans le graphique 8.

⁴⁷ Selon la classification de Papille : il s'agit d'une hémorragie sous-épendymaire.

Graphique 8. Évolution et développement neurologique des enfants atteints d'anémie foetale sévère in utero $\leq 6g/dL$.



Dans cette cohorte, l'âge moyen de la marche est de 15 mois, 12% (N=3) des enfants présentent un retard d'acquisition (*marche entre 18 et 24 mois* ⁽⁸³⁾), dont un retard sévère avec une marche non autonome à 24 mois (*marche aidée des parents*).

Des complications neurologiques sont rapportées chez 28% des enfants (N=7), permettant de les répartir en trois catégories : vert en l'absence de complications (N=18), orange « *moderate complications* » (complications ne requérant pas un suivi neuropédiatrique) (N=4), rouge « *severe complications* » (complications nécessitant un suivi neuropédiatrique) (N=3 : 3, 16, 54).

Dans le groupe « *severe complications* », 2/3 enfants sont nés à terme et 1/3 est né prématurément (*petite prématurité à 33 semaines*). (tableau 11)

In utero, l'hémoglobine moyenne était de 4,8g/dL, l'échographie foetale avait mis en évidence un hydrops chez 2/3 enfants et une macrocéphalie chez 1/3. Une IRM foetale avait été réalisée chez un enfant⁴⁸ ne révélant aucune anomalie. L'ETF néonatale était normale dans 100% des cas.

⁴⁸ Refus de l'IRM chez l'enfant 3.

Complications neurologiques nécessitant suivi neuropédiatrique		
Hb in utéro moyen		4,8 (4,4-5)
US foetale	Hydrops	2/3
	Macrocéphalie	1/3
IRM foetale	Réalisation	1/3
	Résultats	Normale
ETF néonatale	Réalisation	3/3
	Résultats	Normales

Tableau 10. Données anténatales et néonatales chez les 3 enfants du groupe « *severe complications* »

Les complications neurologiques sont résumées dans le tableau 11 : troubles de l'apprentissage chez 2/3 enfants avec dyslexie, dysorthographe et dyscalculie chez l'enfant 54 (*lecture non acquise à l'âge de 13 ans et demi*) ; dysphasie sévère avec acquisition partielle du langage à 4 ans chez l'enfant 16.

Un trouble du déficit et de l'attention avec hyperactivité (TDHA) est décrit chez l'enfant 3.

Un trouble du spectre autistique a été diagnostiqué à 3 ans chez l'enfant 16.

2/3 enfants fréquentent un enseignement spécialisé : type 8⁴⁹ puis type 1 forme 3⁵⁰ chez l'enfant 54, redoublement, déscolarisation et service d'accrochage scolaire chez l'enfant 3.

Complications neurologiques nécessitant suivi neuropédiatrique		
Naissance	Terme	2
	Petite prématurité	1
Troubles de l'apprentissage	Dyslexie	1
	Dyscalculie	1
	Dysorthographe	1
	Dysphasie	1
Enseignement spécialisé		2
Redoublement		1
Troubles du spectre autistique		1
TDHA		1

Tableau 11. Complications neurologiques rapportées dans le groupe « severe complications »

Dans le groupe « moderate complications », 1/4 enfant est né à terme, et 3/4 sont nés prématurément (*prématurité simple entre 34 et 36 semaines*).

In utéro, l'hémoglobine moyenne était de 5,2g/dL, l'échographie foetale n'avait pas révélé de lésions (*pas d'hydrops, pas d'épanchement, pas de lésions cérébrales, pas de lésions anoxo-ischémiques*).

Une IRM foetale avait été réalisée dans 50% des cas, ne révélant aucune anomalie. L'ETF néonatale était normale chez les quatre enfants.

Les complications neurologiques sont résumées dans le tableau 13 : troubles de l'apprentissage chez 100% des enfants avec : dyslexie chez 4/4 enfants, dyscalculie chez 1/4 enfant et dysorthographe chez 2/4. Par ailleurs, aucun enfant de ce groupe n'a redoublé ou ne fréquente d'enseignement spécialisé. 100% sont suivis en logopédie dans le cadre de leurs troubles de l'apprentissage⁵¹.

⁴⁹ L'enseignement de type 8 est destiné aux enfants présentant des difficultés importantes dans le développement du langage, de la parole, dans l'apprentissage de la lecture, de l'écriture ou du calcul, pour qui l'enseignement ordinaire n'est pas suffisant.⁽¹⁰⁰⁾

⁵⁰ L'enseignement de type 1 forme 3 est un enseignement secondaire spécialisé, qui concerne les enfants présentant des troubles légers du développement intellectuel. Le but étant de fournir une formation professionnelle permettant à l'enfant d'intégrer un milieu socio-professionnel classique.⁽¹⁰⁰⁾

⁵¹ Contrairement à la cohorte précédente, aucun trouble du comportement ou retard majeur dans les apprentissages n'a été décrit chez ces enfants, un suivi neuropédiatrique n'était donc pas justifié.

Complications neurologiques sans suivi neuropédiatrique		
Hb in utero moyen		5,2 (4,2-6)
US foetale		Normales
IRM foetale	Réalisation	2/4
	Résultats	Normales
ETF néonatale	Réalisation	4/4
	Résultats	Normales

Tableau 12. Données néonatales et anténatales chez les 4 enfants du groupe « moderate complications »

Complications neurologiques sans suivi neuropédiatrique		
Naissance	Terme	1
	Prématurité simple	3
Troubles de l'apprentissage	Dyslexie	4
	Dyscalculie	1
	Dysorthographe	2
Enseignement spécialisé		0
Redoublement		0
Logopédie		4

Tableau 13. Complications neurologiques rapportées dans le groupe « moderate complications »

IV. DISCUSSION :

• Éléments généraux :

La corrélation entre le Coombs Indirect et la sévérité de l'AIFM est discutée dans la littérature. En effet, Velkova et al.⁽⁸⁴⁾ confirment cette corrélation dans le cas d'une allo-immunisation anti-D; ils démontrent qu'un CI peu élevé ($< 1/32$) est associé à un faible risque de complications tandis que la présence d'un CI élevé ($> 1/1024$) est associé à un haut risque. Le taux d'allo-anticorps anti-D peut alors être considéré comme une bonne valeur prédictive de la sévérité de l'AIFM.

Yohei et al.⁽⁸⁶⁾ ont démontrés que les allo-anticorps anti-Kell étaient responsables d'une anémie foetale arégénérative, augmentant la morbi-mortalité. Cependant, ils ne sont pas parvenus à établir un lien entre le taux du CI et la sévérité de la pathologie.

Enfin, en cas d'allo-immunisation anti-M, aucune corrélation n'a été établie, seuls 0,01% à 0,7% des cas seront à l'origine d'une anémie foetale sévère⁽⁸⁵⁾; il en va de même pour l'allo-immunisation anti-C.⁽²⁵⁾

La transfusion in-utéro reste la pierre angulaire du traitement de l'AIFM pour lutter contre l'anémie foetale. Dans la littérature, le taux de perte foetale secondaire aux transfusions in-utéro varie en fonction des études. Van Kamp et al.⁽³⁹⁾ rapportent un taux de perte à 5,6%, tandis que l'étude de Zwiers et al.⁽⁴⁰⁾, plus récente et basée sur une cohorte plus importante ($N=1678$ transfusions réalisée) fait état d'un taux de perte de 1,8%.

Par ailleurs, l'étude de Lindenburg⁽⁴⁴⁾ a permis de déterminer un « seuil » à risque dans les transfusions in utero. Pour se faire, 491 foetus traités par TIU dans un contexte d'anémie ont été identifiés. Lindenburg distingue les foetus ayant reçus une TIU avant 20 SA ($N = 29$), de ceux traités après 20 SA ($N = 462$). Chez les foetus traités avant 20 SA 24% sont décédés in utero ($N=7$), après 20 SA la MIU ne concerne qu'1% des foetus ($N=17$). Les résultats obtenus ne sont pas significatifs mais Lindenburg conclut à un risque de MIU multiplié par un facteur 4 lorsque le foetus reçoit une transfusion in utero avant 20 semaines⁵².

Durant les 15 années englobées par notre étude, 290 transfusions ont été réalisées (*chez 76 foetus*) dans notre service pour une indication d'AIFM. Le taux de perte foetale s'élève à 1,03% ($N=3$ foetus). Chez ces trois foetus les TIU avaient été réalisées à 23 SA en moyenne (*21, 23 et 28 SA respectivement*), le décès est attribué à la procédure dans 100% des cas. Chez les survivants, la première TIU était réalisée à 28 SA en moyenne.

Le seuil de risque à 20 SA décrit par Lindenburg nous semble trop précoce, nous nous sommes posés la question d'élever ce seuil à 23 SA. Pour ce faire, nous avons comparé la survie entre les foetus traités par TIU avant et après 23 SA. Nos résultats montrent une diminution statistiquement significative de la mortalité foetale, lorsque la TIU est réalisée après 23 SA (P -value = 0,03).

⁵² Lindenburg identifie des facteurs favorisant la MIU, comme la présence d'un hydrops pré-transfusionnel. 1/3 de nos foetus décédé in utero suite à une TIU présentait un hydrops pré-transfusionnel.

- Réponse aux objectifs :

Le premier objectif était d'évaluer la place des plasmaphérèses dans la prise en charge de l'allo-immunisation foeto-maternelle sévère.

Dans la littérature, peu d'études discutent des plasmaphérèses seules dans le traitement de l'AIFM, on retrouve de nombreux case report^(10,85,86,89), mais rares sont les études à grande échelle. D'anciens travaux, comme ceux de Fraser et al.⁽⁸⁷⁾ en 1976, ou d'Angela et al.⁽⁸⁸⁾ en 1980 mettaient en évidence, après une initiation précoce et régulière des plasmaphérèses, une diminution du taux d'allo-anticorps dans 75% des cas.

Pour répondre à notre objectif, nous avons séparé notre population en trois groupes.

Un premier groupe de patientes, chez qui le fœtus présentait une anémie foetale très sévère. Nous avons pu observer que les plasmaphérèses bien qu'initiiées tardivement, semblaient ralentir l'anémie foetale. En effet, la récurrence de l'anémie sévère a été évitée chez deux patientes (*chez la troisième, un épisode de récurrence a été objectivé, avec un taux d'hémoglobine supérieur au taux initial : Hb = 5,5g/dL vs Hb = 2,5g/dL*). Les plasmaphérèses ont également permis de stabiliser, voir même de diminuer le Coombs Indirect. Malgré l'anémie sévère, toutes les naissances étaient vivantes. La taille de notre cohorte (N=3) nous oblige à rester prudents face à nos résultats.

Un second groupe, composé de patientes présentant un antécédent de grossesse compliquée d'AIFM (*subdivisé en deux sous-groupes: MIU lors de la grossesse compliquée d'AIFM ou issue vivante*). Chez les patientes avec antécédents de MIU, nous avons pu observer une amélioration statistiquement significative du taux de survie grâce aux plasmaphérèses passant de 0 à 83% (*P-value = 0,001*). Dans ce groupe, les plasmaphérèses avaient été initiées précocement et régulièrement, semblant ainsi stabiliser le Coombs Indirect (*stabilisation dans 83% des cas en cas d'ATCD de MIU, vs stabilisation dans 44,4% des cas d'ATCD avec issue vivante*).

Les plasmaphérèses échouent à empêcher l'anémie foetale, mais sembleraient pouvoir la freiner. En effet, nous observons une limitation du nombre de TIU (*2 en moyenne dans le groupe avec ATCD de MIU, et 4 dans le groupe avec issue vivante*), voir même une éviction chez 2/15 patientes; on note que 67% des TIU sont réalisées après notre seuil de sécurité de 23 SA⁵³. Enfin, les plasmaphérèses semblent permettre d'espacer les transfusions in-utéro, en diminuant la chute de l'hémoglobine foetale. De nouveau, la taille de notre cohorte nous incitent à rester prudents face à nos résultats.

Les résultats limités que nous obtenons sont expliqués par la majoration de l'agressivité de la pathologie lors d'une récurrence, ce phénomène est également rapporté par Yohei et al.⁽⁸⁶⁾. On incrimine alors la réponse immunitaire secondaire maternelle, à travers les lymphocytes B mémoires.^(8,16)

⁵³ Les 33% de TIU restantes ont été réalisées après 20 SA (seuil de sécurité de Lindenburg).

Dans le troisième groupe, nous avons comparé deux cohortes de patientes ayant présentés un CI anti-D > 1/512 avant 17SA. Le premier sous-groupe était constitué de patientes traitées par plasmaphérèses, tandis que dans le second elles n'avaient pas bénéficié de la thérapie. Bien que nos résultats ne soient pas statistiquement significatifs, nous avons pu observer plusieurs tendances.

Les plasmaphérèses échouent à diminuer significativement le Coombs Indirect, mais sembleraient parvenir à le stabiliser, limitant ainsi l'agressivité de la pathologie⁽⁸⁴⁾. Cette tendance est illustrée par la comparaison de l'évolution du CI au cours de la gestation entre deux patientes (*chacune issue d'un groupe distinct*) dont le CI était égal lors du diagnostic. (*Graphique 7*) Les plasmaphérèses ne permettent pas d'éviter l'anémie foetale, mais sembleraient néanmoins ralentir son développement. Nous n'observons pas de recul significatif de l'âge gestationnel de la première transfusion grâce aux PP, mais nous notons une majoration de l'hémoglobine foetale tant en pré qu'en post-transfusionnel. En revanche, nous observons une différence statistiquement significative quant à la récurrence de l'anémie foetale sévère, dont le risque est majoré dans le groupe témoin. (*P-value = 0,02*).

Les plasmaphérèses permettraient alors de ralentir la chute de l'hémoglobine foetale entre deux transfusions, offrant la possibilité d'espacer les TIU, et donc de limiter la morbi-mortalité foetale causée par des transfusions répétées en un court laps de temps.^(21,22)

L'étude de Yohei et al. parvient à des conclusions similaires.⁽⁸⁶⁾

Il faut rappeler que les plasmaphérèses sont initiées chez les patientes considérées comme étant à risque d'AIFM sévère; en effet il s'agit de patientes présentant de lourds antécédents et entrant dans la pathologie de façon fracassante (*CI très élevé, présence de signes échographiques d'anémie foetale*). Ce contexte permet d'expliquer l'absence de différences statistiquement significatives entre nos deux cohortes. Cependant, notre étude semble montrer une tendance bénéfique des plasmaphérèses tant sur l'évolution du Coombs Indirect que sur l'anémie foetale. Nous ne pouvons pas conclure formellement sur la place des plasmaphérèses dans la prise en charge de l'AIFM, mais, compte tenu de ces tendances, nous encourageons leur usage dans des cas sévères, selon les bonnes recommandations et précautions de l'AFSA.⁽²⁵⁾

Par ailleurs, pour améliorer les résultats, l'intérêt d'une bi-thérapie plasmaphérèses/ Immunoglobines IV est discutée dans la littérature. Plusieurs études semblent montrer des résultats favorables tant sur le plan de l'anémie foetale⁽⁹¹⁾ que sur la stabilisation du CI^(90,92). L'étude la plus récente est menée par Moise et al.⁽⁹⁰⁾ et rapporte les cas de 9 patientes (*présentant de lourds antécédents*) traitées par combinaison IgIV et PP; les auteurs décrivent une diminution statistiquement significative du CI dans 100% des cas. Bien que les bénéfices de cette bi-thérapie aient été démontrés dans le traitement du Guillain-Barré, il n'existe pas, à ce jour d'étude randomisée permettant de valider l'indication dans l'AIFM⁵⁴.⁽⁹⁰⁾

⁵⁴ De plus, l'absence de connaissances précises sur le fonctionnement des IgIV nous empêche de conclure sur ce sujet.

Notre second objectif, était de déterminer les répercussions de l'anémie foetale sévère (Hb ≤ 6g/dL) survenue en anténatal, sur le développement en post-natal immédiat et à long terme des enfants exposés.

Il n'existe que peu d'études discutant de l'évolution des enfants ayant souffert d'une anémie foetale sévère secondaire à une AIFM. L'étude de Harper et al.⁽⁹³⁾ décrit le suivi à 10 ans de foetus hydriques transfusés in-utéro⁵⁵. Les complications rapportées sont essentiellement neurologiques, et présentes chez 2/10 enfants (troubles de l'audition et encéphalopathie avec parésie des membres inférieurs et hypotonies majeures).

L'étude la plus complète est la LOTUS Study⁽²⁹⁾ menée par Lindenburg et al., qui recense 291 enfants ayant souffert d'une anémie sévère sur AIFM (hémoglobine moyenne de l'étude : 5,5g/dL). L'étude discute des long-term outcomes chez ces enfants. En post-natal immédiat, les auteurs décrivent des lésions cérébrales sévères dans 1,7% des cas (N=5/291) sous la forme de dilatation ventriculaire, de leucomalacie hémorragique ou kystique périventriculaire, ou encore d'abcès cérébral.

Notre étude recense 31 enfants exposés à une anémie sévère in-utéro, on rappelle que seuls 29 foetus ont survécus. En post-natal immédiat, nous n'observons pas de tels chiffres; aucun de nos enfants « vivants » ne présente de lésions cérébrales sévères, seuls 5/29 enfants présentent des lésions cérébrales dites « légères » caractérisées par une hémorragie intra-ventriculaire de grade 1. L'unique foetus qui présentait une lésion cérébrale sévère diagnostiquée en anténatal (hémorragie basi-frontale massive avec déviation de la ligne médiane) est décédé in-utéro.

Au long terme, Lindenburg et al.⁽²⁹⁾ rapportent également des complications essentiellement neurologiques. Ils décrivent une déficience neuro-développementale sévère chez 4,8% (N=14/291) des enfants : 0,7% (N=2/291) de paralysie cérébrale isolée, 1,7% (N=5/291) de retard développemental sévère isolé, 1,4% (N=4/291) de paralysie cérébrale associée à un retard développemental sévère et 1% (N=3/291) de surdité bilatérale. Les auteurs identifient les facteurs suivants comme favorisant l'apparition de ces déficiences : prématurité (<32 SA), antécédent d'hydrops, nombre élevé de TIU, morbidité néonatale ainsi que l'éducation parentale. De plus, ils décrivent une dysfonction neurologique mineure chez 11% des enfants (N=32/291), dans lesquelles ils incluent les troubles neuro-développementaux⁵⁶ (TND).

⁵⁵ Tout les foetus de l'étude d'Harper et al. présentaient une hémoglobine < 6 g/dL (sauf deux cas avec Hb = 6,3g/dL).⁽⁹³⁾

⁵⁶ Les troubles neuro-développementaux regroupent, selon le DSM-V de l'American Psychiatric Association, les troubles moteurs (TIC, troubles de la coordination..), les troubles de l'apprentissages, les troubles du spectre autistique, le déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les troubles du développement (déficience intellectuelle), les troubles de communications (dysphasie), et les autres troubles neuro-développementaux.

Nos résultats ne mettent pas en évidence de déficience neuro-développementale sévère, seul un enfant (4%) présentait un retard de développement important avec une marche non autonome à 24 mois. Concernant les troubles neuro-développementaux, nos résultats se rapprochent de la LOTUS Study. En effet, sur les 25 enfants évalués, 7 ont développés des TND (*ces enfants ont été séparés en deux catégories « severe complications » chez 3/7 enfants ces TND nécessitant un suivi neuropédiatrique et « moderate complications » chez 4/7 enfants n'en nécessitant pas*).

Ces TND consistaient en une dyslexie chez 7/25 enfants (28%); une dyscalculie chez 2/25 enfants (8%), une dysorthographe chez 3/29 enfants (10%), un cas de trouble du spectre autistique (4%) et enfin un cas de TDAH (4%).

Dans la population générale, le pourcentage de ces TND s'élève respectivement à 5-10% pour la dyslexie, 8% pour la dyscalculie, 2% pour la dysorthographe, 1% pour les troubles du spectres autistiques, et 2-3% pour les TDAH.^(94,95)

Concernant les facteurs de risques décrits par Lindenburg et al.⁽²⁹⁾, chez les enfants ayant développés des TND, 2/7 présentaient un antécédent d'hydrops et 5 TIU avaient été réalisées en moyenne (3 à 6 TIU), seuls 2/7 présentaient une morbidité néonatale importante (*décompensation cardiaque et entérocolite nécrosante*). Par ailleurs, aucune lésion cérébrale n'a pu être mise en évidence, tant en anténatale qu'en post-natal immédiat.

Chez nos 18 enfants n'ayant pas développés de TDN, 4 TIU avaient été réalisées en moyenne, 4 foetus présentaient un antécédent d'hydrops et 4 enfants avaient développés des complications néonatales.

L'anémie foetale sévère semblerait favoriser le développement de TND, particulièrement de troubles de l'apprentissage, les mécanismes à l'origine de ces TND ne sont pas connus.

Contrairement à la LOTUS Study, notre étude ne révèle pas de déficiences neurologiques sévères, une des explications pourrait être la proximité du suivi instauré chez les foetus à risque dans notre clinique, qui contribue à prévenir le risque de lésions cérébrales. Il convient de rester prudent face à nos résultats comme 5/25 enfants avaient moins de 2 ans lors de l'envoi des questionnaires. Cependant, l'âge de la marche, qui est un indicateur très sensible et spécifique des troubles neurologiques sévères⁽⁹⁶⁾ a pu être évalué chez tous les enfants. Notre étude semble confirmer la morbidité neurologique en lien avec l'anémie foetale sévère.

• Limitations de l'étude :

Nous reconnaissons plusieurs limites à notre étude, la principale étant liée à la taille de notre cohorte : 89 patientes ont été suivies dans notre institution pour allo-immunisation, et seulement 30 ont bénéficié de plasmaphérèses entre 2004 et 2018, en outre 31 foetus ont souffert d'une anémie foetale sévère in-utéro.

Dans la première partie de notre étude, nous reconnaissons un risque de biais de sélection : la taille de la cohorte, le caractère monocentrique et rétrospectif de l'étude constituent des facteurs favorisants. Certaines patientes étant référées par des gynécologues externes à notre institution, des données médicales ont pu être égarées lors de la transmission des dossiers,

constituant un biais de suivi. Nous avons essayé de réduire ce biais en excluant les patientes de l'étude lorsque la perte de données était trop importante.

Dans la seconde partie de notre étude, la taille de notre cohorte et la perte de vue (lost-to-follow-up) de certains enfants induisaient également un biais de sélection.

Concernant les résultats des questionnaires, un biais lié à la subjectivité des parents doit être pris en considération. Bien que nous ayons essayé de limiter ce biais en contactant les médecins traitants/pédiatres/neuropédiatres lorsqu'une anomalie était décelée, il n'est néanmoins pas négligeable. En outre, nous observons un biais de non-réponse : une famille a refusé de participer à l'étude sans donner de justification.

Enfin, nous notons que certains questionnaires n'ont été remplis que partiellement, ceci pouvant s'expliquer par une incompréhension des questions, mais également par le laps de temps entre la grossesse, le développement-psychomoteur (*pour des questions concernant l'âge des premiers mots ou du premier tour de vélo par exemple*) et l'envoi du questionnaire aux familles.

V. CONCLUSION :

Notre étude avait deux objectifs : évaluer la place des plasmaphérèses dans le traitement de l'AIFM sévère et déterminer les répercussions en post-natal immédiat et sur le développement à long terme d'une anémie foetale sévère secondaire à l'AIFM.

Concernant les plasmaphérèses, nous n'avons pas obtenu de résultats statistiquement significatif prouvant le bénéfice de cette thérapeutique dans l'AIFM. Cependant nous observons différentes tendances nous encourageant à continuer cette thérapeutique dans les formes d'AIFM sévères. Pour obtenir de meilleurs résultats, la bi-thérapie plasmaphérèses/IgIV est à considérer, et la recherche dans cette direction est à encourager. La réalisation d'une étude randomisée comparant des patientes traitées par plasmaphérèses seules à des patientes traitées par bi-thérapie serait idéale.

Concernant les répercussions de l'anémie foetale sévère, les résultats de notre étude prospective interventionnelle semblent confirmer un risque majoré de morbidité neurologique. Pour prodiguer un conseil toujours plus précis et averti aux familles concernées, il serait intéressant d'étendre l'envoi de nos questionnaires à tous les foetus ayant souffert d'une anémie sévère, afin de comparer nos résultats avec le reste de la population anémique.

LISTE DES ABBRÉVIATIONS :

AIFM : Allo-immunisation foeto-maternelle

HFM : Hémorragie foeto-maternelle

BP : Barrière placentaire

MIU : Mort in utero

GR : Globules rouges

PLA : Ponction de liquide amniotique

GGOLFB : Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique

ACM : Artère cérébrale moyenne

T1 : Premier trimestre gestationnel

TIU : Transfusion in utero

PP : Plasmaphérèses

IgIV / IVgam : Immunoglobulines IV

AFSA : American Society For Apheresis

RAI : recherche d'anticorps irréguliers ou recherche d'agglutinines irrégulières

VST : Volume Sanguin Total

VPT : Volume Plasmatique Total

PFC : Plasma frais congelé

EPT : Échange plasmatique thérapeutique

PF4 : Platelet Factor 4

CI : Coombs indirect

PP : Plasmaphérèses

ATCD : Antécédent

CUSL : Cliniques Universitaires Saint Luc

SA : Semaines d'aménorrhée

Hb : hémoglobine

GP : Grossesse précédente

GAct : Grossesse actuelle

C/S : Césarienne

VB : Voie basse

NN : Nouveaux nés

EST : Exsanguino-transfusion

TFS : Transfusion sanguine.

ETF : Echographie transfontanellaire

MMH : Maladie des membranes hyalines

RGO : Reflux gastro-oesophagien.

TND : troubles neuro-développementaux

TDHA : Troubles de l'attention avec hyperactivité

ANNEXES : ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE ADRESSÉ AUX PARENTS :



Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
association sans but lucratif

Département de chirurgie et services associés : Prof. X. Banse

Cliniques universitaires Saint-Luc
association sans but lucratif

Destinataire :

REF. :

Feuille suite

Devenir des enfants diagnostiqués d'anémie sévère secondaire à une allo-immunisation aux Cliniques Universitaires Saint Luc

Questionnaire à compléter par les parents

CODE PATIENT :

Service d'obstétrique

Prof. P. Bernard
Prof. C. Hubinont
Prof. F. Debiève

Bruxelles, le

Madame, Monsieur, Chers parents,

Unité Maternal Intensive Care (MIC)

Maternité
Pr. F. Debiève
Pr. P. Bernard
Fausse-couches à répétition
Pr. C. Hubinont
Pr. F. Debiève
Cancer et grossesse
Dr. M. Mhallem

Vous avez accepté de participer à l'étude : « **Prise en charge des allo-immunisations fœto-maternelles aux Cliniques Universitaires Saint Luc** ». Voici le questionnaire relatif à l'état de santé de votre enfant que nous vous remercions de remplir. Vous y trouverez des questions ouvertes, des tableaux à compléter par une croix, des mentions à barrer.

Anesthésiologie

Pr. F. Roelants

Merci d'y répondre avec le plus de précision possible. N'hésitez pas à ajouter toute information qui vous semble importante.

Consultations prénatales / GHR

Pr. P. Bernard
Pr. C. Hubinont
Pr. F. Debiève
Dr. J. van der Monde
Dr. P. Steenhaut
Dr. M. Mhallem
Dr. A. Van Grambezen
Mme B. Dumon
Mme N. Verlinden
Mme A. Maquet (Kiné)

Vous trouverez ci-joint une enveloppe préaffranchie destinée à la restitution du questionnaire dans les meilleurs délais
(Date limite : / / ...) à l'adresse suivante :

Unité de Médecine Fœtale

Diagnostic & Traitement
Pr. C. Hubinont
Dr. J.M. Biard (MSH)
Pr. C. Debauche (CI)

Dr. J.M BIARD
Cliniques Universitaires Saint Luc
Service d'Obstétrique et de Médecine fœtale
Avenue Hippocrate 10
1200 Bruxelles
Belgique

Echographies fœtales

Pr. P. Bernard
Dr. J.M. Biard (MSH)
Dr. P. Ste
Dr. S. Lat

En vous remerciant encore, pour votre précieuse collaboration.

Néonatalogie

Pr. C. Debauche (CI)

Imagerie pédiatrique et fœtale

IRM fœtale

Pr. Ph. Clapuyt (CI)

Cardiopédiatrie

Dr. C. Barréa (CI)

Dr. K. Carbonnez (CI)

Génétique

Pr. Y. Sznajder (CI)

Neuropédiatrie

Pr. M.C. Nassogne (CI)

Néphropédiatrie

Dr. N. Godefroid (CI)

Chirurgie pédiatrique

Dr. C. De Magnée (CI)

Pr. F.X. Wesse (CI)

Dr P.L. Docquier (CI)

Aude Back de Surany
Doctorante à l'Université Catholique
de Louvain

Pr. HUBINONT et Dr. J-M BIARD
Unité de Médecine Fœtale
Département d'obstétrique
Cliniques Universitaires Saint Luc

Psycho-Périnatalité

Pr. L. Roegiers
Mme M. Kirsch (Psychol.)

Avenue Hippocrate, 10 UCL 10/1014
1200 Bruxelles

Tél. Centrale Saint-Luc : 00 32 (0)2 764 11 11
Tél. Secrétariat Service : 00 32 (0)2 764 10 14
Fax service : 00 32 (0)2 764 89 13

e.mail : pierre.bernard@ - corinne.hubinont@ - frederic.debieve@
- jean-marc.biard@ - luc.roegiers@ - julie.vandermonde@ -
patricia.steenhaut@ - mina.mhallem@ ...@uclouvain.be

Urgences obst. 24h/24h : 00 32 (0)2 764 10 13
Bloc Accouchements : 00 32 (0)2 764 10 13
Consultations Prénatales R.V. : 00 32 (0)2 764 18 18
Echographies morphologiques R.V. : 00 32 (0)2 764 10 32
Echographies 1^{er} et 3^{ème} trimestre R.V. : 00 32 (0)2 764 18 18
Diagnostic Anténatal R.V. : 00 32 (0)2 764 10 32
Surveillance Grossesse à Risque R.V. : 00 32 (0)2 764 10 32
Maternité : 00 32 (0)2 764 12 03
Hospitalisation Maternal Intensive Care : 00 32 (0)2 764 11 03

1. Statut nutritionnel de l'enfant :

Dernière prise de poids était à :	kg
Dernière mesure de taille était à :	cm
Date de ces mesures :	/ /

Votre enfant a-t-il reçu : (Biffez la mention inutile)

- Un régime alimentaire particulier **oui / non**

Si oui, décrivez ce régime :

- Autres suppléments alimentaires **oui / non**

Lesquels ?

- La croissance de votre enfant a-t-elle toujours été régulière : **OUI / NON**
Si non expliquez :

Votre enfant a-t-il : (Biffez la mention inutile)

- Eu un retard de croissance de taille : **OUI / NON**
Informations complémentaires:

- Eu un retard de prise de poids : **OUI / NON**
Si oui expliquez : (âge et circonstances)

2. Fonction respiratoire :

Dans le mois qui précède, combien de fois votre enfant a-t-il eu des difficultés pour : (complétez par une croix)

	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Marcher comme les autres enfants de son âge					
Courir comme les autres enfants de son âge					
Jouer avec les autres enfants					
Faire du sport					

Votre enfant présente-il une de ces pathologies ? (Complétez par une croix)

	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Asthme (respiration difficile et/ou une respiration bruyante)					
Bronchite/infections pulmonaires (avec température et symptômes nécessitant la prise d'antibiotique)					

Si vous avez coché **parfois**, **souvent** ou **presque toujours**, noter la fréquence :

Informations complémentaires concernant un trouble respiratoire :

3. Fonction musculo-squelettique :

Dans le mois qui précède, combien de fois votre enfant a eu des difficultés pour : (complétez par une croix)

	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Difficultés à effectuer certains mouvements					
S'agenouiller					
Attraper des objets					
Changer la position du corps					
Si vous avez coché parfois , souvent ou presque toujours , pouvez-vous préciser :					

- Informations supplémentaires :

4. Fonction cardiaque : (Biffez la mention inutile)

- Votre enfant a-t-il une malformation structurelle du cœur ou une autre anomalie oui / non

Si oui, pouvez-vous décrire :

5. Fonction gastro-intestinale :

Votre enfant présente-il un de ces problèmes : (Complétez par une croix)

	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Problème d'alimentation (refus et /ou difficulté à s'alimenter)					
Vomissements fréquents (plus d'une fois par semaine)					
Difficultés avec certains types d'aliments (solides ou liquides...)					
Brûlure thoracique (reflux gastro-œsophagien)					
Constipation					
Diarrhée					
Incontinence des selles/salissure					
Si vous avez choisi parfois , souvent ou presque toujours , merci de préciser le/les problème(s) et noter la fréquence :					

Autres anomalies digestives

oui / non (biffez la mention inutile)

Si oui, décrivez :

Développement psychomoteur :

- Dans la limite de vos souvenirs, pouvez-vous nous indiquer l'âge auquel votre enfant a pu :

- Tenir debout ?
- Monter et descendre un escalier ?
- Sauter à pied joint ?
- Faire du vélo (avec et sans stabilisateur) ?
- Sourire pour la première fois ?
- Lire ?
- Dessiner une forme (cercle, carré, triangle) ?

- Pouvez-vous nous indiquer à l'aide du tableau ci-dessous, si dans le mois qui précède, votre enfant a eu des difficultés pour : *(complétez par une croix)*

	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Toujours
S'habiller					
Manger seul					
Découper les aliments seul					
Interagir avec un autre enfant (jouer, discuter ...)					
Raconter une petite histoire					
Se repérer dans l'espace (reconnaitre la droite et la gauche, reconnaitre des lieux familiers)					
Se repérer dans le temps (reconnaitre les heures des repas, les différents temps de la journée)					

Si vous avez choisi **parfois, souvent ou toujours**, veuillez décrire les difficultés rencontrées et précisez la fréquence (nombre de fois par jour/ semaine) :

Autres problèmes neurologiques : *(Biffez la mention inutile)*

Votre enfant présente-t-il :

- Des problèmes de vue (qualité de vision, problèmes de contact visuel) : oui / non
- Des problèmes d'audition : oui / non
- Des crises d'épilepsie : oui / non
- Des pertes de mémoire : oui / non
- Des pertes d'équilibre : oui / non
- Des troubles du comportement (hyperactivité, agressivité) oui / non
- Des troubles du sommeil : oui / non
- Tout autre problème neurologique : oui / non

Si vous avez répondu oui à une de ces questions, veuillez décrire (fréquence, manifestation..) :

8. Divers : *(biffez la mention inutile)*

Votre enfant présente-t-il des anomalies cutanées (brulures, plaques rouges) ? oui / non

Si oui décrivez :

Votre enfant présente-t-il un autre problème de santé ? oui / non

Si oui décrivez :

9. Thérapie additionnelle : *(biffez la mention inutile)*

Votre enfant a-t-il eu recours à une de ces thérapies ? Si oui, veuillez noter la fréquence et la raison.

- **Opération chirurgicale** **oui / non**

Veuillez lister toutes les opérations, et les décrire si possible. Mentionnez la date approximative de l'opération.

- **Logopédie** **oui / non**

Si oui, décrivez :

- **Kinésithérapie** **oui / non**

Si oui, décrivez :

10. Remarques complémentaires :

Notez ici toute remarque concernant la santé de votre enfant vous semblant importante.

FIN DU QUESTIONNAIRE

Merci d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire pour nous aider à accomplir cette étude importante.

ANNEXE 2 : CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET INFORMATIONS AUX PARENTS :



Université catholique de Louvain

Cliniques universitaires Saint-Luc
association sans but lucratif

Département de chirurgie et services associés : Prof. X. Banse



Bruxelles, le

INFORMATION AU PATIENT

Service d'obstétrique

Prof. P. Bernard
Prof. C. Hubinont
Prof. F. Debiève

Unité Maternal Intensive Care (MIC) Maternité

Pr. F. Debiève
Pr. P. Bernard
Fausse-couches à répétition
Pr. C. Hubinont
Pr. F. Debiève
Cancer et grossesse
Dr. M. Mhallem

Anesthésiologie

Pr. F. Roelants

Consultations prénatales / GHR

Pr. P. Bernard
Pr. C. Hubinont
Pr. F. Debiève
Dr. J. van der Monde
Dr. P. Steenhaut
Dr. M. Mhallem
Dr. A. Van Grambezen
Mme B. Dumon
Mme N. Verlinden
Mme A. Maquet (Kiné)

Unité de Médecine Fœtale

Diagnostic & Traitement
Pr. C. Hubinont
Dr. J.M. Biard (MSH)
Pr. C. Debauche (CI)

Echographies fœtales

Pr. P. Bernard
Dr. J.M. Biard (MSH)
Dr. P. Steenhaut
Dr. S. Lacroix (CE)

Néonatalogie

Pr. C. Debauche (CI)
Imagerie pédiatrique et fœtale
IRM fœtale

Cardiopédiatrie

Pr. C. Barréa (CI)
Dr. K. Carbonnez (CI)
Génétique

Neuropédiatrie

Pr. M.C. Nassogne (CI)
Néphropédiatrie
Dr. N. Godefroid (CI)
Chirurgie pédiatrique
Dr. C. De Magnés (CI)
Pr. F.X. Wese (CI)
Dr P.L. Docquier (CI)

Psycho-Périnatalité

Pr. L. Roegiers
Mme M. Kirsch (Psychol.)

« Prise en charge des allo-immunisations foeto-maternelles aux Cliniques Universitaires Saint Luc ».

Madame, Monsieur, Chers parents,

Vous êtes invité(e)s à participer de façon volontaire à une étude clinique. Avant d'accepter d'y participer, il est important de lire ce formulaire qui en décrit l'objectif et les modalités pratiques. Vous avez le droit de poser à tout moment des questions en rapport avec cette étude.

Le service d'Obstétrique des Cliniques Universitaires Saint-Luc souhaite mener une étude concernant la prise en charge des allo-immunisations foeto-maternelles. Les informations que nous voudrions recueillir permettront d'étudier les conséquences des allo-immunisations foeto-maternelles sur l'enfant à la naissance, et sur son évolution à long terme. Ces informations permettront de prodiguer de meilleurs conseils aux futures familles confrontées à ce diagnostic.

Objectif et description de l'enquête :

Les données confidentielles enregistrées à Saint-Luc nous permettent de vous identifier comme ayant été vus en consultation de diagnostic anténatal dans notre service dans le cadre d'une allo-immunisation. C'est pourquoi nous vous demandons de participer à notre projet de recherche clinique à propos de la prise en charge de cette pathologie.

Pour participer à cette étude nous vous demanderons :

- La permission de contacter votre pédiatre traitant afin d'obtenir des informations sur le suivi de votre enfant ; les traitements proposés depuis la naissance et des informations sur sa santé actuelle. De plus, il vous sera demandé de compléter un questionnaire concernant la santé de votre enfant.
- De confirmer votre participation à l'étude en complétant le formulaire de consentement ci-joint. Ce formulaire déclare que vous acceptez de faire partie de notre étude de recherche clinique en nous donnant la permission d'obtenir et d'utiliser des informations concernant la santé de votre enfant.

Merci de compléter ce document et de nous le renvoyer au moyen de l'enveloppe ci-jointe préaffranchie.

Avenue Hippocrate, 10 UCL 10/1014
1200 Bruxelles

Tél. Centrale Saint-Luc : 00 32 (0)2 764 11 11
Tél. Secrétariat Service : 00 32 (0)2 764 10 14
Fax service : 00 32 (0)2 764 89 13

e.mail : pierre.bernard@ - corinne.hubinont@ - frederic.debieve@
- jean-marc.biard@ - luc.roegiers@ - julie.vandermonde@ -
- patricia.steenhaut@ - mina.mhallem@ ...@uclouvain.be

Urgences obst. 24h/24h : 00 32 (0)2 764 10 13
Bloc Accouchements : 00 32 (0)2 764 10 18
Consultations Prénatales R.V. : 00 32 (0)2 764 18 18
Echographies morphologiques R.V. : 00 32 (0)2 764 10 32
Echographies 1^{er} et 3^{ème} trimestre R.V. : 00 32 (0)2 764 18 18
Diagnostic Anténatal R.V. : 00 32 (0)2 764 10 32
Surveillance Grossesse à Risque R.V. : 00 32 (0)2 764 10 32
Maternité : 00 32 (0)2 764 12 03
Hospitalisation Maternal Intensive Care : 00 32 (0)2 764 11 03

Cliniques universitaires Saint-Luc
association sans but lucratif

Destinataire :

REF. :

Feuille suite

Promoteur de l'expérimentation

Les promoteurs de l'expérimentation sont le Professeur Hubinont Corinne et le Dr Biard Jean-Marc, Unité de Médecine Fœtale aux Cliniques Universitaires St. LUC (UCL)

Participation volontaire

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire et vous avez le droit de refuser d'y participer. Vous avez également le droit de vous retirer de l'étude à tout moment, sans en préciser la raison, même après avoir signé le formulaire de consentement. Vous n'aurez pas à fournir de raison au retrait de votre consentement à participer ; toutefois, les données collectées jusqu'à l'arrêt de la participation à l'étude font partie intégrante de celle-ci. Votre refus de participer à cette étude n'entraînera pour vous aucune pénalité ni perte d'avantages. Votre traitement médical ne sera pas affecté par votre décision. Votre médecin traitant sera averti de votre participation à l'étude si vous le désirez.

Bénéfices

Nous ne pouvons vous assurer que si vous acceptez de participer à cette enquête vous tirerez personnellement un quelconque bénéfice direct de votre participation.

Assurance

Si vous ou vos ayants droit (famille) subissez un dommage lié à cette étude, ce dommage sera indemnisé par le promoteur de l'étude conformément à la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine du 7 mai 2004. Vous ne devez prouver la faute de quiconque.

Noms et coordonnées de l'assureur : Cliniques Universitaires Saint-Luc

Protection de la vie privée

Votre identité et votre participation à cette étude demeureront strictement confidentielles. Vous ne serez pas identifié(e) par votre nom ni d'aucune autre manière reconnaissable dans aucun des dossiers, résultats ou publications en rapport avec l'étude.

La protection des données personnelles est assurée par la loi du 8 Décembre 1992 relative à la protection de la vie privée.

Comité d'éthique

Cette étude est évaluée par un comité d'éthique indépendant, à savoir le comité d'éthique hospitalo-facultaire des Cliniques Universitaires St. LUC (UCL) qui a émis un avis favorable le

Personnes à contacter si vous avez des questions à propos de l'enquête :

Si vous estimez avoir subi un dommage lié à l'enquête ou si vous avez des questions, si vous voulez donner un avis ou exprimer des craintes à propos de vos droits en tant que patient participant à une étude clinique, maintenant, durant ou après votre participation, vous pouvez contacter le Professeur Hubinont Corinne ou le Docteur Biard Jean-Marc, responsables de l'étude.
(corinne.hubinont@uclouvain.be ; jean-marc.biard@uclouvain.be ou 02/764.10.14)

Pour la gestion des plaintes non résolues par l'investigateur, vous pouvez contacter le médiateur des droits des patients de l'hôpital :

Nom du médiateur : Mme. ALVAREZ BARANGA Maria - Téléphone : 02/764.16.05

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRÉ :

Nous soussignés :

Nom et prénom du parent 1 :

Nom et prénom du parent 2 :

Nom et prénom de l'enfant :

Déclarons :

1. Avoir lu l'information qui précède et accepter de participer à l'étude intitulée « Prise en charge des allo-immunisations foeto-maternelles aux Cliniques Universitaires Saint-Luc »

2. Avoir reçu une copie de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté, ainsi que la note d'information destinée au patient. Nous avons également reçu une explication concernant la nature, le but, la durée de l'enquête et nous avons été informé(e)s de ce que l'on attend de notre part. Nous avons eu le temps et l'occasion de poser des questions sur l'enquête qui ont reçu une réponse satisfaisante.

3. Avoir été informé(e)s de l'existence d'une assurance.

4. Savoir que cette étude a été soumise et approuvée par le Comité d'Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire des Cliniques Universitaires Saint-Luc.

5. Être libres de participer ou non, de même que d'arrêter l'étude à tout moment sans qu'il soit nécessaire de justifier notre décision et sans que cela n'entraîne le moindre désavantage.

6. En signant ce document, nous autorisons l'utilisation des données nous concernant, et concernant notre enfant dans le respect de la loi belge du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée, de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient et de la loi du 7 mai 2004 relative à l'expérimentation humaine.

7. Nous consentons de notre plein gré à participer à cette enquête.

Nom(s) et Signature(s)

Date (jour/mois/année)

Je, soussigné, Mme/Mlle/Mr confirme que j'ai expliqué la nature, le but et la durée de l'étude au patient(e) et à son/ses représentants mentionné(e)s ci-dessus.

Nom et Signature de la personne qui procure l'information

Date (jour/mois/année)

Veuillez mentionner le nom et prénom du médecin traitant/pédiatre de votre enfant (ou toute autre personne pouvant répondre à nos questions) ainsi que leur adresse et leur numéro de téléphone :

NOM, Prénom :

Spécialité :

Adresse :

.....

Numéro de téléphone / mail :

NOM, Prénom :

Spécialité :

Adresse :

.....

Numéro de téléphone / mail :

NOM, Prénom :

Spécialité :

Adresse :

.....

Numéro de téléphone / mail :

Nous autorisons l'équipe responsable de l'étude à contacter confidentiellement les médecins repris ci-dessus.

Date et signature(s) des parents :

Références :

1. Hendrickson J, Delaney M. Hemolytic disease of the fetus and newborn : modern practice and future investigations, *Transfus Med Rev* 2016, 159-164
2. Minon J.M., Gérard C, Dricot J.F et al Nouvelles stratégies dans la prise en charge de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RhD, *Revue médicale de Liège* 2006, 756-762
3. Shaver M. Isoimmunization in pregnancy, *Crit Care Nurs Clin N Am* 16 2004, 205-209
4. Türkmen T, Qiu D, Cooper N, et al. Red blood cell alloimmunization in neonates and children up to 3 years of age. *Transfusion*. 2017;57(11):2720-2726
5. Garabedian C, Houfflin-Debarge V. Diagnostic, traitement et pronostic des anémies foetales, *Journal International de la Médecine*, 2016
6. C. d'Ercole, *Traité d'obstétrique, « Allo-immunisations foeto-maternelles »* Elvier Masson 2010, 287-293
7. Mari G, Norton ME, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia-diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):697-710
8. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):600-611
9. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J et al. Prevention of Rh allo-immunization, *Journal Obstet Gynaecol Canada*, 2003, 765-737
10. Si L, Chunyan M, Linhuan H et al. Hemolytic disease of the fetus and the newborn due to alloanti-M : three chinese case reports and a review of the literature, *Transfusion* 2019
11. Blundell C, Tess E, Schanzer A et al. A microphysiological model of the human placental barrier, *Lab Chip* 2016, 3065-3073
12. Charlier J-C. La barrière placentaire : structure, résistance, asymétrie. *Reproduction Nutrition Development*, EDP Sciences 1989, 26, 703-716
13. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1663)
14. Elefant E, Le passage placentaire des immunoglobulines, *Bull Acad Natl Med*. 2012;196(8):1601-1612
15. Malek A, Sager R, Kuhn P et al. Evolution of maternofoetal transport of immunoglobulins during human pregnancy, *American Journal of reproductive immunology*, 1996, 248-255
16. Ellinger I, Fuchs R, HFcRN-mediated transplacental immunoglobulin G transport: protection of and threat to the human fetus and newborn, *Wien Med Wochenschr* 2012, 207-213
17. Lo Y, Hjelm N, Fidler C et al, Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma, *New England Journal of Medicine*, 1998, 1734-1738
18. Carton B, Cortey C, Brossard Y et al, Non invasive fetal RhD genotyping : time for use in all RhD negative pregnant women, *Gynécologie obstétrique*, 2008, Volume 32, 200-203
19. Orhant L, Rondeau S, Vasson A et al. La PCR digitale, une nouvelle approche pour analyser l'ADN fœtal à partir du sang maternel : application à la détermination du génotype RHD fœtal, *Ann Biol Clin* 2016 ; 74(3) : 269-77
20. Brinc D, Lazarus A, Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the foetus and newborn, *Hematology American Society* 2009, 185-191
21. Ghesquiere L, Houfflin-Debarge V, Verpillat P. Contribution of fetal brain MRI in management of severe fetal anemia, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:6-12.
22. Simonazzi G, Bernabini D, Curti A. Fetal cerebellar damage in fetuses with severe anemia undergoing intrauterine transfusions, *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 389-392
23. Reeves M, Winters J, The mechanisms of action of plasma exchange, *British Journal of Hematology*, 2013, 342-351
24. Lambert C, Hermans C, Les échanges plasmatiques : revue des principes, modalités et indications, *Louvain Médical*, 2014
25. Schwarte J, Padmanabhan A, Aquilino N et al, Guidelines on the Use of Therapeutic Aphaeresis in Clinical Practice- Evidence based approach from the writing committee of the American Society for Aphaeresis : The Seventh Special Issue, *Journal Of Clinical Aphaeresis*, 2019, 149-162
26. Association du collège national des Obstétriciens et Gynécologues de France : www.cngof.asso.fr
27. Garabedian C, Vaast P, Behal H et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures?, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;192:27-30
28. Garabedian C, Philippe M, Vaast P et al., Is intrauterine exchange transfusion a safe procedure for management of fetal anaemia?, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 ; 179 : 83-7.
29. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2)

30. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD000020
31. Gillain N, Minona J-M, Schaaps J-P et al. Concentration de la bilirubine dans le liquide amniotique et indice de Liley au cours du deuxième trimestre de la grossesse, *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2008, 35-44
32. Garabedian C, Vaast P, Behal H et al. Management of severe anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery : are there other benefits than reducing invasive procedure ? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive biology*, 2015, 192, 27-30
33. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad A.Z et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization, *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*, 1995, 400-405
34. 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(1):9-14.
35. McLean L, Herman L, Lanouette J et al. A retrospective review of isoimmunized pregnancies managed by middle cerebral artery peak systolic velocity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 190, 1732-1738
36. Oepkes D, Seaward G, Franck C et al. Doppler Ultrasonography versus Amniocentesis to Predict Fetal Anemia, *New England Journal of Medicine*, 2006, 156-164
37. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ et al. Complications of fetal blood sampling, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1993, 1339-1344
38. Ducellier-Azzola G., Pontvianne M. Weingertner A.S et al. Devenir obstétrical après transfusion in utero pour allo-immunisation foeto-maternelle. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(1):14-19
39. Zwiers C. Van Kamp I et al. Intrauterine Transfusion and non invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(4):337-344.
40. Zwiers C, Lindenburg IT, Klumper FJ et al. Complications of intrauterine intravascular blood transfusions: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):180-186
41. Pasmán SA, Claes L, Lewi L, et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts Views Vision Obgyn.* 2015;7:129-136.
42. Rodeck CH, Nicolaides KH, Warsof SL, et al. The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopic intravascular transfusions. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150:769-774
43. Canlorbe G, Macé G, Cortey A. Management of Very Early Fetal Anemia Resulting From Red-Cell Alloimmunization Before 20 Weeks of Gestation, *Obstet Gynecol* 2011;118:1323-9
44. Lindenburg I, Van Kamp I, Van Zwet E et al. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG* 2013;120:847-852
45. Giannina G, Moise KJ Jr., Dorman K. A simple method to estimate volume for fetal intravascular transfusions. *Fetal Diagn Ther.* 1998;13:94-97.
46. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:655-660.
47. Liley A. Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic Disease, *Br Med J.* 1963;2(5365):1107-1109.
48. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C et al. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001, 719-723
49. Ruma MS, Moise KJ Jr., Kim E, et al. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2)
50. Colpo A. Personalized treatment with immunoadsorption and intravenous immunoglobulin in a case of severe Rh alloimmunization during pregnancy unresponsive to plasma-exchange. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(3):480-483
51. Kriplani A, Malhotra Singh B, Mandal K. Fetal intravenous immunoglobulin therapy in rhesus hemolytic disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2007; 176-180.
52. Deka D, Sharma KA, Dadhwal V, et al. Direct fetal intravenous immunoglobulin infusion as an adjunct to intrauterine fetal blood transfusion in rhesus-allomunized pregnancies: a pilot study. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34:146-151.
53. Papantoniou N, Sifakis S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. *J Perinat Med.* 2013;41:71-82.
54. Kamphuis M, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia : prenatal interventions, *Prenatal Diagnosis*, 2011, 712-719.
55. Reeves M, Winters J, The mechanisms of action of plasma exchange, *British Journal of Hematology*, 2013, 342-351
56. Surov S., Ovsepyan R, Vysochin I et al. Procoagulant Impact of the plasmapheresis procedure on coagulation state of collected plasma, *Blood Transfusion* 2014, 651-655

57. Kes P, Janssens ME, Basic-Jukic N, A randomized crossover study comparing membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange procedures, *Transfusion*. 2016;56(12):3065-3072
58. Monchi M, Manda V, Physiopathologie de l'anticoagulation au citrate, *Transfusion clinique et biologique*, Volume 22, 2015 (198)
59. Warkentin T, Thrombopénie induite par l'héparine, www.orpha.net
60. Kamenicky P, Hypocalcémie de l'adulte, *Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète*, 2016 Volume 80, 51-53.
61. Trewick D, Vignaud F, Potel G et al. Dyscalcémie, *Guide de la société Française de médecine d'urgence*, 653-657 2007
62. Courbil R, Fabrigli P, Legrand D, Le conseil transfusionnel : de la thérapeutique consensuelle aux alternatives adaptées, *Transfusion* 2016, 340-343
63. Housset P., Principe et prescription d'un traitement par épuration plasmatique, www.cuen.fr (Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie), 2015
64. www.inami.fgov.be
65. Prujim M-T, Cherpillod A, Vogt B. La plasmaphérèse : technique, complications et indications, *Revue Médicale Suisse* 2008, 4, 581-588
66. Kaplan AA. Toward the rational prescription of therapeutic plasma exchange : The kinetics of immunoglobulin removal. *Seminars in Dialysis* 1992;3:227-9
67. 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(2 Pt 2):442-444.
68. Smith FW, Adam AH, Phillips WDP. NMR imaging in pregnancy. *Lancet*. 1983;1:61-2
69. Falip C, Hornoy P, Milischer B et al. Fetal cerebral magnetic resonance imaging (MRI). Indications, normal and pathological patterns. *Rev Neurol* 2009; 165 (11): 875-88
70. Milischer A, Sonigo P, Salomon L, IRM foetale : une révolution en route, *Gynecol Obstet Fertil*. 2012;40(7-8):391-393.
71. Simonazzi G, Bernabini D, Curti A et al. Fetal cerebellar damage in fetuses with severe anemia undergoing intrauterine transfusions, *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(3):389-392
72. Jakó M, Surányi A, Janáky M, et al. Postnatal outcome and placental blood flow after plasmapheresis during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(22):2755-2758
73. Garabedian C, Rakza T, Thomas D et al. Neonatal outcome after fetal anemia managed by intrauterine transfusion *Eur J Pediatr*, 2015;174(11):1535-1539
74. Senat M-V, Capmas P, Goffinet F, Doppler veineux en obstétrique, *EMC Obstétrique*, 2017
75. Carbonne B, Dreyfus M, Schaal J-P, Classification du RCF FIGO 2015, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*; 42 (6); 509-510
76. Brasseur-Daudruy M, Ickowicz V, Eurin D. IRM foetale : indications, limites et danger, *Gynecol Obstet Fertil*. 2007;35(7-8):678-683.
77. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A et al. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*. 2016;316(9):952-961.
78. Bulas D, Levine D, Barth R et al. ACR-SPR Practice parameter for the safe and optimal performance of fetal magnetic resonance imaging (MRI), 2018
79. Avni F, Massez A, Cassart M, Applications de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) foetale, *Imagerie de la Femme*, 2009, 19 (1), 13-20
80. Benachi A, Allo-immunisations foeto-maternelles, *Conduite pratique en médecine foetale*, 2017
81. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [published correction appears in *Pediatrics*. 2004 Oct;114(4):1138
82. Emmanuel J-C. Utilisation clinique du sang en médecine interne obstétrique pédiatrie, chirurgie et anesthésie traumatologie et soins aux brûlés, *OMS* 2016
83. Vaivre-Douret L. Précis de développement théorique et pratique du développement moteur du jeune enfant. Elsevier Ed., 1995.
84. Velkova E. Correlation between the Amount of Anti-D Antibodies and IgG Subclasses with Severity of Haemolytic Disease of Foetus and Newborn, *Open access Maced J Med Sci*, 2015; 3 (2) : 293-297
85. Hubinont C, Delens G, Vanalbada De Haan H et al. Successful management of a severe anti-M alloimmunization during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Oct;217:175-176
86. Maki Y, Ushijima J, Furukawa S, et al. Plasmapheresis for the Treatment of Anti-M Alloimmunization in Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2020
87. Fraser ID, Bothamley JE, Bennett MO et al. Intensive antenatal plasmapheresis in severe rhesus isoimmunisation. *Lancet*. 1976;1(7949):6-8.

88. Angela E, Robinson E, Tovey LA. Intensive plasma exchange in the management of severe Rh disease. *Br J Haematol.* 1980;45(4):621-631
89. Houston BL, Govia R, Abou-Setta AM, et al. Severe Rh alloimmunization and hemolytic disease of the fetus managed with plasmapheresis, intravenous immunoglobulin and intrauterine transfusion: A case report. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):399-402.
90. Nwogu LC, Moise KJ Jr, Klein KL et al. Successful management of severe red blood cell alloimmunization in pregnancy with a combination of therapeutic plasma exchange, intravenous immune globulin, and intrauterine transfusion. *Transfusion.* 2018;58(3):677-684.
91. Wong KS, Connan K, Rowlands S, et al. Antenatal immunoglobulin for fetal red blood cell alloimmunization. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5.
92. Bellone M, Boctor FN. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin as primary therapy for D alloimmunization in pregnancy precludes the need for intrauterine transfusion. *Transfusion.* 2014;54(8):2118-21
93. Harper DC, Swingle HM, Weiner CP et al. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):192-200.
94. Peterson RL, Pennington BF. Developmental dyslexia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:283-307.
95. Haberstroh S, Schulte-Körne G. The Diagnosis and Treatment of Dyscalculia. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(7):107-114
96. Ruzbarsky JJ, Scher D, Dodwell E. Delay walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(1):40-46.
97. Alberta D., Berardb E, Blanc J-P et al. Énurésie nocturne primaire isolée : diagnostic et prise en charge. Recommandations par consensus formalisé d'experts, *Prog Urol*, 2010, 20; 343-349.
98. Siroux V, Pin I, Pison C, Kauffmann F. Asthme sévère en population générale: définitions et prévalence [Severe asthma in the general population: definition and prevalence]. *Rev Mal Respir.* 2004;21(5 Pt 1):961-969.
99. Martigne L., Delaage P.H, Thomas-Delecourt F et al. Prévalence du reflux gastro-oesophagien (RGO) chez l'enfant et l'adolescent en France : résultats d'une étude observationnelle transversale, *Gastroentérologie clinique et Biologique*, 2009.
100. Versele M, Quelle école pour les enfants dys?, *Éduquer* 134, 10-15, 2017

