

Thérapie fœtale : Mythe ou réalité

JACQUES C. JANI¹, XIN KANG¹, DOMINIQUE A. BADR¹,
TÉRÈSA COS SANCHEZ¹, MIEKE M. CANNIE² et ANDREW CARLIN¹

¹Département de Gynéco-Obstétrique, CHU Brugmann

²Département de Radiologie, CHU Brugmann

RÉSUMÉ

La médecine fœtale est une branche de la médecine spécialisée dans le dépistage, l'évaluation, le diagnostic et le traitement de pathologies et de complications fœtales variées afin d'éviter une évolution délétère de certaines pathologies par un traitement in utero, d'anticiper la prise en charge multidisciplinaire du nouveau-né à venir et de mieux accompagner les parents dans ce parcours dans le cadre d'une pathologie incurable.

INTRODUCTION

Le dépistage des anomalies chromosomiques et de certaines anomalies de structures est déjà possible dès le premier trimestre de la grossesse par une échographie entre 11-13 semaines d'aménorrhée. Lors de cette échographie, la mesure de la clarté nucale et d'autres marqueurs permettent le dépistage des trisomies 21, 13 et 18 et des malformations telles que spina bifida, cœur uni-ventriculaire, etc. Depuis 2012, le test d'ADN fœtal libre circulant ou test « NIPT » a été introduit en Belgique par le CHU Brugmann. Ce test permet de dépister plus spécifiquement la trisomie 21 et est remboursé à toutes les femmes enceintes depuis le 1^{er} Juillet 2017.¹⁻³

Dans le suivi de la grossesse, l'échographie pratiquée entre 20 et 24 semaines d'aménorrhée permet d'approfondir l'étude de la morphologie de manière complète et plus détaillée en vue de détecter des anomalies de structures supplémentaires et de suspecter d'autres anomalies chromosomiques ou génétiques. En Belgique, une dernière échographie est pratiquée entre 30 et 34 semaines d'aménorrhée et permet d'évaluer la croissance du fœtus, d'estimer son poids, de contrôler son bien-être, y compris avec des mesures du flux sanguin placentaire, de contrôler sa position ainsi que celle du placenta et bien entendu de détecter certaines malformations fœtales d'apparition tardive.

Enfin, quand une anomalie est détectée, une analyse génétique des cellules fœtales est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'anomalies chromosomiques et certaines anomalies génétiques. Dès lors, la pratique d'une amniocentèse ou d'une ponction des villosités sera proposée et réalisée selon l'âge gestationnel du fœtus.⁴⁻⁵

La médecine fœtale inclut également le suivi de tous les types de grossesses multiples qui présentent un risque accru de malformations fœtales et de certaines pathologies spécifiques tels que le syndrome transfuseur

transfusé (STT) des grossesses monochoriales pour lesquelles une thérapie par laser in utero est parfois nécessaire.⁶⁻⁸ Le dépistage précoce de ces pathologies permettant d'améliorer le pronostic, c'est pourquoi un suivi dans un centre de médecine fœtale spécialisée de manière bimensuelle est recommandé. Dans notre centre, nous avons notamment instauré une « TWIN CLINIC » afin de rendre ce suivi encore plus spécifique pour améliorer la prise en charge.

La médecine fœtale comprend aussi le dépistage au premier trimestre d'une prééclampsie sévère survenant ultérieurement dans la grossesse. Ce test permet d'instaurer un traitement préventif par aspirine à 160 mg/jour qui réduit de 62% la survenue de cette maladie.⁹ La médecine fœtale permet également le dépistage du risque d'accouchement prématuré par mesure échographique du col et le traitement préventif par progestérone afin de diminuer de 44% le risque d'accouchement avant 34 semaines d'aménorrhée.¹⁰

Décrire toute la médecine fœtale nécessiterait la rédaction d'un livre entier, raison pour laquelle cet article traitera un domaine spécifique de cette spécialité qui concerne la thérapie fœtale.

THÉRAPIE FŒTALE

La thérapie fœtale regroupe l'ensemble des traitements que l'on peut proposer au fœtus après le diagnostic d'une anomalie lors de l'échographie fœtale. Elle se pratique dans des centres ultrasécialisés en médecine fœtale. Certaines méthodes ne sont pas invasives et utilisent un traitement médicamenteux maternel qui agit sur le fœtus par voie transplacentaire. D'autres méthodes sont invasives, allant de la chirurgie fœtale avec l'aide de caméras, autrement dit une fœtoscopie, à la chirurgie fœtale à ventre ouvert.

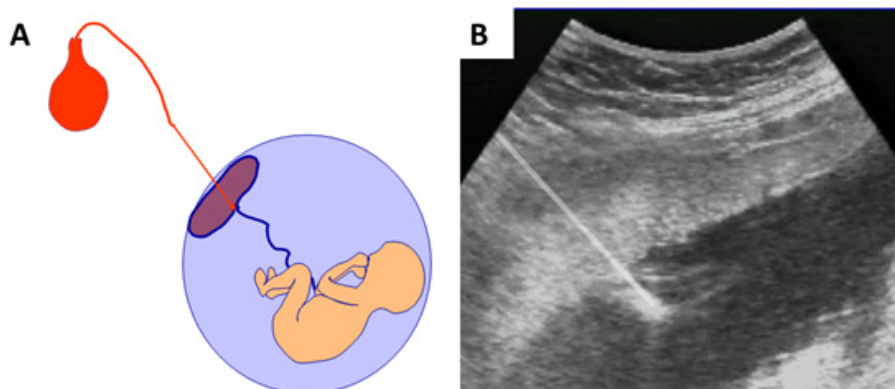
Voici un aperçu des principales thérapies fœtales pratiquées de nos jours :

Anémie fœtale et transfusion in-utero

L'anémie fœtale est une pathologie rare dont les étiologies les plus fréquentes restent les allo-immunisations, en particulier anti-RhD. Viennent ensuite les infections materno-fœtales par le parvovirus B19 et le cytomégalovirus. Enfin, beaucoup plus rares, les hémorragies fœto-maternelles chroniques et certaines hémoglobinopathies fœtales.

Depuis la première transfusion intravasculaire réalisée par Rodeck et ses collègues en 1980, qui a transformé le pronostic de l'anémie fœtale, la technique est désormais considérée comme relativement sûre.¹¹ Le risque de complication létale liée au geste est de 1,5 à 3 %, ce qui reste important dans les cas d'anémie fœtale de survenue très précoce, nécessitant de répéter le geste transfusionnel jusqu'à 5 ou 6 fois au cours d'une même grossesse. Elle s'opère via l'insertion d'une aiguille dans le cordon ombilical ou la veine hépatique fœtale pour délivrer du sang hyper concentré dans le but de donner le minimum de volume au fœtus afin d'éviter de le surcharger (Fig. 1A). Ce geste se fait en étant guidé par échographie (Fig. 1B).

Figure 1



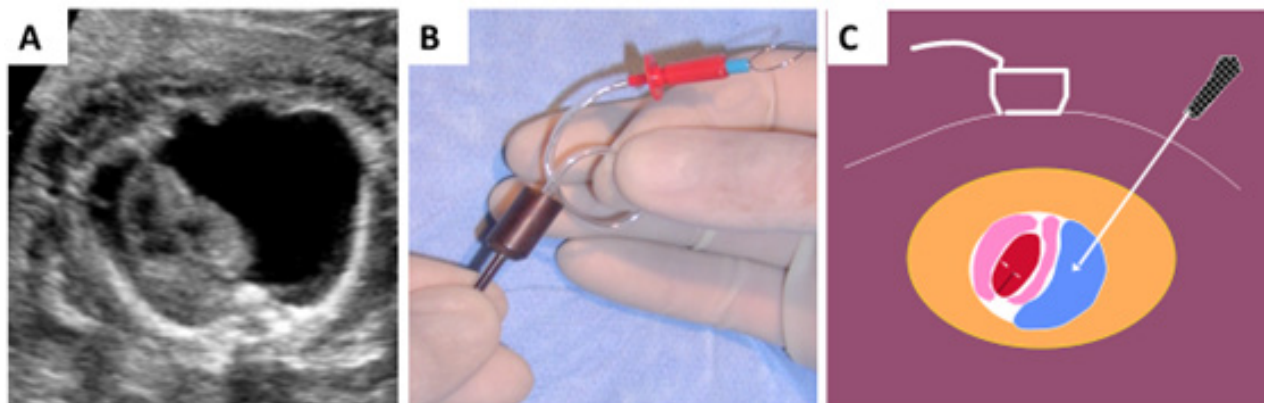
Le pronostic dépend également en grande partie de la précocité du diagnostic d'anémie et de son traitement. Le risque de décès et de complications neurologiques fœtales est plus élevé lorsque le diagnostic est posé au stade d'anasarque qu'en cas d'anémie isolée.

Mise en place d'un drain thoraco-amniotique

Un autre secteur d'intérêt pour les interventions in-utero est celui de la présence d'un hydrothorax ou une masse thoracique principalement liquidienne (Fig. 2A) et qui comprime les poumons et empêche leur

développement aboutissant à ce qu'on appelle une hypoplasie pulmonaire. Peu importe le trouble sous-jacent, la compression des poumons est souvent fatale quand elle provoque un anasarque fœtal. L'insertion d'un shunt thoraco-amniotique (Fig. 2B) intra-utérin (Fig. 2C) peut permettre de diminuer la pression intrathoracique, améliorer le retour veineux et, dans certains cas, inverser les changements hydriques. Lorsque la compression pulmonaire est soulagée, l'incidence de l'hypoplasie est également améliorée et la survie est multipliée par deux.

Figure 2



Le syndrome transfuseur-transfusé

Le STT est une affection spécifique aux grossesses monochoriales biamniotiques. Il est causé par un déséquilibre de flux sanguin au niveau d'anastomoses artério-veineuses placentaires entre les 2 fœtus. Les deux fœtus sont donc sévèrement malades et l'évolution naturelle est le décès des 2 fœtus. Les stades d'évolution de cette maladie sont décrits échographiquement par Quintero pour sélectionner les cas où un traitement par chirurgie fœtale est nécessaire.¹²

En effet, le traitement du STT consiste en une séparation par coagulation laser de ces anastomoses au niveau du placenta. Il se fait par voie fœtoscopique : un mini trocart de 3 mm de diamètre est introduit dans la cavité amniotique, un fœtoscope s'y glisse avec une fibre

laser ce qui permet la coagulation des anastomoses sous contrôle de la vue. Il s'agit à l'heure actuelle de la chirurgie fœtale la plus couramment pratiquée.

La Figure 3A représentant une image schématique d'un STT, montre la séquence polyhydramnios chez un fœtus et oligohydramnios chez l'autre. La Figure 3B représente l'image vue à l'échographie : le fœtus dit donneur est à gauche de l'image et le fœtus dit receveur se trouve à droite de l'image.

La Figure 4A représentant une image schématique du traitement d'un STT par fœtoscopie et l'utilisation du laser pour séparer les anastomoses entre les 2 fœtus au niveau du placenta (Figure 4B étant une image fœtoscopique avec la fibre laser en bas de l'image).

Figure 3

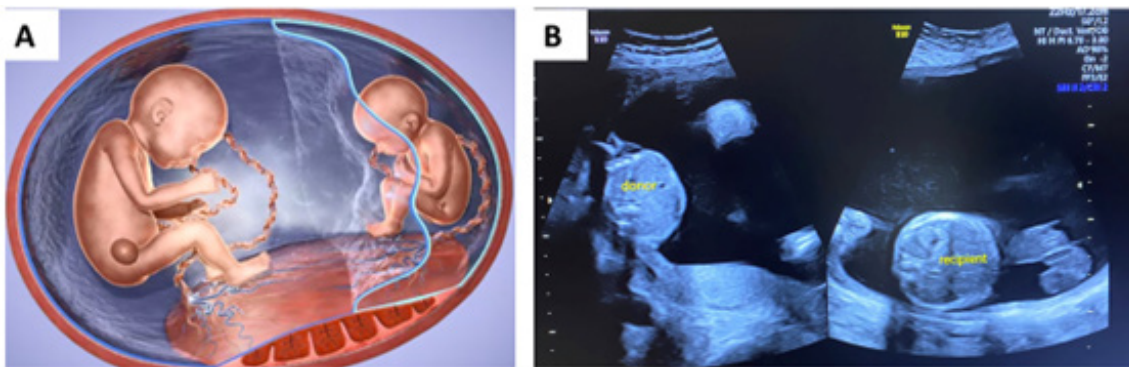
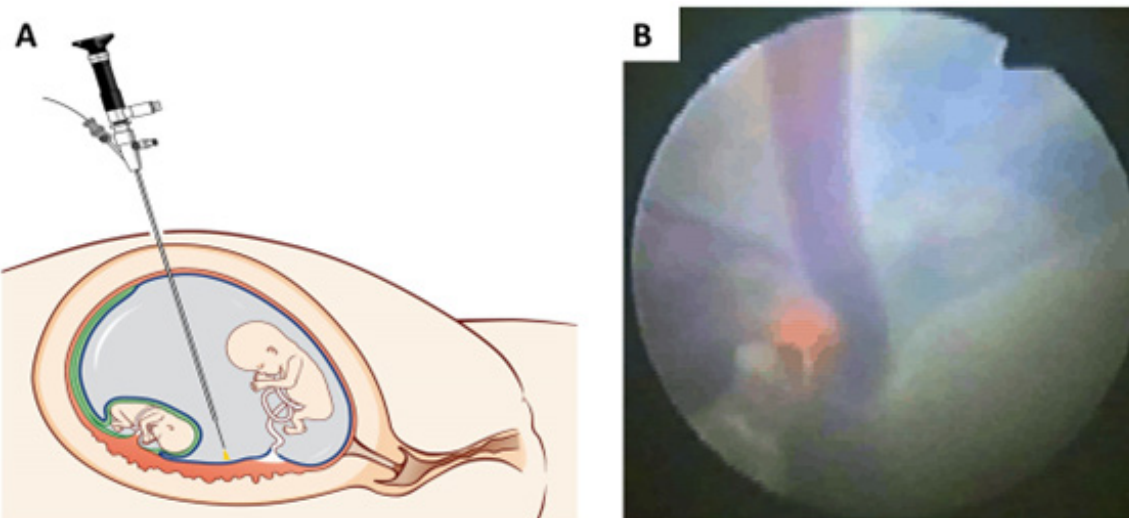


Figure 4



L'essai randomisé publié en 2004 montre que le traitement par laser permet de sauver au moins 1 des fœtus dans 76% des cas et les 2 fœtus dans 36% des cas,¹³ et aujourd'hui, dans les centres où le nombre de cas est élevé, ces pourcentages sont respectivement de >70% et >90%.¹⁴

Hernie congénitale du diaphragme et chirurgie in-utero

La hernie congénitale de la coupole diaphragmatique (HCD) est une pathologie congénitale qui se définit

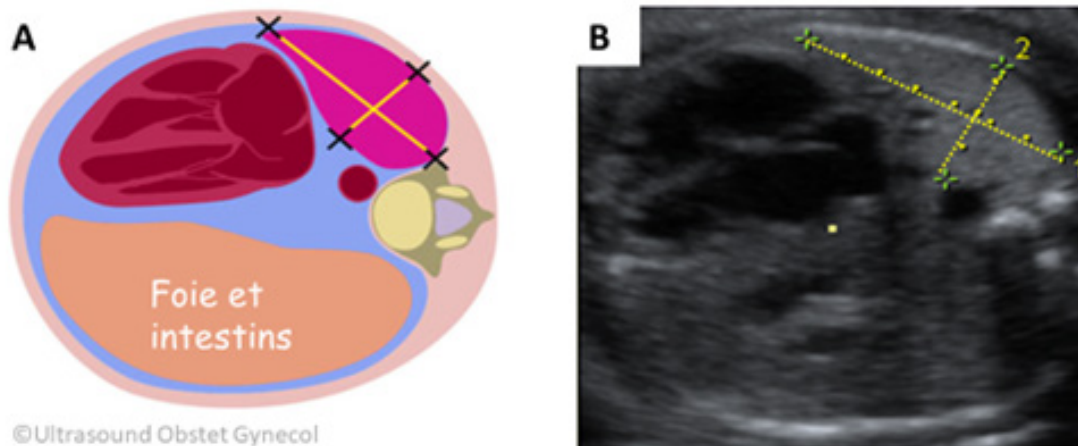
par l'absence de développement de tout ou d'une partie de la coupole diaphragmatique ce qui aboutit à l'ascension d'une partie des organes abdominaux dans le thorax et à la compression des poumons, donc à une hypoplasie pulmonaire, létale après la naissance dans 1 cas sur 2. L'évaluation prénatale des fœtus porteurs d'une HCD repose sur la mesure du volume pulmonaire à l'échographie et/ou à l'imagerie par résonance magnétique à partir de 26 semaines d'aménorrhée (Figure 5A montrant une image schématique de type

axial au niveau du thorax et Figure 5B montrant la même image à l'échographie avec dans les 2 images la hernie d'organes abdominaux dans la cage thoracique).

Afin de donner une meilleure chance de survie à ces fœtus, la chirurgie in-utéro dans le cadre d'une HCD

sévère consiste à placer par la technique fœtoscopique un ballonnet en intra-trachéal, ce qui permet de bloquer les sécrétions pulmonaires à l'intérieur des poumons du fœtus et de les développer.

Figure 5

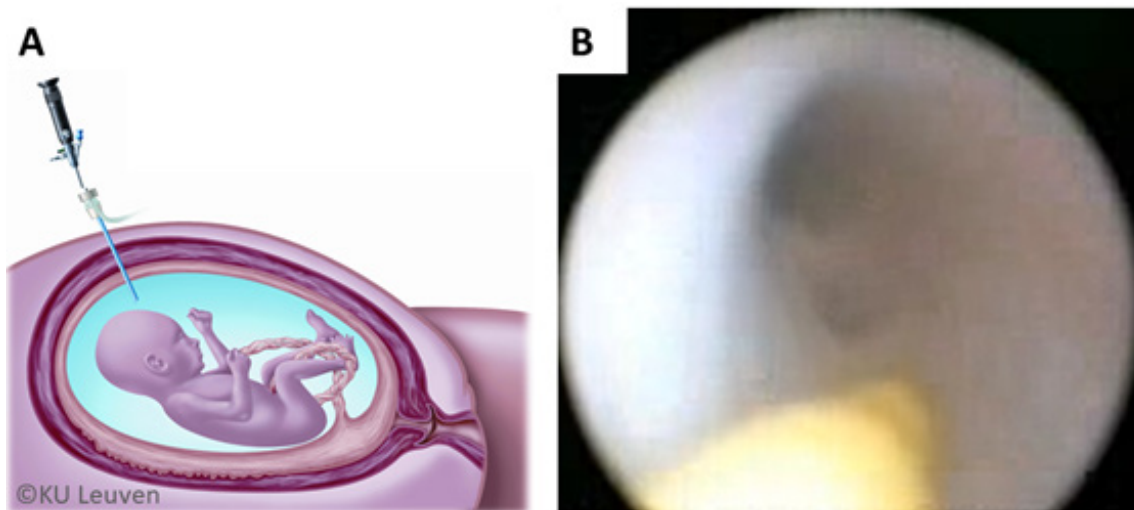


La Figure 6A représente une image schématique du traitement fœtoscopique in utéro d'une HCD. La Figure 6B montre l'insertion du cathéter dans la trachée du fœtus, ce qui va conduire à la pose du ballonnet gonflé à 0.8 mL au niveau de cette trachée. Cette intervention est pratiquée à environ 26 à 28 semaines d'aménorrhée. Environ 8 semaines plus tard, une

seconde intervention permet de retirer ce ballonnet afin de permettre aux néonatalogues d'accéder aux voies aériennes du nouveau-né.

Un essai randomisé récemment publié en 2021 a montré que les chances de survie dans le cadre des HCD sévères passent de 15 à 40% à la suite du traitement in utéro par ballonnet.¹⁵

Figure 6



Thérapie in-utero des myéломéningocèles

La myéломéningocèle (MMC) correspond à une non-fermeture du tube neural caudal qui conduit à une extériorisation des méninges et de la moelle épinière. Une partie des séquelles postnatales de cette malformation pourrait être liée à des lésions médullaires in-utéro et à la répercussion cérébrale secondaire à la fuite du liquide céphalo-rachidien à

partir du défaut. Plusieurs études expérimentales chez l'animal ont démontré qu'une réparation chirurgicale de la lésion à mi-gestation réduisait les séquelles postnatales.

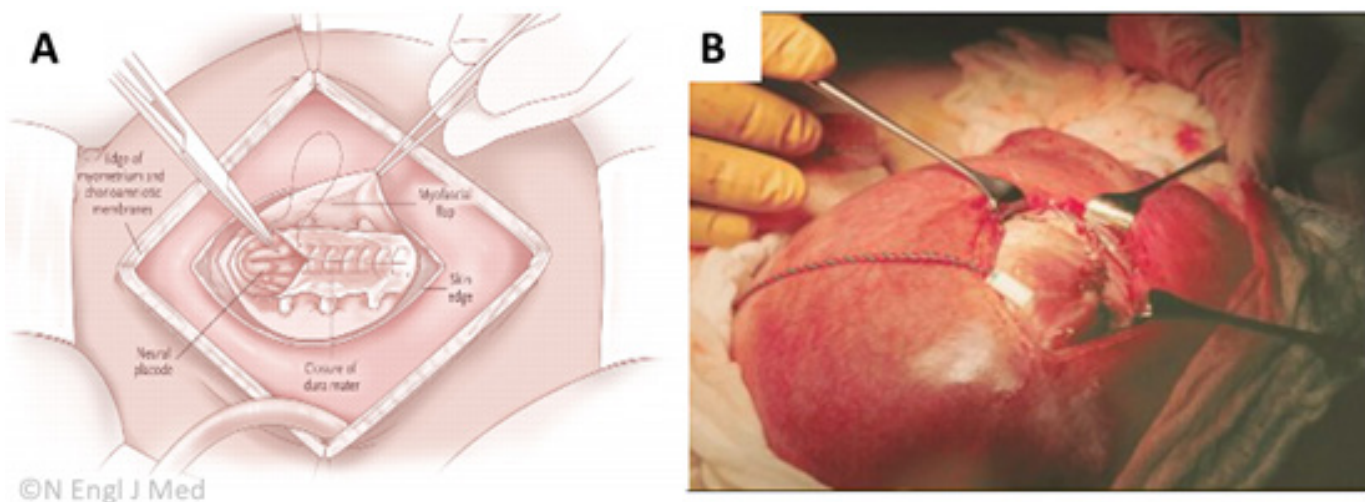
Ces résultats ont été confirmés chez les fœtus humains par le Management of Myelomeningocele Study (MOMS).

Cet essai publié en 2011 a comparé la réparation intra-utérine de la MMC au moyen d'une hystérotomie ouverte (Fig. 7A schématique et 7B en temps réel) entre la 19^e et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée versus la réparation traditionnelle en postnatale.

L'essai a montré que la chirurgie fœtale améliore le développement mental et la fonction motrice à 30 mois de vie : 42% versus 21% de possibilité de marcher de façon autonome à l'examen après chirurgie fœtale par rapport à la réparation traditionnelle en postnatale, respectivement.¹⁶

Toutefois, la réparation chirurgicale à ventre ouvert (avec laparotomie maternelle et hystérotomie) est associée à une morbidité maternelle et fœtale lourde. La réparation par fœtoscopie semble donner des résultats similaires mais permet un accouchement par voie vaginale et élimine complètement le risque de déhiscence de la cicatrice, réduisant ainsi les risques maternels et fœtaux lors des grossesses ultérieures.¹⁷

Figure 7



Valvulopathies fœtales

La chirurgie fœtale peut être offerte dans un certain type de malformations cardiaques telles que l'hypoplasie du ventricule gauche ou droit. Il s'agit de dilatation valvulaire in-utéro. Ce genre d'intervention se pratique à travers une aiguille écho-guidée introduite dans le cœur du bébé (Fig. 8A montre une image échographique et Fig. 8B et C des images schématiques de ce type

d'intervention). L'objectif principal du traitement in-utéro n'est pas de corriger la pathologie cardiaque, mais plutôt d'optimiser le résultat ventriculaire et la prise en charge postnatale. Pour le moment, nous ignorons toujours si cette prise en charge de la valvuloplastie aortique chez le fœtus est supérieure à la prise en charge traditionnelle puisqu'il n'y a pas eu d'essai randomisé conduit à ce jour.

Figure 8



PERSPECTIVES

La médecine fœtale a grandement évolué durant ces dernières années par l'amélioration de la performance diagnostique et thérapeutique. Elle implique de plus en plus une prise en charge pluridisciplinaire associant la radiologie pour l'imagerie par résonance magnétique fœtale, la génétique, la pédiatrie spécialisée et l'anesthésie lors des chirurgies fœtales. Etant donné une prévalence réduite des pathologies traitées, une expertise est plus que nécessaire. Par conséquent, une centralisation de ces interventions dans des centres de référence, où cette prise en charge pluridisciplinaire est possible, est souhaitable afin d'offrir à toutes ces familles les soins evidence-based de haute qualité.

Concernant la thérapie fœtale qui a connu énormément d'avancées depuis le début des années 2000, surtout en ce qui concerne la chirurgie fœtale par fœtoscopie, son futur dépendra autant de l'amélioration et du développement de techniques opératoires, que de l'évolution de la néonatalogie.

Il est certain que les thérapies géniques ou de cellules souches occuperont une place prépondérante dans le futur de la thérapie fœtale. Ceci peut facilement se comprendre sachant que le système immunitaire du fœtus est immature et donc le risque de rejet de cellules à ce stade du développement est moindre comparé à celui de l'adulte.

CONCLUSION

En conclusion, la médecine fœtale est une « jeune » spécialité en plein essor qui offre son lot de défis et d'innovations tant au niveau diagnostique que thérapeutique qui stimuleront de nombreuses recherches et exploits futurs. L'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique offre de nouvelles perspectives afin d'affiner encore mieux le dépistage et le diagnostic de certaines anomalies, et donc la sélection de cas éligibles à une thérapie fœtale. L'avenir de cette jeune spécialité est assuré.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordoñez E, Cirigliano V, Dierickx H, Willems PJ, Jani JC. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):61-66.
2. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-314.
3. de Wergifosse S, Bevilacqua E, Mezela I, El Haddad S, Gounongbe C, de Marchin J, Maggi V, Conotte S, Badr DA, Fils JF, Guizani M, Jani JC. Cell-free DNA analysis in maternal blood: comparing genome-wide versus targeted approach as a first-line screening test. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(21):3552-3561.
4. De Luca C, Bevilacqua E, Badr DA, Cannie MM, Sanchez TC, Segers V, Keymolen K, Jani JC. An ACVRL1 gene mutation presenting as vein of Galen malformation at prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2020;182(5):1255-1258.
5. Jacquier E, Ruggiano I, Badr DA, Cannie MM, Carlin A, Jani JC. Prenatal Diagnosis of a Liver Mass by Tru-Cut® Biopsy. *Fetal Diagn Ther.* 2022;49(4):176-179.
6. Badr DA, Bevilacqua E, Carlin A, Gajewska K, Done E, Cos Sanchez T, Olivier C, Jani JC. Antenatal management and neonatal outcomes of monochorionic twin pregnancies in a tertiary teaching hospital: a 10-year review. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(8):1199-1204.
7. Badr DA, Carlin A, Kang X, Cos Sanchez T, Olivier C, Jani JC, Bevilacqua E. Evaluation of the new expert consensus-based definition of selective fetal growth restriction in monochorionic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(12):2338-2344.
8. Navaratnam K, Khairudin D, Chilton R, Sharp A, Attilakos G, Stott D, Relph S, Spencer R, Badr DA, Carlin A, Jani J, Kilby MD, Sebghati M, Khalil A, Alfirevic Z. Foetal loss after chorionic villus sampling and amniocentesis in twin pregnancies: A multicentre retrospective cohort study. *Prenat Diagn.* 2022;42(12):1554-1561.
9. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622.
10. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-469.
11. Rodeck CH, Nicolaides KH, Warsof SL, Fysh WJ, Gamsu HR, Kemp JR. The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopic intravascular transfusions. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(6):769-774.
12. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):550-555.

13. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(2):136-144.
14. Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;58:55-65.
15. Deprest JA, Nicolaides KH, Benachi A, Gratacos E, Ryan G, Persico N, Sago H, Johnson A, Wielgo M, Berg C, Van Calster B, Russo FM; TOTAL Trial for Severe Hypoplasia Investigators. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med.* 2021;385(2):107-118.
16. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL; MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004.
17. Sanz Cortes M, Chmait RH, Lapa DA, Belfort MA, Carreras E, Miller JL, Brawura Biskupski Samaha R, Sepulveda Gonzalez G, Gielchinsky Y, Yamamoto M, Persico N, Santorum M, Otaño L, Nicolaou E, Yinon Y, Faig-Leite F, Brandt R, Whitehead W, Maiz N, Baschat A, Kosinski P, Nieto-Sanjuanero A, Chu J, Kershenovich A, Nicolaides KH. Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):678.e1-678.e11.

CORRESPONDANCE

Jacques C. JANI,
Département de Gynéco-Obstétrique
Centre Hospitalier Universitaire Brugmann
Place A. Van Gehuchten 4 - 1020 Brussels
Tel: +32 2 477 3631 - Fax: + 32 2 477 2932
Email: jackjani@hotmail.com