

SFTS

2021

XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE

24-26 novembre 2021

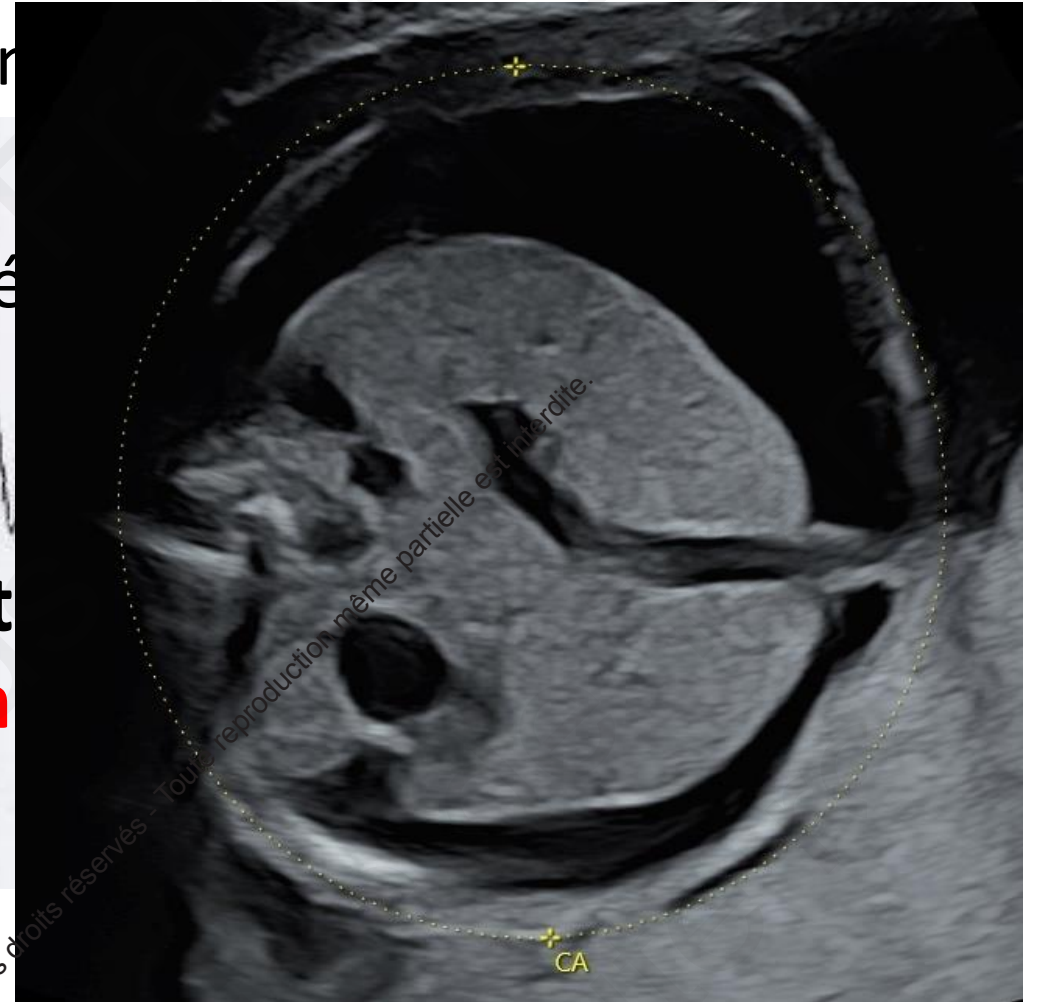
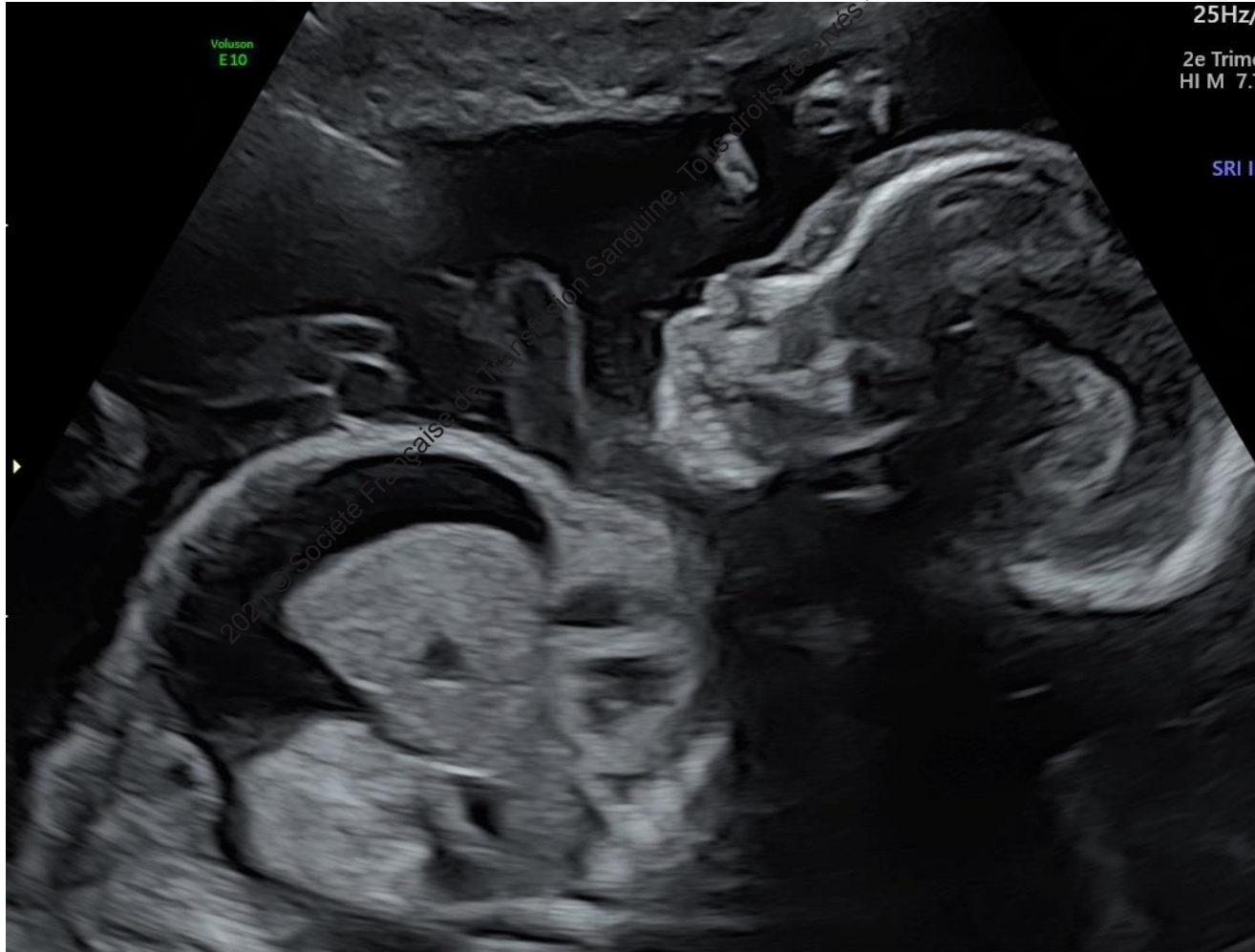
PALAIS DU PHARO

LA TRANSFUSION *IN UTERO*

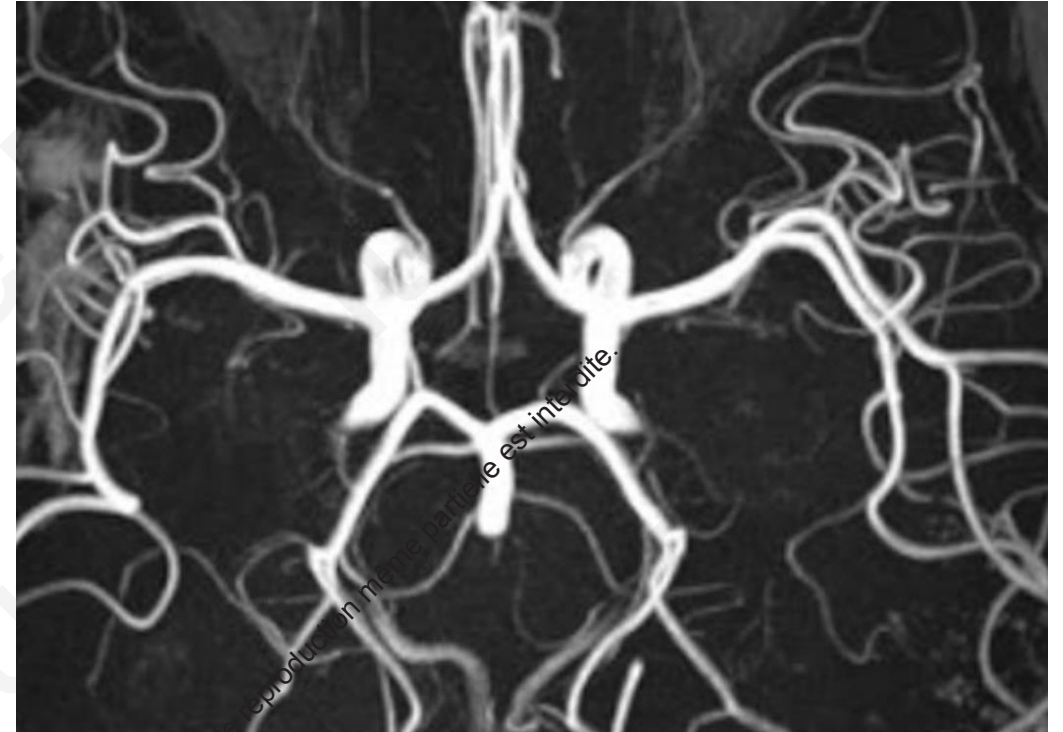
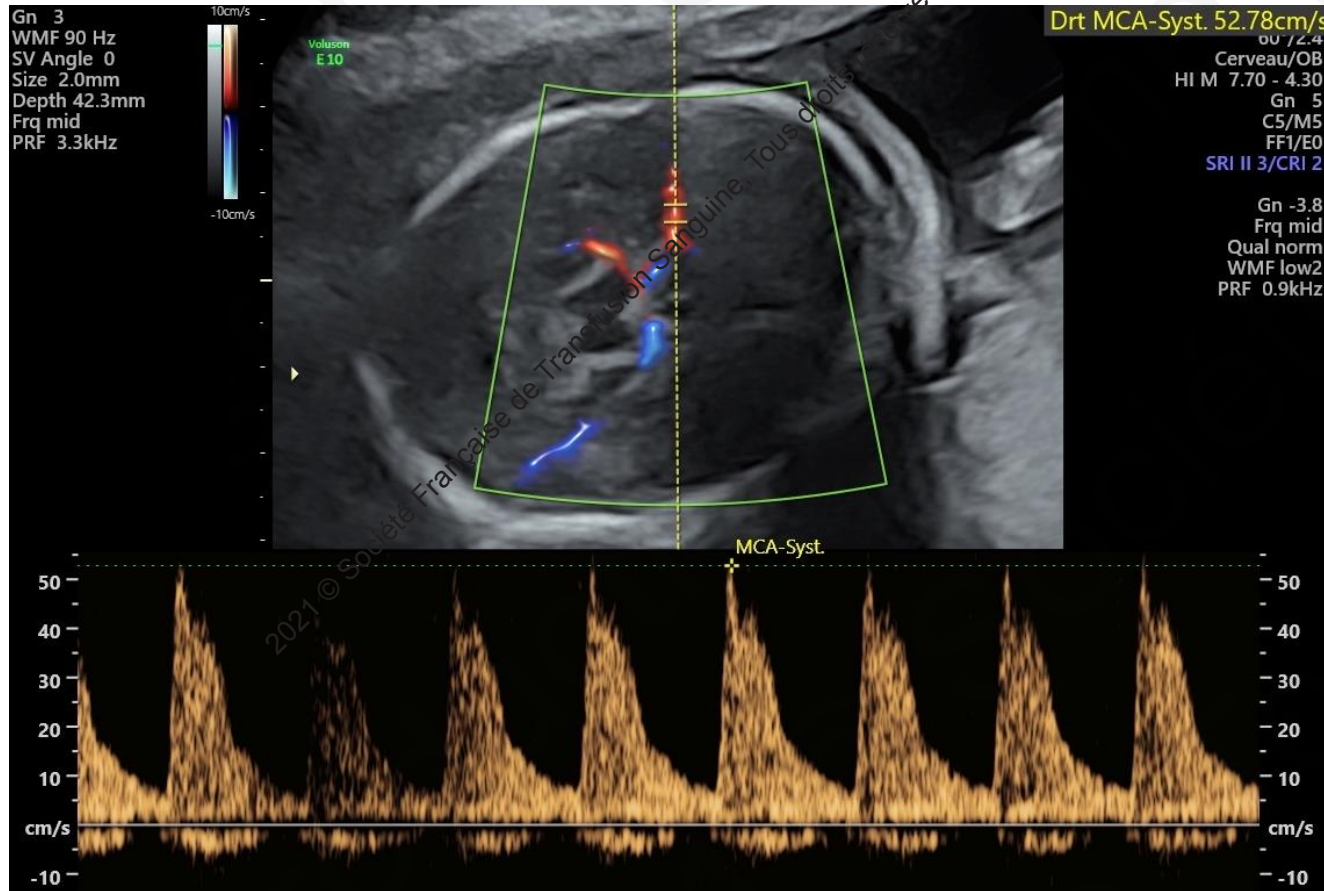
Paul Maurice, Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale,
Service de Médecine Fœtale, Hôpital Trousseau, AP-HP. Sorbonne Université

Circonstances de découverte d'une anémie foetale





Doppler cérébral



Polygone de Willis

Doppler cérébral

□ PSV-ACM augmenté

- Diminution de la viscosité sanguine
- Augmentation du débit cardiaque

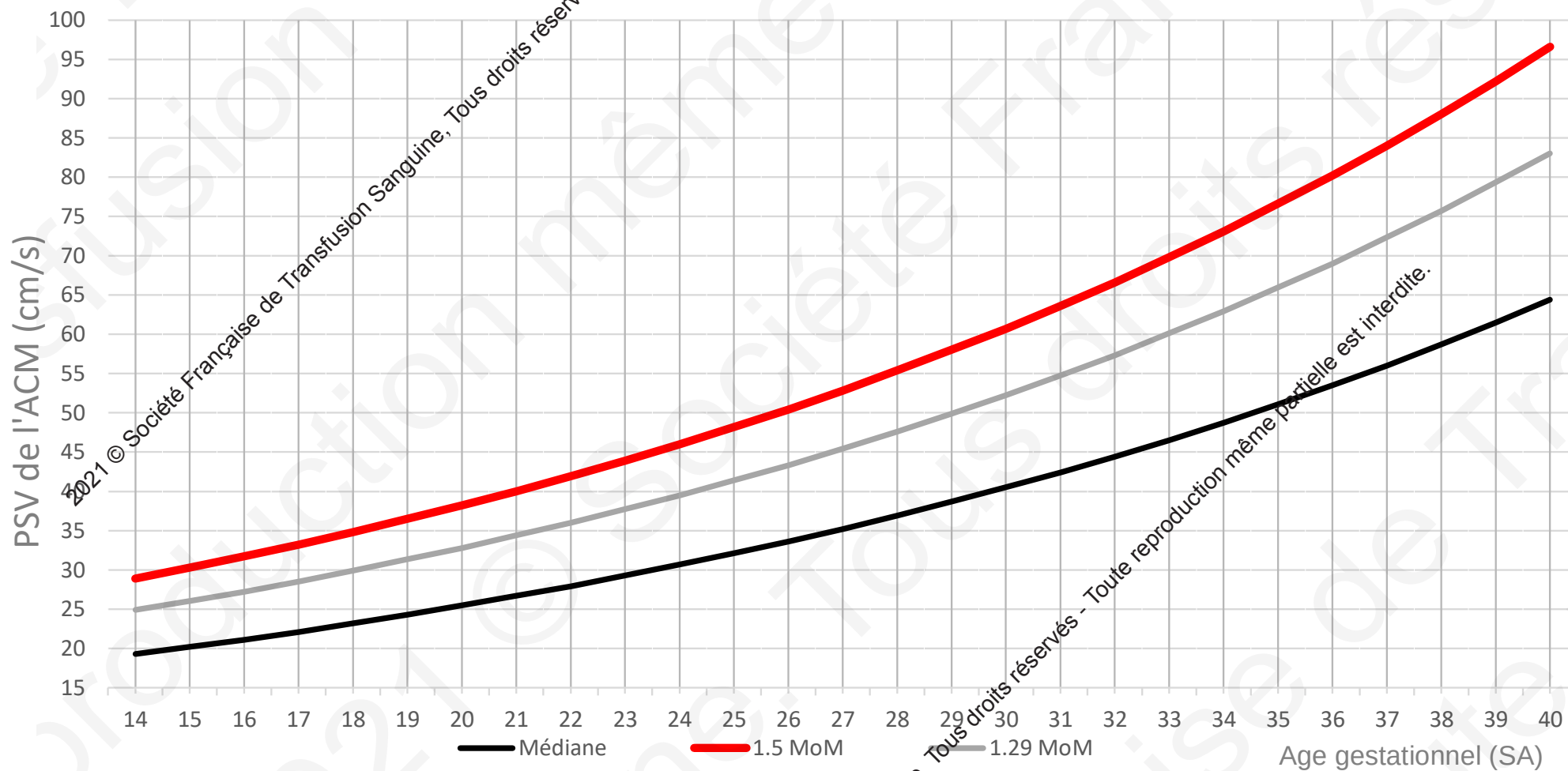
Se	100%
Sp	78%
VPN	100%
VPP	65%
FP	12%



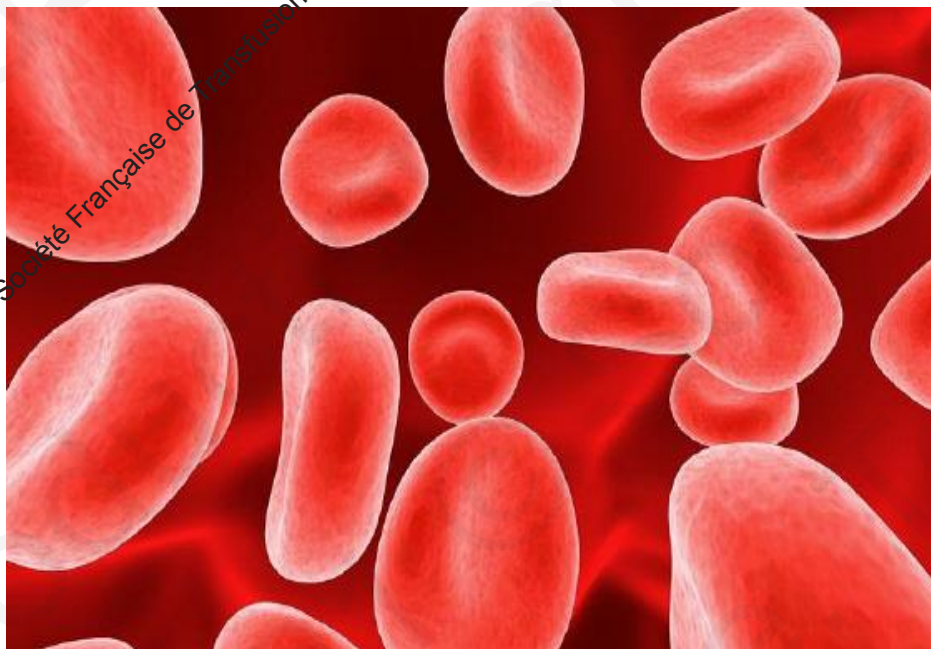
□ Etude Mari 2000

- 111 fœtus, PSV-ACM + PSF
- Anémie sévère $Hb < 0.55 \text{ MoM}$
- Seuil PSV-ACM $> 1.5 \text{ MoM}$

Doppler cérébral



Etiologies



Allo-immunisation

Anti-D

Sévérité : Titre $\geq 1/16$ DP $\geq 1\mu\text{g/mL}$
(250 UCHP)

Mari et al. AJOG 2015

Sévérité : DP ≥ 500 UCHP

Réactivation fréquente
Titre augmente tardivement

Anémie foétale T3

Anti-Kell

Sévérité : titre $\geq 1/16$

Anémie précoce et sévère
(atteinte centrale)

Moise Semin Fetal Neonatal Med 2008

Branchinard et al. Vox sanguinis 2021

Parvovirus B19

- Virus ADN, famille des Parvoviridae, transmission aérienne (mégaérythème épidémique ou 5e maladie)
- Transmission hématogène transplacentaire, risque de fœtopathie 17% - 33%
- Primo-infection avérée : Surveillance écho-Doppler
- Le plus souvent :
 - Découverte fortuite
 - anasarque fœtale à l'échographie
- Anémie par atteinte centrale de l'érythropoïèse :
 - Anémie sévère initialement arégénérative
 - pancytopénie
- Myocardite
- Anasarque par anémie +/- insuffisance cardiaque



Crane et al. JOGC 2014
Ornoy et al. Birth Defect research 2017
Maisonneuve et al. Fetal Diagn Ther 2018

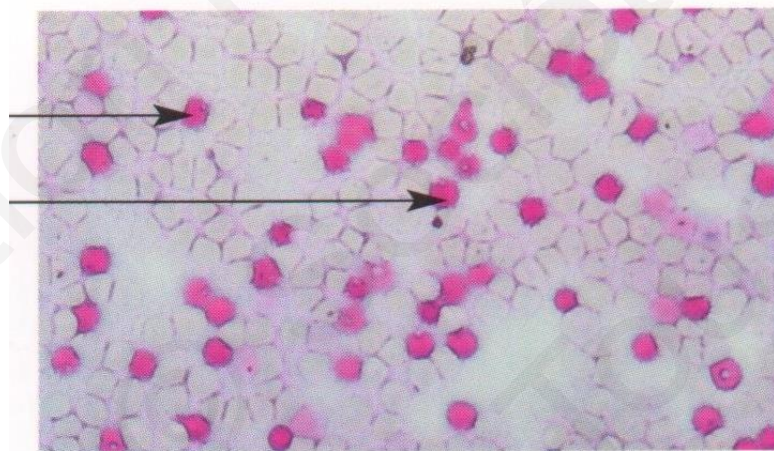
Hémorragie fœto-maternelle

❑ Idiopathique, Traumatisme, (choriocarcinome)

❑ Test de Kleihauer

nombre d'hématies fœtales pour 10000 hématies adultes

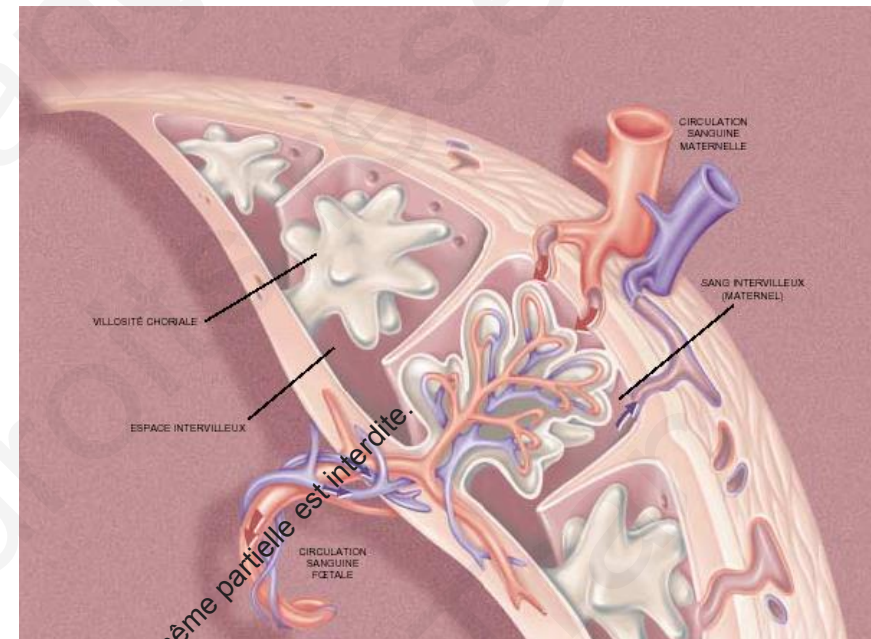
Volume sanguin fœtal (mL) = Résultat / 2



❑ Cytométrie de flux

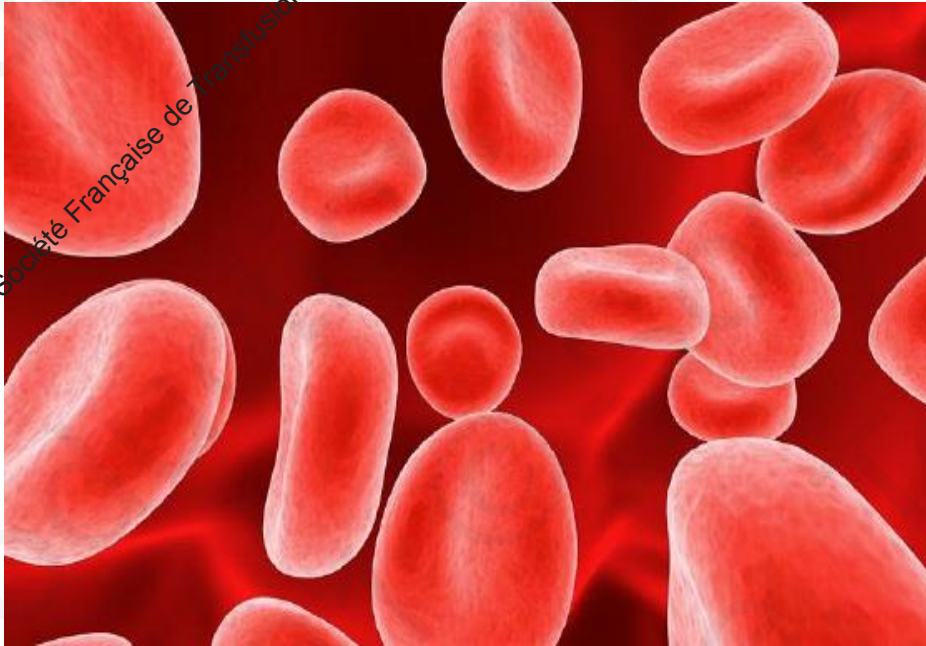
❑ HFM massive : 30% de masse sanguine

❑ Durée et débit non prévisibles



*Sebring et al. Transfusion 1990
Wylie et al. Obstet Gynecol 2010*

Déroulement d'une Transfusion *in utero*



Organisation transfusion *in utero*

- Parfois en urgence
- Bloc opératoire
- Abord veine ombilicale sous AL
- Aiguille 20G, 12-15cm
- Curarisation
- **Bilan initial** : Hemocue[®], NFS, bilirubine, Coombs direct, Gpe Rh, Kleihauer (+/- cytogénétique, mise en réserve d'ADN, PCR PB19, frottis)
- Bilan final : Hemocue[®], NFS, Kleihaueur
- Monitoring échographique de la fréquence cardiaque fœtale
- Echo ACM à J1 (HFM iatrogène)

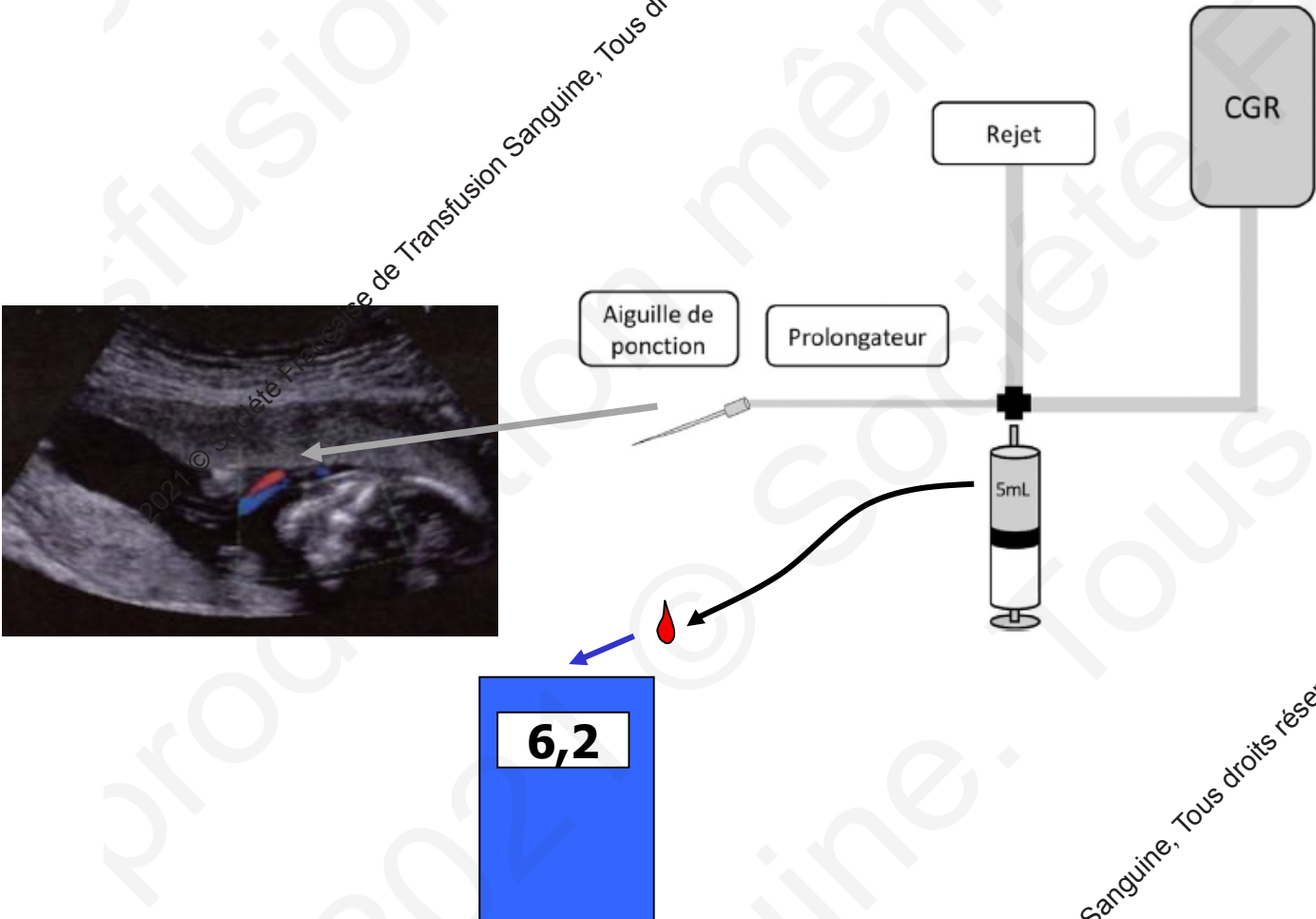




Comment je fais...une transfusion in utero ?

How I do...an intrauterine transfusion

L. Guilbaud ^{a,*,b}, E. Maisonneuve ^{a,b}, P. Maurice ^{a,b}, F. Dhombres ^{a,b,c}, B. Lafon ^{a,b}, A. Mallet ^d,
A. Mailloux ^e, A. Cortey ^{a,b}, J.-M. Jouvannic ^{a,b,c}



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Sélection des CGR



□ Exemple immunisation anti-D

- Anticorps circulants anti-D, fœtus RhD positif
- Groupe ABO et reste du phénotype inconnu

□ Sang

- Irradié (< 24h), déleucocyté, concentré (hématocrite > 70%), CMV non testé
- Éviter la lyse des GR transfusés : O RH:-1
- Adapté à d'éventuels autres Ac maternels
- Éviter nouvelles immunisations : adapté au phénotype maternel (étendu si possible) et compatibilisé
- CGR ≤ 5J

Volume de transfusion

TABLE 1. REFERENCE RANGES FOR FETAL HEMOGLOBIN CONCENTRATIONS AS A FUNCTION OF GESTATIONAL AGE.*

WEEK OF GESTATION	MULTIPLES OF THE MEDIAN				
	1.16	1.00 (MEDIAN)	0.84	0.65	0.55
	grams per deciliter				
18	12.3	10.6	8.9	6.9	5.8
20	12.9	11.1	9.3	7.2	6.1
22	13.4	11.4	9.7	7.5	6.4
24	13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26	14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28	14.8	12.6	10.6	8.2	6.9
30	15.2	12.8	10.8	8.3	7.1
32	15.4	13.1	10.9	8.5	7.2
34	15.6	13.3	11.2	8.6	7.3
36	15.8	13.5	11.3	8.7	7.4
38	16.0	13.6	11.4	8.9	7.5
40		13.8	11.6	9.0	7.6

*The hemoglobin values at 0.65 and 0.55 multiples of the median (cutoff points for mild and moderate anemia, respectively) are also shown. The values at 1.16 and 0.84 multiples of the median correspond to the 95th and 5th percentiles, respectively (the normal range).

- Volume sanguin foetal $\approx 100\text{mL/kg}$
- Volume max : environ 50% du volume sanguin foetal
- Contrôle Hemocue® initial, intermédiaire, final
- Hb cible : 95^e p norme pour le terme
- si Hb initiale < 5g/dL hématoците final ne doit pas être > hématoците initiale $\times 3$

Mari et al. NEJM 2000

Mari et al. AJOG 2015

Guilbaud et al. Gynecol Obstet Fertil Senol 2021

Quand transfuser ?

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Doppler cérébral et prédiction d'anémie fœtale

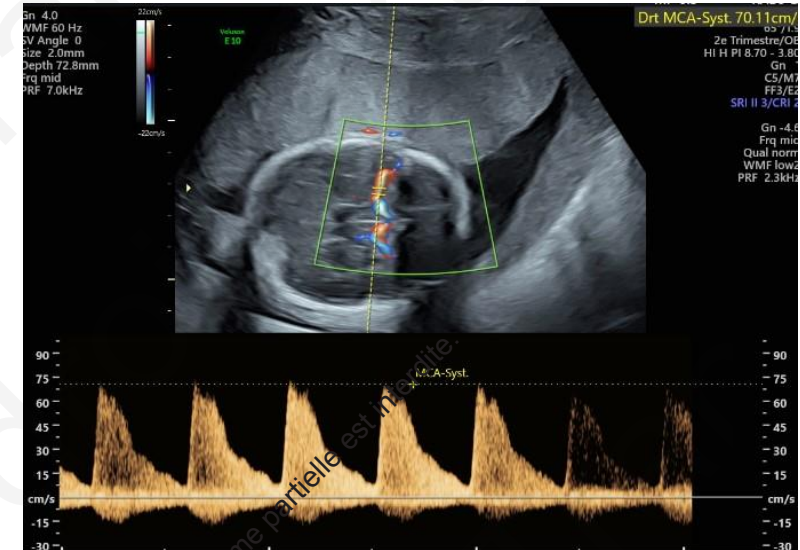
PSV-ACM ≥ 1.55 MoM

Faux positifs = 12% (si isolé)

➔ Contrôle 24h plus tard

□ Importance du timing de la 1^{ère} TIU

- ▣ intervenir au bon moment
- ▣ limiter le nombre de transfusions



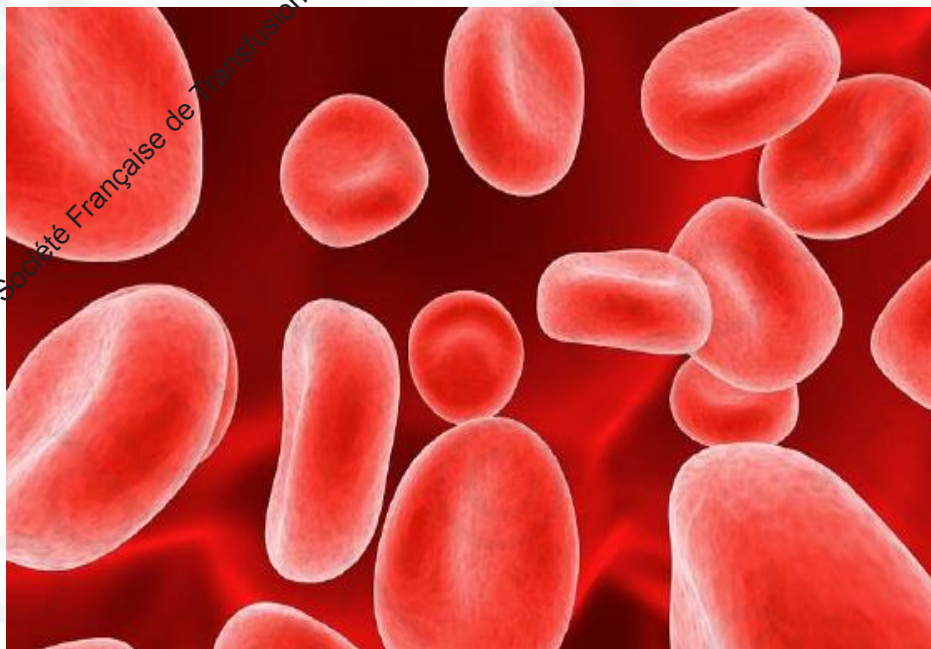
Et après ?

- Timing des transfusions suivantes :
 - ▣ décroissance attendue de l'Hb foétale
 - ▣ PSV-ACM
- Transfusion numéro 2 à 10-15j puis / 3-4 semaines
- Seuil de PSV pour anémie sévère après transfusions 1.73 MoM



Friszer et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2015

Risques



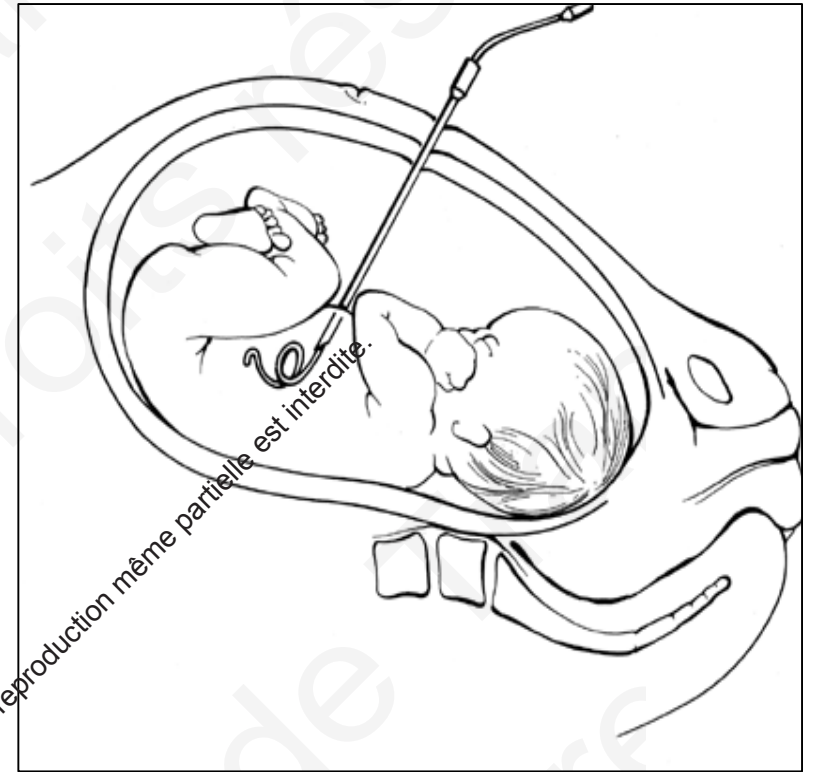
Mort Fœtale *in utero*

- Risque de mort fœtale liée à la sévérité de la maladie (anasarque)
- Risque de mort fœtale liée au geste
 - ▣ Thrombose du cordon (veine, artère)
 - ▣ Hémorragie au point de ponction (thrombopénie associée)
 - ▣ Hémorragie fœto-maternelle
- 1,2 à 3% de mortalité par acte transfusionnel



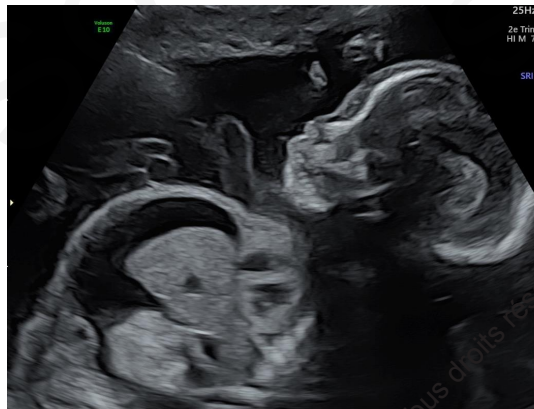
TIU précoce

- TIU avant 20 SA : risque +++
- Taux de survie autour de 80%
- Risque de perte fœtale x 9
- **Transfusion intra-péritonéale**

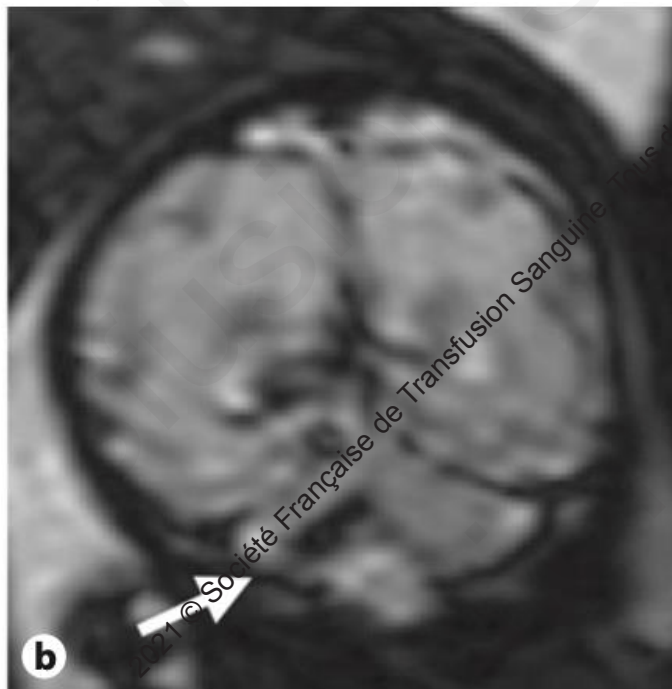


À partir du terme de viabilité

- Corticothérapie (maturation pulmonaire fœtale)
- Procédure en condition de césarienne
(mise en réserve CGR compatibilisés pour la patiente)
- RCF au décours - 2h et à J1
- Foetus en anasarque ?



Devenir neurodéveloppemental



Neuro-imagerie de référence au 3^e trimestre

Maisonneuve et al. Fetal Diagn Ther 2018

TABLE 2

Long-term neurodevelopmental outcome in 291 long-term survivors after intrauterine transfusions

Variable

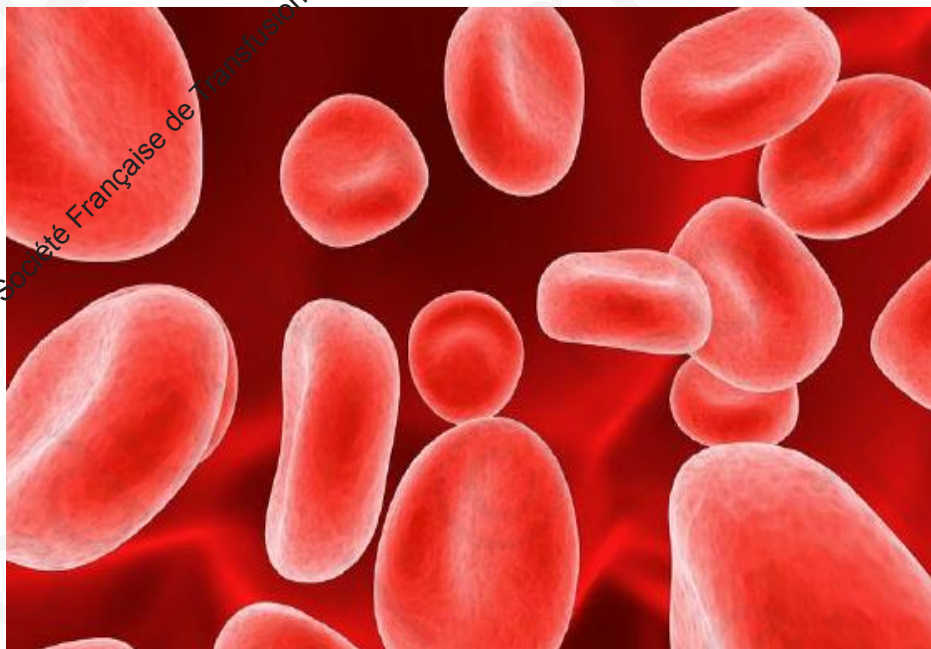
Age at follow-up, y ^a	8.2 (2-17)
Isolated severe development delay, n (%)	5 (1.7)
Isolated cerebral palsy, n (%)	2 (0.7)
Isolated bilateral deafness, n (%)	3 (1.0)
Cerebral palsy and severe developmental delay, n (%)	4 (1.4)
Neurodevelopmental impairment, ^a n (%)	14 (4.8)

^a Neurodevelopmental impairment is defined as at least one of the following: cerebral palsy, severe development delay (< -2 SD), bilateral deafness, or blindness.

Lindenburg. Long-term outcome fetal transfusions. Am J Obstet Gynecol 2012.

Lindenburg et al. AJOG 2012

Anti-public



Anticorps anti-public

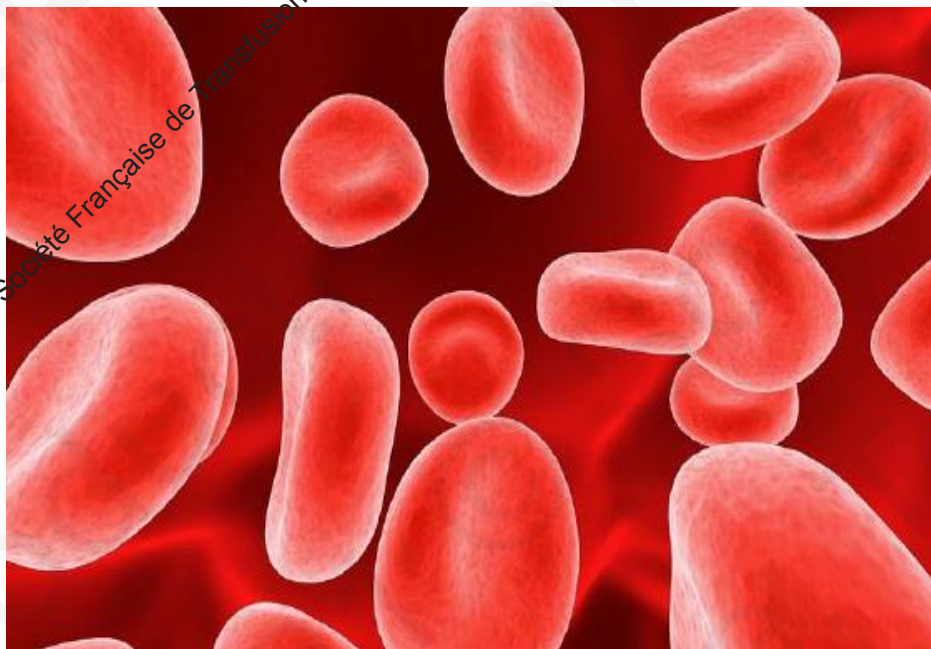
- *anti-RH46, anti-RH17, anti-U, anti-Jra, ...*
- risque de MHFN
- difficultés transfusionnelles :
 - foetus
 - **Mère**
- CNRGS, BNSPR
- Transfusion *in utero* avec sang maternel déplasmatisé



Epargne transfusionnelle maternelle



Immunoglobulines



OBSTETRICS

Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn

Zwiers et al. 2018

Comment > [Am J Obstet Gynecol.](#) 2019 Mar;220(3):288. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.025.

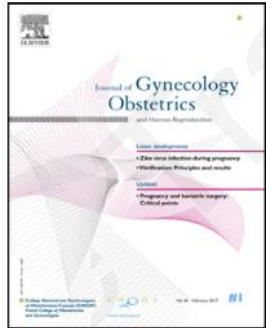
Epub 2018 Oct 24.

Postponing early intrauterine transfusion with intravenous immunoglobulin treatment: the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn

E Maisonneuve¹, C Toly-Ndour², J M Jouannic³

adjusted 4-day between-group difference in favor of the Ig group
(95% IC, -10 to +18; p = 0.564)

- ✓ Début Ig variable
- ✓ Doses Ig variables
- ✓ 8 patientes ont eu plasmaphérèses



Effect of intravenous immunoglobulins to postpone the gestational age of first intrauterine transfusion in very severe red blood cell alloimmunization: A case-control study

Emeline Maisonneuve^{a,b,*}, Anaïs Dugas^a, Stéphanie Friszer^{a,b}, Cécile Toly-Ndour^c, Laura Cariot^a, Ferdinand Dhombres^{a,d}, Anne Cortey^{a,b}, Agnès Mailloux^c, Bruno Carbonne^e, Jean-Marie Jouannic^{a,b,d}



□ 20 cas – 21 témoins

- Postponing first transfusion ≥ 2 weeks compared to previous pregnancy and live birth ≥ 28 WG
2/11 (18%) versus 10/16 (63%), $p = 0.03$
- GA at index pregnancy - GA at previous pregnancy (days)
-2 days [-17 ; +12] versus + 22 days [+11 ; +49], $p = 0.02$
- First IUT < 20 WG
6/21 (29%) vs 2/20 (10%), $p = 0.24$

La transfusion *in utero* en France aujourd'hui



Évolution de l'activité

	2015	2016	2017	2018	2019
Prélèvement à visée diagnostique ou pronostique	-	-	-	-	-
Amniocentèses	11506	9929	9684	9661	9320
Choriocentèses	6550	5810	5331	5070	4809
Cordocentèses	462	386	373	404	427
Autres	158	202	166	130	122
Gestes à visée thérapeutique	-	-	-	-	-
Drainages amniotiques	603	593	516	548	527

Impact de la prophylaxie anti-D sur les indications de transfusion in utero pour allo-immunisation érythrocytaire : analyse temporelle au CNRHP de 1990 à 2020
Thèse L. Cariot, Non encore publié

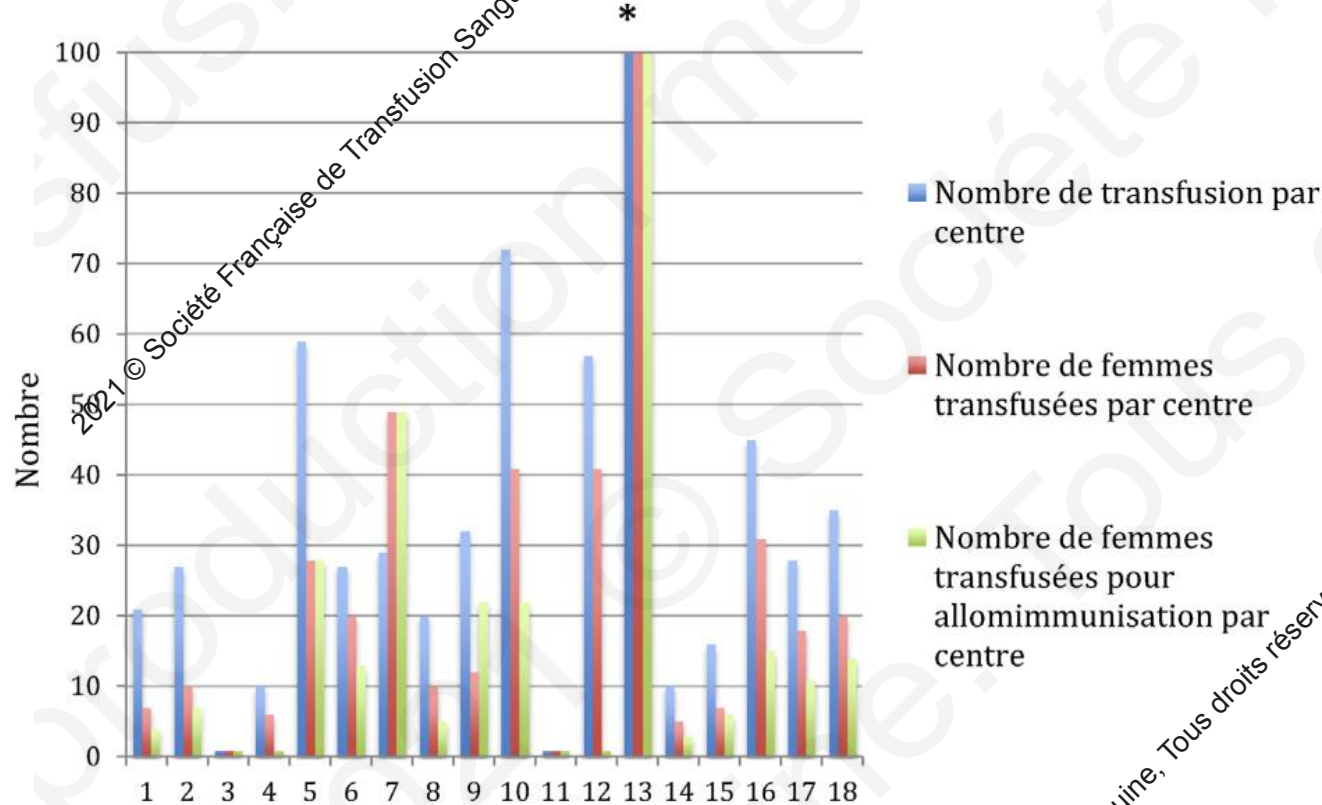
• pour autre motif	46	67	90	80	38
Amnio-infusions ou injections intra-amniotiques	188	153	123	192	123
Autres drainages (pléuraux, urinaires, péritonéaux, autres)	148	124	114	137	164
• ponction d'organe	-	-	-	-	91
• pose de drain	-	-	-	-	73
Exit procédure	11	13	21	10	16
Chirurgie fœtale par fœtoscopie	30	36	7	13	22
Chirurgie fœtale à ciel ouvert	4	3	4	5	5
Réduction embryonnaire	-	-	-	-	144
Interruptions sélectives de grossesse ⁽³⁾	172	211	238	209	176
Autres	21	59	71	53	18

Répartition de l'activité



Transfusions fœtales érythrocytaires : état des lieux sur 4 ans en France (2011-2014)

A. Girault, S. Friszer, E. Maisonneuve, L. Guilbaud, A. Cortey, J.-M. Jouannic



5 centres (sur 49) font 68% de l'activité nationale

Conclusion

- Parfois Urgence
- Survie foetale en cause – Procédure à risque
- Equipe entraînée
- Expertise clinico-biologique
- S'intègre dans un parcours global de soins périnatal



Contacts/informations



- ✕ Site internet : cnrhp.fr
- ✕ Sage-femme coordinateur CNRHP clinique : bertrand.lafon@aphp.fr