

# Diagnostic, traitement et pronostic des anémies fœtales

 [gynecologie-pratique.com/journal/article/0014355-diagnostic-traitement-et-pronostic-des-anemies-foetales](http://gynecologie-pratique.com/journal/article/0014355-diagnostic-traitement-et-pronostic-des-anemies-foetales)

## Anémie fœtale allo-immune

L'allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle est une pathologie rare de la grossesse. Une à 2 femmes sur 1 000 sont immunisées. Malgré la prévention instaurée depuis plus de 30 ans, l'immunisation la plus fréquente reste celle dirigée contre l'antigène Rh D (RH1) avec 6 cas pour 1 000 naissances vivantes aux États-Unis et environ 750 cas par an en France (88 % des immunisations)<sup>(1,2)</sup>. Les autres allo-immunisations anti-érythrocytaires les plus fréquentes sont les anti-Rh c, anti-Rh E et anti-Kell.

L'allo-immunisation est la première cause d'anémie fœtale. Les conséquences anténatales sont extrêmement variables en fonction du type d'anticorps, de sa quantité et de son affinité pour l'antigène correspondant allant de l'absence de retentissement à l'anasarque et la mort *in utero*.

## Mécanismes physiopathologiques

L'allo-immunisation fœto-maternelle est liée à la production, chez la mère, d'anticorps (Ac) dirigés contre un antigène (Ag) de groupe sanguin dont elle est dépourvue (réponse immunitaire primaire). L'immunisation est le plus souvent secondaire à une hémorragie fœto-maternelle, plus rarement à une transfusion ou chez les toxicomanes par échange de seringues.

L'hémorragie fœto-maternelle peut survenir lors de facteurs favorisants (avortement spontané, interruption volontaire de grossesse, traumatisme, geste invasif de diagnostic prénatal, accouchement, etc.) ou être spontanée. Lors d'une nouvelle exposition à l'Ag, habituellement lors d'une grossesse ultérieure, une réponse immunitaire secondaire se met en place avec synthèse rapide d'Ac. Les Ac de type IgG passent la barrière placentaire et se fixent sur les hématies fœtales si elles possèdent l'Ag correspondant et sont donc responsables d'une anémie hémolytique fœtale d'installation progressive. Les conséquences fœtales sont d'autant plus importantes que le taux d'Ac est élevé et que leur affinité pour l'Ag est importante. La spécificité des Ac est, elle aussi, primordiale. Certains anticorps n'ont aucune incidence fœtale alors que d'autres vont être à l'origine d'une anémie fœtale sévère. Le risque est nul pour les auto-Ac, les Ac anti-Lewis et anti-P1 par exemple. Le risque est limité à un ictère néonatal pour les Ac anti-E, anti-CW.

Une atteinte fœtale est possible pour les anti-RhD, anti-c et anti-Kell, etc. L'hémolyse est compensée au début par une augmentation de l'érythropoïèse médullaire et extramédullaire (foie et rate) responsable d'une hépatosplénomégalie. L'hépatosplénomégalie induit une hypertension portale et une obstruction veineuse ombilicale avec retentissement sur le placenta et diminution de la capacité de synthèse hépatique. Ceci entraîne une hypoprotéïnémie et une hypoalbuminémie qui contribuent à l'apparition de l'oedème et de l'ascite. La diminution du contenu en oxygène du fait de l'anémie est à l'origine de mécanismes compensatoires hémodynamiques (augmentation du débit cardiaque fœtal, redistribution du flux sanguin vers le cœur et le cerveau) dont le but est de maintenir l'apport en oxygène au niveau myocardique et cérébral.

Une insuffisance cardiaque peut survenir si l'anémie se majore, et concourir à la survenue d'une anasarque. L'anémie d'évolution progressive est bien tolérée surtout pendant la première partie de la grossesse. Si l'anémie est sévère, les mécanismes compensatoires sont dépassés avec apparition d'une anasarque fonctionnelle puis lésionnelle irréversible. Dans l'allo-immunisation anti-Kell, le mécanisme des conséquences fœtales est plus complexe. L'hémolyse fœtale est aggravée par une inhibition directe de l'érythropoïèse par les anticorps anti-Kell<sup>(3)</sup>. À la naissance, les Ac maternels persistent dans la circulation du nouveau-né plusieurs semaines. Le risque d'anémie persiste. L'hémolyse est responsable d'une libération de bilirubine à l'origine d'un ictère néonatal aux conséquences parfois graves (ictère nucléaire).

## Diagnostic de l'anémie fœtale

La découverte d'une anémie fœtale peut survenir dans deux principales circonstances : lors de la surveillance d'une situation à risque (patiente immunisée) ou par découverte fortuite d'une ascite ou d'une anasarque fœtale en échographie.

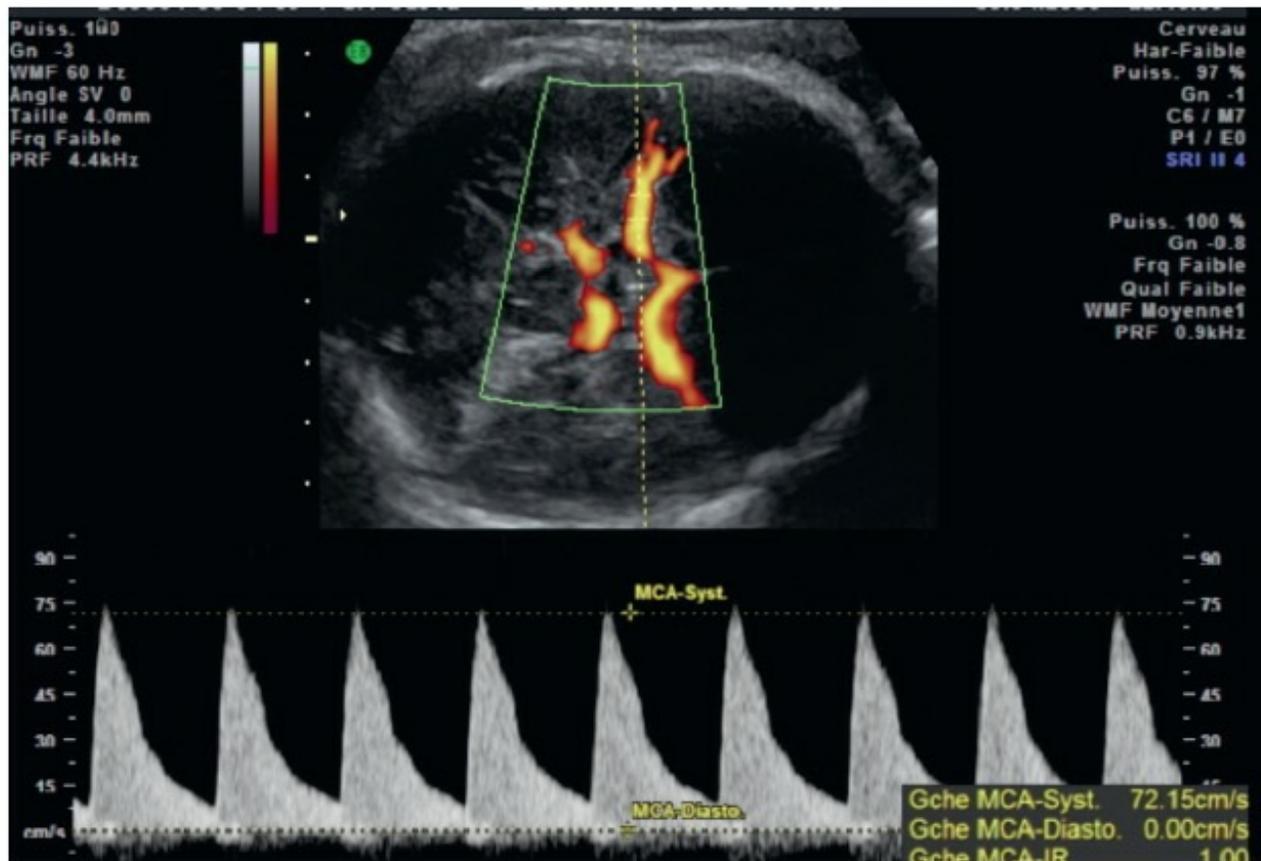
### Surveillance d'une patiente immunisée

Le but de la surveillance est de repérer les fœtus présentant une anémie sévère nécessitant une prise en charge anténatale ou une extraction avant la survenue d'une complication. Les antécédents maternels sont importants. L'atteinte fœtale est, à chaque grossesse, généralement plus précoce et plus sévère.

#### Surveillance échographique

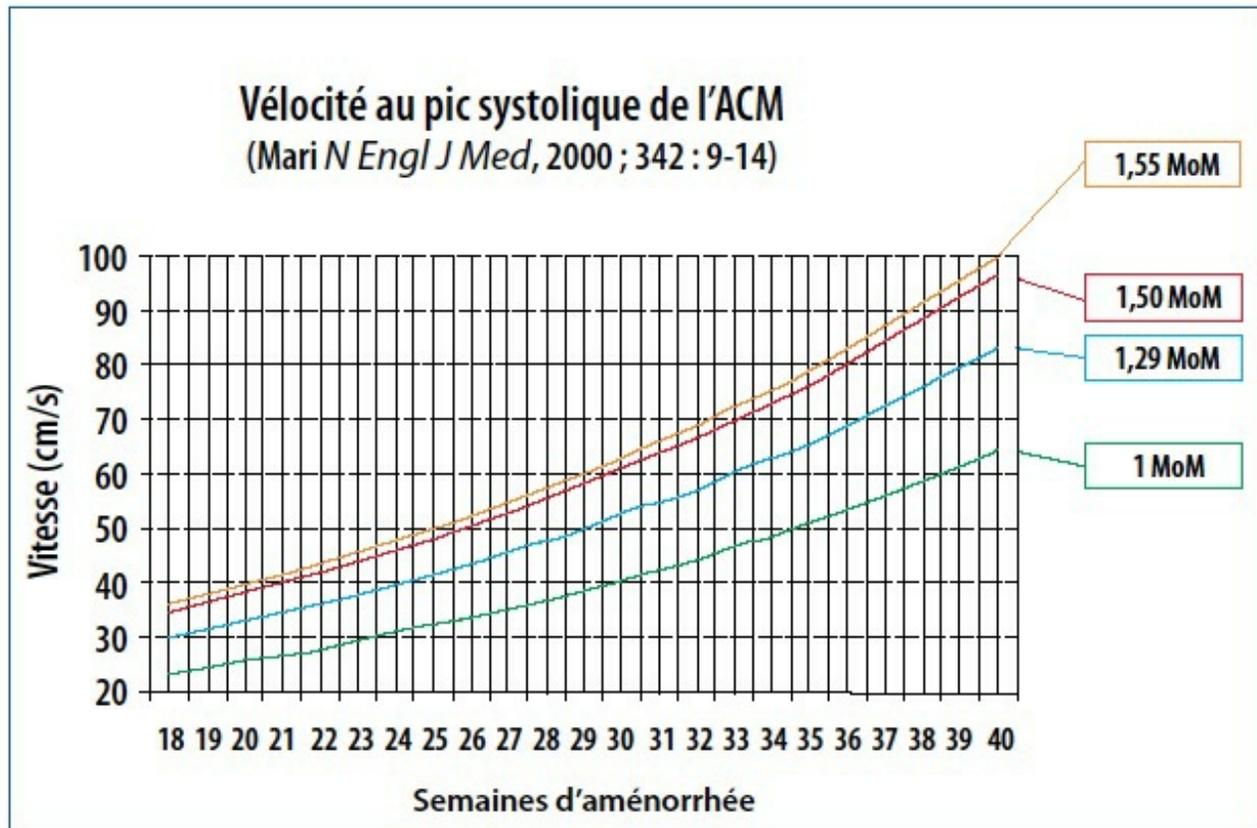
La surveillance échographique doit s'attacher à dépister une anémie fœtale avant l'apparition d'une anasarque, témoin d'une anémie fœtale sévère. Cette surveillance repose sur la recherche de signes de préanasarque (anses intestinales bien visibles témoin d'une ascite débutante, épanchement péricardique, œdème sous-cutané, augmentation du diamètre de la veine ombilicale, excès de liquide amniotique), mais surtout sur la mesure du pic systolique de vélocité (PSV) au niveau de l'artère cérébrale moyenne (ACM) par Doppler. L'augmentation de la vitesse en cas d'anémie est secondaire à la diminution de la viscosité sanguine et à l'augmentation du débit cardiaque.

Cette mesure est facile sous réserve de conditions de mesure strictes : coupe transversale du pôle céphalique, repérage du polygone de Willis à l'aide du Doppler couleur, tir Doppler sur l'artère cérébrale moyenne au niveau du tiers proximal (proche de l'origine) avec un angle  $< 20^\circ$  par rapport au vaisseau (figure 1)<sup>(4)</sup>.



## Figure 1. Mesure du pic systolique au niveau de l'artère cérébrale moyenne.

Le correcteur d'angle peut être utilisé en cas de difficulté<sup>(5)</sup>. La vitesse est plus faible à la partie distale du vaisseau. La mesure peut être réalisée au niveau de l'ACM proximale (antérieure, sous la sonde) ou distale avec la même performance. Elle doit être réalisée en l'absence de mouvements actifs du fœtus et en évitant toute pression sur la tête du fœtus. Toute augmentation de fréquence du rythme cardiaque fœtal secondaire au mouvement augmente la vitesse, surtout au troisième trimestre<sup>(6)</sup>. La mesure du PSV est variable en fonction de l'âge gestationnel et est exprimée en MoM (multiple de la médiane). La valeur en MoM est obtenue en divisant la valeur de la mesure du PSV par la médiane pour l'âge gestationnel. La médiane est connue à partir de 18 SA<sup>(4)</sup>(figure 2). La mesure en MoM peut aussi être obtenue sur le site « perinatology.com », rubrique « calculator ».



## Figure 2. Courbe des médianes de la vélocité au pic systolique de l'artère cérébrale moyenne.

Sous couvert du respect des conditions de mesure, le pic systolique au niveau de l'ACM est corrélé au taux d'hémoglobine. Dans l'étude initiale de Mari, la mesure du PSV permet le diagnostic d'anémie modérée à sévère avec une sensibilité de 100 % au seuil de 1,5 MoM pour 12 % de faux positifs<sup>(4)</sup>. Une anémie est considérée comme sévère quand la mesure du PSV est supérieure à 1,55 MoM.

Après 35 SA, le taux de FP semble plus élevé<sup>(7)</sup>. Une étude randomisée, comparant le diagnostic d'anémie par la réalisation de l'indice optique sur liquide amniotique (gold standard avant l'étude de Mari) à la mesure du PSV, a démontré la supériorité de l'échographie avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 82 %. Cette technique permet de réduire le nombre de gestes invasifs de 50 %<sup>(8)</sup>. Dans notre expérience, le recours à la mesure du PSV a permis une meilleure surveillance avec diminution du nombre d'anasarques fœtaux et un âge gestationnel plus tardif à la première transfusion *in utero*<sup>(9)</sup>. En cas d'allo-immunisation, la mesure régulière en cours de grossesse (toutes les une à deux semaines si le taux d'AC est élevé, en fonction de l'âge gestationnel et de la dernière mesure) et le report de cette mesure sur une courbe en fonction de l'âge gestationnel permettent de suivre l'évolution de l'anémie

foetale et d'adapter la prise en charge.

La mesure mais aussi la pente d'augmentation de la mesure du PSV sont importantes dans l'évaluation de l'anémie et la programmation de la prise en charge invasive. La surveillance échographique débutera dès que le test de Coombs sera à 1/32 ou le dosage pondéral à 0,7 µg/l ou dès 18 SA en cas d'antécédent de perte périnatale, de transfusion *in utero* ou postnatale<sup>(2)</sup>. L'échographie permet aussi de vérifier la vitalité fœtale.

La diminution des mouvements actifs foetaux peut être un signe d'appel d'aggravation de l'anémie. D'autres signes échographiques peuvent évoquer une anémie fœtale sévère. Ils doivent être recherchés avec attention. Il s'agit d'une cardiomégalie, d'une hépatosplénomégalie, d'un œdème sous-cutané, d'épanchement des séreuses (ascite, épanchement péricardique ou pleural), d'un placenta épais, échogène et homogène, d'un excès de liquide amniotique et/ou d'un œdème du cordon. L'anasarque fœto-placentaire est définie par l'association de deux signes fœtaux ou d'un signe fœtal et d'un signe annexiel. Elle témoigne d'une anémie sévère dont la prise en charge doit être immédiate.

### *Bilirubinémie*

Avant 2000 et l'étude de Mari, la surveillance des grossesses à risque d'anémie fœtale par allo-immunisation antiérythrocytaire était principalement basée sur la mesure de la bilirubinémie par mesure de l'indice optique à 450 nm. Cette mesure était confrontée au diagramme de Liley modifié secondairement par Queenan afin de juger du risque probable d'anémie fœtale et de décider d'une prise en charge invasive<sup>(10)</sup>. En plus du risque lié à l'amniocentèse, chaque geste entraînait une activation de l'immunisation. Cette technique a progressivement été abandonnée au profit de la surveillance échographique exclusive.

### *Monitoring*

L'incidence des anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) est corrélée au degré d'anémie. Toutes les anomalies peuvent être observées. La tachycardie est fréquente. En cas d'anémie sévère, le RCF peut être sinusoïdal. Une transfusion *in utero* ou une extraction foetale doivent être réalisées en urgence en fonction de l'âge gestationnel dans ces situations. Les systèmes d'analyse informatisée du RCF ne permettent pas l'analyse du RCF sinusoïdal et ne doivent pas être utilisés dans cette indication.

### *Cordocentèse*

Seule la ponction de sang foetal permet avec certitude le diagnostic d'anémie fœtale. Elle ne doit être réalisée que dans le cadre du bilan préthérapeutique avec un culot globulaire disponible pour une transfusion dans le même temps. Elle est programmée si la mesure du PSV-ACM est supérieure à 1,5-1,55 MoM.

## **Découverte d'une ascite ou d'une anasarque**

Dans le cadre du bilan étiologique d'une ascite ou d'une anasarque fœto-placentaire, une mesure du PSV-ACM doit être réalisée. Une valeur élevée signe l'anémie fœtale. Dans le cadre du bilan étiologique, une RAI sera demandée en urgence (bilan à réaliser en cas d'anasarque, détaillé plus loin). L'attente du résultat ne doit pas retarder la prise en charge fœtale.

## **Pronostic**

Dans les anémies par allo-immunisation fœto-maternelle, le taux de naissances vivantes varie de 86 à 91,7 % avec une mortalité périnatale de 7,5 %<sup>(2,11-13)</sup>. En l'absence de prise en charge, l'anémie sévère peut se compliquer d'une anasarque foetale et d'une mort *in utero*. Ces complications sont fonction du degré d'anémie et peuvent survenir quel que soit l'âge gestationnel. L'anasarque témoigne d'une anémie foetale sévère (< 5 g/dl ou diminution de plus de 7 g par rapport à la norme de l'âge gestationnel). Il s'agit d'une urgence thérapeutique. Une réduction de

la survie de 11 % est observée en cas d'anasarque avec un taux de 80 %<sup>(2,11,14)</sup>.

L'anasarque disparaît après une à deux transfusions dans 65 % des cas, cependant l'ascite peut persister plus longtemps. Le pronostic neurologique est favorable dans plus de 94 % des cas<sup>(2)</sup>. Cependant, les fœtus ayant été pris en charge par transfusion (quelle que soit l'étiologie de l'anémie) seraient plus à risque de lésion cérébrale<sup>(15,16)</sup>. Plusieurs cas de lésions de porencéphalie de diagnostic anténatal sont rapportés dans la littérature lors d'allo-immunisation anti-Kell et anti-RhD<sup>(17)</sup>.

La gravité de l'anémie (et l'hypoxie secondaire), la présence d'une anasarque, le délai de prise en charge, les difficultés techniques du geste, les changements hémodynamiques lors des transfusions sont autant de causes pouvant être responsables de ces complications. Certains enfants présentent un retard psychomoteur en lien avec une naissance prématurée et la réalisation d'une césarienne en urgence<sup>(18)</sup>. Ces données ont été confirmées par Lindenburg et coll. qui ont suivi 291 enfants avec un âge médian de 8,2 ans<sup>(19)</sup>. Six cas (2,1 %) d'infirmité motrice cérébrale, 9 cas de retard mental sévère (3,1 %) et 3 cas (1 %) de surdité bilatérale (par toxicité de la bilirubine ?) ont été recensés. Au total, le taux de survenue d'une complication neurologique était de 4,8 %.

### **Prise en charge thérapeutique d'un fœtus présentant une anémie sévère**

En fonction de l'âge gestationnel, deux conduites à tenir sont possibles : transfusion in utero ou extraction foetale. Une corticothérapie anténatale sera prescrite en fonction du contexte. De même, la patiente devra être transférée dans une maternité de niveau de soins adaptés (structure permettant la réalisation des gestes in utero et la prise en charge néonatale). À la naissance, il conviendra de réaliser un clampage tardif du cordon d'au moins 30 secondes.

### **Traitement transfusionnel des formes graves**

La correction de l'anémie foetale par une transfusion permet la poursuite de la grossesse jusqu'à un âge gestationnel le plus tardif possible afin de réduire les risques de mort *in utero* et ceux liés à la prématurité. Une transfusion est indiquée pour une mesure du PSV > 1,5 MoM (ou > 1,55 MoM en fonction des équipes) ou en présence d'une anasarque.

Ces transfusions se font avec des culots globulaires le plus souvent O rhésus négatif, présentant une compatibilité étendue par rapport au sang de la mère, CMV négatif, déleucocytés, irradiés et le plus frais possible (inférieur à 72 h dans l'idéal). L'hématocrite de la poche devrait être de 75 %- 85 % pour éviter une surcharge volumique.

#### *Techniques*

- Transfusion intrapéritonéale

La transfusion intrapéritonéale, introduite par Liley en 1967 a été la première technique proposée pour la prise en charge de l'anémie foetale<sup>(20)</sup>. Ce geste est réalisé sous échoguidage. Du sang (quelques ml) est injecté dans la cavité abdominale, le geste est d'autant plus facile qu'il existe une ascite. L'efficacité de cette transfusion repose sur la réabsorption par le péritoine du volume sanguin transfusé, redistribué ensuite dans la circulation foetale. Son efficacité est retardée par rapport à celle d'une transfusion vasculaire. L'avantage de ce geste est sa facilité de réalisation, permettant des transfusions précoces à un âge gestationnel où le cordon n'est pas accessible. Il comporte néanmoins de nombreux inconvénients. Il ne permet pas d'évaluation directe de l'hémoglobine foetale initiale ni de transfusion de gros volumes sanguins. De plus, son efficacité est diminuée en cas d'ascite. Actuellement, sa seule indication est l'anémie foetale sévère à un âge gestationnel précoce dans l'attente de la possibilité de réalisation d'une transfusion intravasculaire. Certaines équipes réalisent systématiquement une transfusion intrapéritonéale en complément de la transfusion intravasculaire pour augmenter l'intervalle entre deux transfusions<sup>(2)</sup>.

- Transfusion intravasculaire

Les transfusions intravasculaires sont le traitement de choix en cas d'anémie fœtale sévère. Elles sont techniquement réalisables à partir de 18 SA. Cependant, pour les âges gestationnels les plus précoces, le geste est difficile du fait de la taille de la veine ombilicale<sup>(21)</sup>.

- Transfusion *in utero*

La transfusion intraveineuse directe est la technique la plus fréquemment réalisée pour le traitement de l'anémie fœtale. Le geste échoguidé s'effectue à l'aide d'une aiguille 20 G le plus souvent. La ponction est préférentiellement située au pied du cordon dans la veine ombilicale (figure 3). Certaines équipes ponctionnent plutôt la veine ombilicale dans sa portion intrahépatique<sup>(2)</sup>. Ce site s'accompagnerait d'une réduction de la fréquence des bradycardies secondaires à la ponction d'une artère ombilicale. De plus, en cas de saignement du vaisseau ponctionné, le sang serait réabsorbé par le péritoine.



**Figure 3. Insertion de l'aiguille de 20 G au niveau du pied du cordon.**

Le geste débute par une ponction de sang fœtal pour une mesure instantanée de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Une curarisation fœtale est souvent réalisée (vecuronium à 0,1 mg/kg du poids fœtal estimé). Le volume de sang à transfuser peut être calculé selon plusieurs formules qui tiennent compte le plus souvent du poids fœtal estimé, de l'hématocrite ou de l'hémoglobine fœtale initiale et de l'objectif attendu en fin de transfusion.

L'objectif est un hématocrite entre 40 et 50 % ou un taux d'hémoglobine à 14-16 g/dl <sup>(2)</sup>. Les avantages de cette technique sont de permettre la réalisation d'une numération formule sanguine et d'avoir une efficacité immédiate. Son principal inconvénient, en dehors des complications liées à la ponction de sang fœtal (bradycardie, hémorragie au point de ponction, rupture prématurée des membranes, etc.), est d'entraîner une possible surcharge volumique, dangereuse en particulier dans les situations d'anasarque.

Certaines équipes proposent une transfusion en deux temps en cas d'anasarque et/ou d'anémie sévère (hématocrite < 15 %) avec un premier geste permettant de remonter l'hématocrite à 25 % suivi d'un second geste

24 à 48 h plus tard pour atteindre un hématokrite de 50 %<sup>(22)</sup>. Dans les situations d'anasarque, l'exsanguino-transfusion pourrait être une alternative intéressante pour limiter la surcharge volémique.

### *Exsanguino-transfusion in utero*

L'exsanguino-transfusion consiste à assurer un échange transfusionnel par l'alternance de retraits de petits volumes sanguins fœtaux et de transfusion (5 à 10 ml à la fois). Le geste est arrêté lorsque les conditions techniques ne sont plus satisfaisantes ou lorsque l'hémoglobine foetale est remontée entre 14 et 16 g/dl. Cette technique a l'avantage de permettre une transfusion sans surcharge volumique<sup>(12,13,23)</sup>. D'autres avantages théoriques sont possibles : épuration des Ac maternels de la circulation fœtale et prépondérance dans la circulation fœtale en fin de geste du sang compatible avec celui de la mère, d'où une augmentation de l'efficacité de la transfusion permettant une réduction du nombre de transfusions nécessaires chez un même fœtus.

Cependant, la plupart des équipes réalisent plutôt des transfusions simples en raison de la difficulté technique des EXTIU (geste souvent plus long). Par ailleurs, Guilbad et coll. ont montré que le recours à une EXTIU ne permettait ni une diminution de la consommation d'hémoglobine quotidienne, ni un allongement du délai entre 2 gestes et ne modifiait pas le taux de survie (Guilbaud et coll., EJOG, in revision).

La surveillance fœtale au décours des transfusions ou exsanguino-transfusions est systématique par monitoring du rythme cardiaque pendant 2 heures si une prise en charge foetale est envisagée en cas d'anomalie ou par contrôle échographique de la vitalité fœtale lorsque le terme est trop précoce.

### *Délai entre deux transfusions*

En fonction de l'âge gestationnel de la première transfusion, il est parfois nécessaire de répéter les transfusions pendant la grossesse, en utilisant parfois successivement les différentes techniques, jusqu'à un âge gestationnel suffisant pour permettre une prise en charge néonatale. La seconde transfusion est réalisée par certaines équipes systématiquement 14 jours plus tard, ou est décidée en fonction d'un calcul théorique de consommation et adaptée selon la surveillance échographique et la mesure du PSV-ACM<sup>(2)</sup>.

La pertinence de la mesure du PSV dans la surveillance des fœtus ayant bénéficié d'une transfusion est controversée dans la littérature. Pour Mari, le seuil de 1,5 MoM peut être utilisé même après deux transfusions<sup>(24)</sup>. Pour Detti, le seuil est modifié après une première transfusion (1,32 MoM pour l'anémie modérée et 1,69 MoM pour l'anémie sévère) et ces résultats sont confirmés par Friszer et coll., avec un seuil retenu à 1,73 MoM<sup>(25,26)</sup>.

En cas de réalisation d'une seconde transfusion, il est ensuite possible de calculer la consommation exacte du fœtus entre les deux premières transfusions et d'adapter la surveillance en vue de la troisième transfusion. Plusieurs formules ont été proposées (0,3 g/dl/j quel que soit le nombre de TIU, 0,4 g/dl/j entre TIU 1 et TIU 2 puis 0,3 g/dl/j entre TIU 2-3 puis 0,2 g/dl/j)<sup>(2,26,27)</sup>.

Aucune formule n'est supérieure aux autres (Ghesquière et coll., in submission). Il semble toutefois préférable d'utiliser la mesure du PSV pour réaliser la seconde TIU, puis la consommation d'hémoglobine journalière en prenant une baisse de 0,3 g/dl/j (Ghesquière et coll., in submission). En raison des complications liées aux gestes et des faibles complications de la prématurité à cet âge gestationnel, la plupart des équipes arrêtent les transfusions après 32 SA-34 SA<sup>(28)</sup>. Certaines équipes transfusent jusqu'à 35 SA pour permettre une naissance après 37 SA.

### *Complications liées au geste*

La série rétrospective de Van Kamp portant sur 740 transfusions intravasculaires retrouve un taux global de 9 % de complications pendant la grossesse (3 % de complications par geste) avec 5,9 % de césariennes en urgence (2,4 % de césariennes par geste), 2,7 % de morts *in utero* et 2 % de morts néonatales imputables au geste<sup>(29)</sup>. Le geste

comporte plus de complications lorsqu'il est pratiqué avant 20 SA ou après 32 SA<sup>(13,21,28,30)</sup>.

## **Naissance provoquée**

En cas d'allo-immunisation, en l'absence d'anémie foetale, une naissance provoquée est le plus souvent décidée après 38 SA<sup>(2)</sup>. Une anémie sévère à un âge gestationnel supérieur au seuil choisi par l'équipe pour la dernière transfusion (32-35 SA) impose une naissance provoquée. Certaines équipes, en particulier anglo-saxonnes, prescrivent du phénobarbital à la mère (30 mg 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours avant la naissance). Ce traitement, inducteur enzymatique diminuerait la nécessité d'EXTIU postnatales de 75 % et la durée de la photothérapie<sup>(2)</sup>.

## **Autres alternatives thérapeutiques**

Certaines équipes proposent l'administration d'immunoglobulines polyvalentes ou la réalisation de plasmaphérèses dans les formes sévères et précoces<sup>(22)</sup>.

## **Clampage tardif du cordon**

Le clampage tardif est actuellement recommandé par l'Organisation mondiale de la santé et il a montré ses bénéfices à la fois sur les nouveau-nés à terme, mais aussi sur les prématurés en termes d'hémoglobine à la naissance, de recours à la transfusion et à d'autres thérapeutiques néonatales, de carence martiale à distance et de développement mental<sup>(31-35)</sup>. Il consiste en un clampage au moins 30 secondes après la naissance (1 minute actuellement recommandée).

Nous avons mis en place cette procédure depuis 2009 dans notre centre dans le cadre des allo-immunisations. La comparaison de 36 nouveau-nés issus de la cohorte historique à 36 nouveaunés ayant bénéficié d'un clampage tardif dans cette indication a montré un taux d'hémoglobine plus élevé à la naissance (13,4 vs 10,2 g/dl), un moindre recours à l'exsanguino-transfusion postnatale (19,4 vs 47,2 %) sans augmenter le taux de photothérapie et de complications<sup>(36)</sup>.

## **Anémies non immunes**

Les anémies non immunes sont moins fréquentes que les anémies immunes. Elles sont essentiellement représentées par les infections – et en particulier l'infection à parvovirus B19, l'hémorragie foeto-maternelle et les hémoglobinopathies. Le mode de découverte de l'anémie foetale est variable en fonction de l'étiologie, mais le tableau clinique est dominé par la découverte fortuite d'une anasarque foeto-maternelle ou lors du bilan d'une diminution des mouvements actifs foetaux.

## **Principales étiologies des anémies fœtales non immunes**

### **Infection**

#### **Infection à parvovirus B19**

##### *Généralités*

Le parvovirus B19 est un rétrovirus de la famille des *parvoviridae*. La manifestation clinique la plus connue est appelée mégalérythème épidémique ou cinquième maladie. Ce virus possède un tropisme particulier pour les

précurseurs érythroïdes médullaires expliquant les signes hématologiques associés à l'infection. La transmission se fait par voie respiratoire, parentérale, placentaire. L'infection est fréquente chez les enfants avec une séroprévalence à l'âge adulte de 50 à 70 %<sup>(37)</sup>.

Les populations à risque d'infection sont les personnes en contact avec de jeunes enfants. Les primo-infections en cours de grossesse concernent 1 à 13 % des patientes en fonction de l'existence ou non d'une épidémie<sup>(37)</sup>. Dans 20 à 50 % des cas, l'infection est bénigne et asymptomatique. La symptomatologie, lorsqu'elle est présente, comprend un état subfébrile avec céphalées et symptômes gastro-intestinaux. Deux à cinq jours plus tard, débute un rash cutané extensif du visage vers les membres et respectant les régions palmoplantaires.

Les manifestations articulaires concernent environ 8 % des cas chez les enfants et 80 % des adultes infectés. Des crises érythroblastopéniques sont aussi observées. La contamination fœtale se fait par passage transplacentaire et serait de 10 à 35 % selon les auteurs avec un pic aux premier et second trimestres de la grossesse<sup>(38)</sup>. Au 1<sup>er</sup> trimestre, l'infection symptomatique du fœtus entraîne un excès d'avortements spontanés (16 %). Au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse, l'évolution clinique du fœtus infecté est difficile à évaluer, allant de l'absence de manifestation dans environ un tiers des cas à l'anasarque fœtale avec anémie sévère pour 3,9 % d'entre eux. On estime par ailleurs le taux de morts fœtales de 3,5 à 9 % chez le fœtus infecté.

Au-delà de 28 SA, en raison de la durée de vie des hématies, le risque d'anasarque devient pratiquement nul (1 %)<sup>(39)</sup>. L'atteinte fœtale est aussi marquée par une myocardite virale d'intensité variable qui majore le tableau d'anasarque, même lorsque l'anémie est modérée.

## Circonstances de découverte de l'anémie fœtale

L'anémie fœtale à parvovirus B19 peut être diagnostiquée dans deux occasions :

- le suivi d'une femme faisant une séroconversion ;
- la découverte fortuite d'une anasarque fœto-placentaire lors de l'échographie du 2<sup>e</sup> trimestre.

En cas de contagion d'une femme enceinte avec un enfant présentant une infection à parvovirus B19, il est nécessaire de prescrire une sérologie. La primo-infection maternelle est suspectée si les IgM sont positives avec apparition ou ascension des taux d'IgG entre deux prélèvements. Dans ce cas, une surveillance fœtale est proposée si l'infection a eu lieu avant 24 SA, avec une échographie régulière à la recherche de signes évoquant une anémie fœtale pendant 8 à 12 semaines (PSV, signe de préanasarque : cf. paragraphe allo-immunisation)<sup>(37)</sup>. D'autres signes échographiques peuvent être présents dans une infection à parvovirus B19 : membres courts, hyperéchogénicité intestinale<sup>(40)</sup>.

En cas de découverte fortuite d'une anasarque, l'élévation de la mesure du PSV confirme l'anémie fœtale. Par ordre de fréquence, surtout si la RAI est négative, l'infection à parvovirus sera évoquée. L'infection à parvovirus B19 est retrouvée dans 10 % des anasarques et dans 25 à 30 % des anasarques non immunes<sup>(22)</sup>. Dans ces conditions, une transfusion *in utero* doit être réalisée en urgence. Le diagnostic de l'infection à parvovirus B19 est confirmé par la sérologie maternelle et la PCR sur le liquide amniotique. L'absence d'IgM sur la sérologie maternelle n'exclut pas la responsabilité de l'infection à parvovirus dans la survenue d'une anasarque, les signes fœtaux survenant plusieurs semaines après l'infection maternelle<sup>(41)</sup>.

## Pronostic

L'évolution est le plus souvent favorable. L'anasarque disparaît parfois spontanément (guérison spontanée de l'anémie). Une transfusion (parfois deux) est le plus souvent nécessaire en cas d'anasarque dans l'attente de la guérison fœtale. Le taux de survie sans séquelle est de 67 à 86 %<sup>(42)</sup>. Ce virus n'est pas tératogène. Cependant, dans la plus grande cohorte publiée à ce jour (28 enfants), le taux de retard du développement est de 11 % avec 4 %

de paralysie cérébrale sans rapport avec une prématurité induite<sup>(42)</sup>.

Il est possible que l'infection à parvovirus soit responsable de lésions de la substance blanche, mais l'ischémie liée à une hypoxie secondaire à l'anémie sévère pourrait aussi être le mécanisme impliqué dans ces lésions cérébrales. Ce taux de séquelles est d'ailleurs similaire à celui de l'étude de Lindenburg sur le pronostic des enfants ayant été transfusés dans le cadre d'une allo-immunisation fœto-maternelle avec 12 % de séquelles dans le groupe anasarque<sup>(19)</sup>.

## **Les autres infections responsables d'anémie fœtale**

L'infection à cytomégalovirus (CMV) peut être responsable d'une anémie fœtale. Une séroconversion à CMV en cours de grossesse survient avec une fréquence de 1 à 4 %. La probabilité de transmission au fœtus est de 30 à 50 %<sup>(43)</sup>.

Néanmoins, le tableau clinique est le plus souvent dominé par le syndrome polymalformatif associant un retard de croissance intra-utérin, une atteinte cérébrale (ventriculomégalie, microcéphalie, calcifications cérébrales) et une hépatosplénomégalie. Le diagnostic d'atteinte fœtale se fait par isolement de l'ADN viral dans le liquide amniotique par PCR. Un traitement *in utero* de l'anémie fœtale est très rarement proposé et compte tenu du mauvais pronostic neurologique de ces enfants en cas d'anomalies échographiques, une interruption médicale de grossesse est souvent demandée. La plupart des autres agents infectieux peuvent être responsables d'anémie fœtale dans le cadre d'une fœtopathie infectieuse. C'est le cas de la rubéole, de la syphilis, de l'Epstein Barr virus, etc.

## **Hémorragie fœto-maternelle**

L'hémorragie fœto-maternelle est le plus souvent aiguë, secondaire à un traumatisme ou un geste invasif de diagnostic anténatal ; parfois aucune cause n'est retrouvée. Dans certains cas, elle peut être chronique. Elle est une étiologie rare d'anémie fœtale. Le diagnostic est suspecté devant une diminution des mouvements actifs fœtaux (MAF) et/ou une ascite ou une anasarque fœtale non immune. La mesure du PSV-ACM est élevée en cas d'HFM chronique, mais peut être normale si l'hémorragie est aiguë<sup>(44)</sup>. Le diagnostic est confirmé lors du bilan étiologique par la présence d'hématies fœtales dans la circulation maternelle (test de Kleihauer). La présence d'une hématie fœtale pour 10 000 hématies maternelles correspond à une perte de sang fœtal de 0,5 ml pour un volume sanguin fœtal estimé à 80 ml/kg. Quelques cas de traitement par transfusion *in utero* en cas d'HFM sont décrits dans la littérature<sup>(45)</sup>. L'efficacité de ce traitement peut être transitoire en cas d'HFM chronique<sup>(22)</sup>.

## **Déficit enzymatique, hémoglobinopathie**

### *Le déficit en pyruvate kinase*

Cette pathologie fait partie des maladies dites orphelines, compte tenu du faible nombre de cas rapportés dans la littérature. C'est une cause rare d'anémie hémolytique non immune par déficit enzymatique, transmise sur le mode autosomique récessif. Sa fréquence à l'état hétérozygote est estimée à 1 à 2 %. L'expression clinique de ce déficit est variable et le plus souvent à révélation postnatale. Dans de très rares cas, il peut être responsable d'hémolyse fœtale aiguë avec anasarque fœto-placentaire.

### *Les déficits en G6PD (glucose 6 phosphate déshydrogénase) et en GPI (glucose phosphate isomérase)*

Ce sont, comme pour le déficit en pyruvate kinase, des déficits rares avec le plus souvent une symptomatologie à révélation postnatale.

### *L'alpha-thalassémie*

Il s'agit d'une anémie hémolytique non immune par délétion sur un des gènes codant pour l'hémoglobine alpha. Le degré d'anémie fœtale dépend du nombre de chaînes de globines exprimées chez le fœtus. Ces mutations sont rares et plutôt retrouvées dans les populations du sud-est asiatique.

## **Anomalies fœtales**

Certaines malformations fœtales richement vascularisées peuvent être à l'origine d'une anémie fœtale par hémorragie intra-tumorale en cas de tératome sacro-coccygien ou intracrânienne dans l'anévrisme de la veine de Gallien. La transfusion est inutile dans ce cas. Seule la naissance provoquée de l'enfant permet une prise en charge thérapeutique.

## **Anomalies annexielles**

Le choriangiome placentaire peut être à l'origine d'une anémie et d'une thrombopénie microangiopathiques. Des cas de transfusions *in utero* sont décrits dans cette indication.

## **Complications des grossesses gémellaires**

En cas de grossesse monochoriale, la présence d'anastomoses placentaires peut être à l'origine d'une anémie chez l'un des deux fœtus. La séquence anémiepolycythémie peut survenir spontanément ou être secondaire à un traitement par laser. Des transfusions *in utero* sont parfois nécessaires.

## **Bilan étiologique devant une anémie fœtale**

L'existence d'une diminution des MAF ou la découverte fortuite d'une anasarque doit amener à la réalisation d'une échographie complète à la recherche de signes évoquant une anémie (PSV-ACM). L'étude fœtale et placentaire doit être rigoureuse pour éliminer une cause évidente d'anémie fœtale.

En cas d'anasarque par anémie ou d'anémie sévère, le traitement sera réalisé en urgence avant d'avoir reçu les résultats du bilan. Ce bilan consistera en un prélèvement sanguin maternel (RAI, Kleihauer, bilan infectieux dans un premier temps), une amniocentèse (bilan infectieux) et en une ponction de sang fœtal (premier temps de la transfusion). La PSF permettra le diagnostic de certitude de l'anémie, mais aussi parfois celui de son étiologie. Si ce premier bilan s'avère négatif, un bilan plus complet à la recherche d'étiologies plus rares pourra être demandé.

## **Prise en charge thérapeutique**

Certaines de ces anémies peuvent bénéficier d'une transfusion *in utero* (parvovirus B19, déficit enzymatique, hémorragie fœto-maternelle, etc.). Dans les autres cas, seule une naissance prématurée et le traitement de la cause sont envisageables.

## **Conclusion**

L'anémie fœtale est une complication rare de la grossesse dont l'étiologie principale est l'alloimmunisation fœto-maternelle. Le diagnostic échographique par mesure de la vitesse systolique maximale au niveau de l'artère cérébrale moyenne est facile, sous réserve d'une technique rigoureuse. La prise en charge a pour but de dépister les anémies sévères avant la survenue d'une anasarque de plus mauvais pronostic. La prise en charge des formes sévères et précoces repose sur les transfusions *in utero*, geste réservé à des équipes entraînées. Le pronostic est habituellement bon en l'absence d'anasarque et d'étiologie de mauvais pronostic.

