



ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, RUE BONAPARTE - 75272 PARIS CEDEX 06

TÉL : 01 42 34 57 70 - FAX : 01 40 46 87 55

www.academie-medecine.fr

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie saisie dans sa séance du mardi 3 mai 2016, a adopté le texte de ce rapport avec 74 voix pour, 3 voix contre et 12 abstentions.

RAPPORT¹ **Thérapeutique fœtale**

Fetal Therapy

MOTS CLEFS : FŒTUS. CHIRURGIE. FETOSCOPIE. DIAGNOSTIC PRENATAL. MULTIDISCIPLINARITE. ÉTHIQUE. ANOMALIE CONGENITALE.

KEY-WORDS: FETUS. SURGERY. FETOSCOPY. PRENATAL DIAGNOSIS., MULTIDISCIPLINARITY. ETHICS. CONGENITAL ANOMALY

VILLE Yves *, ÉLÉFANT Elizabeth *, CRÉPIN Gilles ** (Rapporteurs). Au nom de la Commission X (Reproduction et Développement) ***

Déclaration d'intérêts : Yves VILLE déclare avoir contribué au développement d'instruments de chirurgie endoscopique fœtale dans un partenariat avec la société Storz, mais n'ayant donné lieu à aucune rétribution personnelle.

Nous adressons nos vifs remerciements aux personnalités auditionnées suivantes :

Pr Jan M Deprest (Université de Leuven), Pr Véronique Houfflin-Debarge (Université de Lille), Pr Elizabeth Éléfant (Université Paris VI), Dr Anne Cortey (Université Paris VI, CNRHP), Pr Marie-France Mamzer (Université Paris Descartes).

Aux personnalités consultées :

Pr Denys Pellerin (Membre de l'Académie nationale de Médecine).

* Membre Correspondant de l'Académie nationale de médecine.

** Membre de l'Académie nationale de médecine.

*** Membres de la Commission X : Mme RETHORÉ, MM. BÉGUÉ, CHAUSSAIN, CRÉPIN, DAVID, DREUX, DUHAMEL, HENRION, JOUANNET, MILLIEZ, SALLE, VERT. Mme BAROIS, ÉLÉFANT, HERMANGE, MM. BRÉART, CARLES, HASCOET, SPIRA, VILLE. Mme SHENFIELD, M. DUBOUSSET, LASFARGUES.

RÉSUMÉ

La thérapeutique fœtale s'est développée depuis 50 ans à partir des possibilités de diagnostic prénatal de maladies ou de malformations congénitales dont l'aggravation pendant la vie intra-utérine leur confère un caractère léthal ou entraîne un handicap grave et irréversible par un traitement postnatal. Son développement continue de s'opérer par la mise au point de traitements médicaux et chirurgicaux innovants. Les intérêts de la femme enceinte et du fœtus doivent être garantis par une approche scientifique et éthique rigoureuse et multidisciplinaire, au sein de centres d'excellence. La douleur fœtale doit être prise en charge. Le suivi des enfants nés après une thérapeutique fœtale doit être assuré. Les droits de la femme enceinte à l'interruption médicale de grossesse ainsi que ceux à l'accompagnement d'un nouveau-né au-delà de toute ressource thérapeutique doivent être assurés.

SUMMARY

Fetal Therapy has developed for 50 years from the increasing possibilities of prenatal diagnosis of congenital diseases or malformations that can worsen during intrauterine life confining to lethality or severe and irreversible disability despite postnatal treatment. Its development continues to operate through innovative medical and surgical treatments. The interests of the pregnant woman and those of the fetus must be guaranteed by a rigorous scientific and ethical multidisciplinary approach, in centers of excellence. The fetal pain must be relieved. The monitoring of children born after fetal therapy must be pursued. The rights of pregnant women to medical abortion as well as to the accompaniment of a newborn beyond any therapeutic resource should be guaranteed.

- INTRODUCTION
- HISTORIQUE
- CONDITIONS D'ÉLIGIBILITÉ A UNE THÉRAPEUTIQUE FOETALE
 - Objectifs et rationnel de la thérapeutique fœtale.
 - Prérequis à la réalisation d'une thérapeutique fœtale
 - Etapes de la mise en œuvre d'une thérapeutique fœtale
 - Elaboration de la thérapeutique
 - Particularités du dialogue Médecin-Patient
 - Validation pluridisciplinaire d'une thérapeutique fœtale
 - Respect du fœtus
 - Evaluation d'une thérapeutique fœtale
- SITUATION DE LA THÉRAPEUTIQUE FOETALE EN 2016
 - **1° Exemples de thérapeutiques fœtales d'efficacité démontrée**
 - Thérapeutiques Médicales**
 - **Prévention du syndrome de détresse respiratoire aigüe du prématuré**

- Traitement de l'anémie fœtale par transfusion in utero

--Thérapeutiques Chirurgicales

- Traitement chirurgical du Syndrome Transfuseur-Transfusé
- Traitement chirurgical du myéloméningocèle

○ **2° Exemples de thérapeutiques fœtales en cours d'évaluation**

--Thérapeutiques Chirurgicales

- Prévention de l'hypoplasie pulmonaire dans la hernie diaphragmatique congénitale
- Dilatation de la valve aortique dans les sténoses aortiques critiques
- Ablation des valves de l'urètre postérieur
- Traitement de l'infection fœtale symptomatique à cytomégalo virus par le valaciclovir

○ **3° Exemples de thérapeutiques médicales consacrées par l'usage mais avec un faible niveau de preuve**

- Thérapeutiques chirurgicales

- Dérivations pleuro-amniotiques dans les épanchements pleuraux et dans les malformations adénomatoïdes macrokystiques compressifs

-Thérapeutiques maternelles à visée fœtale.

- Dysthyroidies fœtales dans la maladie de Basedow maternelle
- Prévention de l'hémochromatose néonatale
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire chez les femmes porteuses d'anticorps anti-SSA ou SSB
- Traitement des tachyarythmies fœtales
- Traitement de l'infection fœtale par le toxoplasme
- Dérivation pleuro-amniotique dans les épanchements pleuraux et dans les malformations adénomatoïdes macrokystiques compressifs
- Prévention de la virilisation dans l'hyperplasie congénitale des surrénales

➤ LIMITES ET PERSPECTIVES

➤ RECOMMANDATIONS

➤ INTRODUCTION

La médecine fœtale regroupe les actions et les stratégies en rapport avec le traitement médical ou chirurgical d'une anomalie du développement fœtal avant la naissance. Seules relèvent de la médecine fœtale, les anomalies évolutives, dont l'aggravation jusqu'à la naissance entraîne le décès du nouveau-né ou la constitution de séquelles graves irréversibles. Le patient fœtal est particulier puisqu'un traitement ne peut lui être administré qu'en traitant également sa mère. Ce traitement peut être médicamenteux par passage transplacentaire, ou chirurgical pour avoir un accès direct au fœtus par voie endoscopique ou après hystérotomie. **De plus, tout abord direct de l'utérus ou du fœtus peut entraîner la perte de la grossesse dans 5 à 30% des cas selon l'indication et la technique utilisée.**

La rareté des indications, (une grossesse sur 1000 à une sur 50000), pose le problème de la disponibilité et de la compétence des opérateurs mais aussi celui de la reproductibilité des résultats de l'intervention. **La plupart des traitements applicables au fœtus sont donc assimilables à des innovations thérapeutiques.** La concertation et la participation multidisciplinaires à la prise en charge sont des composantes essentielles à la qualité de toute thérapeutique fœtale. Ces conditions sont au mieux réunies en France au sein des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal¹.

Une thérapie fœtale s'oppose généralement à la progression d'une séquence malformative² grave. La sévérité des affections fœtales éligibles pour un traitement in utero font que la plupart des indications répondent également à la possibilité pour la femme enceinte de demander une interruption de grossesse pour raison médicale. La médecine et la chirurgie fœtale peuvent donc être considérées comme une alternative à l'interruption de grossesse pour raison médicale. Le consentement éclairé précédant l'intervention doit obtenir un accord explicite qui ne fait pas renoncer la femme à la possibilité d'interrompre ultérieurement sa grossesse en fonction de l'évolution du pronostic. L'effet du traitement sera évaluable par des techniques d'imagerie ou des tests biologiques dont la valeur prédictive n'est pas absolue. La survie n'est donc pas le seul critère de jugement pour apprécier l'efficacité d'une thérapeutique fœtale. La qualité de cette survie doit faire l'objet d'une évaluation afin de ne pas transformer une issue spontanément fatale en survie au prix de séquelles graves. Cependant la poursuite de la grossesse avec un fœtus dont le pronostic ne permet pas

² Une séquence malformative s'entend d'un accident initial du développement embryo-foetal entraînant l'amplification et l'aggravation en cascade par son impact sur un ou plusieurs autres organes en développement.

d'attendre un bénéfice d'une prise en charge active ni avant ni après la naissance, doit pouvoir bénéficier de soins palliatifs et d'un accompagnement de l'enfant et de ses parents dans des conditions dignes et sereines.

➤ HISTORIQUE

La maladie hémolytique du nouveau-né a été à la base de toutes les interrogations fondatrices de la médecine fœtale et elle en représente l'exemple le plus abouti. Elle est un parfait exemple de la succession exemplaire amenant de la description de l'histoire naturelle, à l'élucidation du mécanisme, et à la reconnaissance de l'inexorable aggravation de la maladie pendant la vie fœtale [1]. Elle a mis en lumière la responsabilité d'une morbidité et d'une mortalité jusque-là cachées, et restant inaccessibles même à la meilleure prise en charge pédiatrique. Un essai randomisé publié dans le Lancet en 1952 avait en effet également posé le principe de prématurité d'indication médicale pour faire naître les enfants gravement atteints avant qu'ils ne décèdent in utero. Cet essai n'avait pas été concluant en raison de la morbidité intrinsèque d'une prématurité qui serait aujourd'hui qualifiée de légère [2]. C'est donc probablement dans ces conditions que le concept de thérapeutique fœtale a été mis en œuvre au début des années 1960. Les premières transfusions intrapéritonéales ont été réalisées in utero, sous contrôle radioscopique, par le pédiatre néozélandais Arthur Liley, appliquant ainsi au fœtus, le traitement postnatal [3]. Ce fut également la première indication diagnostique et pronostique de l'amniocentèse dans le cadre de la mesure de la bilirubine. Le développement de l'accès aux vaisseaux du cordon ombilical successivement par abord chirurgical, endoscopique et enfin percutané sous contrôle échographique en 1982 par Jens Bang au Danemark et en 1983 par Fernand Daffos et Martine Capella en France a transformé les conditions d'abord du patient fœtal. Parallèlement la prévention primaire par injection d'immunoglobulines aux femmes enceintes à risque a été initiée dès 1964. Des centres de références clinico-biologiques ont été créés afin d'optimiser la prise en charge périnatale des enfants atteints et de limiter le risque de complications neurologiques des maladies hémolytiques sévères [4].

L'essor et la diversification des indications de thérapie fœtale ont cependant connu un développement spectaculaire à partir de la généralisation du dépistage échographique pendant la grossesse, au début des années 80. Cette décennie a été particulièrement riche en progrès technologiques de l'imagerie dans les domaines de l'échographique et de l'IRM prénatales.

La connaissance du caryotype des fœtus porteurs d'anomalies potentiellement accessibles à une thérapeutique prénatale et, plus récemment, l'introduction de l'analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA) permettent d'affirmer le caractère isolé de l'anomalie [5]. Historiquement la chirurgie fœtale s'est développée aux USA sous l'impulsion des chirurgiens pédiatres, adoptant d'emblée une stratégie de transposition du geste chirurgical pédiatrique au fœtus. En Europe, la thérapie fœtale s'est développée sous l'impulsion des obstétriciens avec une stratégie d'emblée moins invasive pour la femme enceinte et plus souvent palliative [6].

Le développement de la chirurgie des malformations fœtales a été initié par des chirurgiens pédiatres américains de San Francisco dans les années 1970 sur des modèles animaux essentiellement ovins en élaborant des modèles mécaniques d'obstruction urinaire basse, de hernie diaphragmatique et de myéломéningocèle. En 1982, 13 équipes de 5 pays ont fondé l'International Fetal Medicine and Surgery Society [7,8]. Ce groupe a proposé les bases essentielles pour poser l'indication d'une intervention chirurgicale sur le fœtus, qui font toujours référence et seront donc développées au chapitre suivant.

Le premier exemple de chirurgie fœtale proprement dite et aussi le plus emblématique sur un plan historique et technique, est celui qui est proposé dans le cadre de la hernie diaphragmatique congénitale. Pendant 20 ans, elle a consisté en une transposition de la chirurgie pédiatrique néonatale au fœtus, réalisée sous anesthésie générale de la mère et du fœtus après laparotomie et hystérotomie maternelle, au 2^{ème} trimestre de la grossesse [9]. L'échec de cette approche, en dépit de son succès sur les modèles animaux, fut essentiellement dû à la très grande prématurité et à la morbidité maternelle dont elle était responsable. Son abandon fut consacré par son promoteur Michael Harrison en 1994 [10].

Une mutation technologique essentielle s'est opérée dans la dernière décennie du XX^{ème} siècle avec le développement de la microendoscopie et son adaptation à la chirurgie fœtale par l'utilisation d'endoscopes de 1,2 à 2 mm de diamètre. Ces techniques permettent un abord moins invasif pour l'utérus et le recours à une anesthésie locale ou locorégionale pour la mère, rendant le risque de prématurité et de morbidité maternelle moins importants que ceux accompagnant la chirurgie à utérus ouvert [11].

L'abord chirurgical endoscopique des placentas monochoriaux des grossesses gémellaires compliquées d'un syndrome transfuseur-transfusé a été développé depuis 1990 et a permis d'établir pour la première fois le bénéfice d'une intervention de chirurgie intra-utérine en 2003 [11].

L'échec de la cure chirurgicale de la hernie et le développement et les limites de la micro endoscopie ont imposé une remise en question du concept de traitement complet pendant la vie intra-utérine au profit d'un traitement palliatif interrompant le processus morbide de la séquence malformative, jusqu'à la naissance. La hernie diaphragmatique s'accompagne d'une hypoplasie pulmonaire progressive qui en fait l'essentiel du pronostic. La compréhension de certaines anomalies congénitales s'accompagnant d'une hyperplasie pulmonaire, tel le syndrome de Fraser, ont permis d'utiliser l'obstruction temporaire de la trachée comme un moyen de s'opposer à l'effet compressif du contenu de la hernie sur les poumons de limiter l'hypoplasie pulmonaire jusqu'à la naissance. La première occlusion trachéale fœtale chez l'homme fut réalisée en 2001 et l'intubation fœtale par voie endoscopique avec un abord maternel percutané s'est développée depuis. La cure chirurgicale de la hernie est réalisée de façon conventionnelle après la naissance [12–14].

Le concept de la prévention des conséquences irréversibles de la malformation constituées au cours de la vie fœtale plutôt que son traitement complet est à l'origine des gestes de dérivation réalisés in utero entre une cavité naturelle du fœtus distendue, telle que la plèvre, un kyste ou la vessie, et la cavité amniotique. Le premier drain d'un diamètre de 2 mm a été utilisé en 1982. Ces drains sont posés par un abord maternel percutané sous contrôle échographique [15,16].

La seule intervention chirurgicale chez le fœtus qui est encore réalisée à utérus ouvert est la cure du myéloméningocèle [17]. Il s'agit d'une cure complète neurochirurgicale dont le succès technique peine à démontrer que la morbidité maternelle et le gain neurologique pour l'enfant justifient qu'elle soit réalisée avant la naissance. Les résultats actualisés seront exposés dans ce rapport.

➤ **CONDITIONS D'ÉLIGIBILITÉ A UNE THÉRAPEUTIQUE FŒTALE**

○ **Objectifs et rationnel de la thérapeutique fœtale.**

Les anomalies fœtales qui peuvent relever d'une thérapeutique fœtale sont celles dont l'histoire naturelle conduit à une aggravation irréversible pendant la vie intra-utérine. Elles sont létales avant ou au décours de la naissance, ou entraînent des séquelles graves et irréversibles. La thérapeutique fœtale vise soit à traiter l'anomalie soit à ralentir ou interrompre son évolution jusqu'à la naissance, afin de proposer un traitement néonatal complet.

○ **Prérequis à la réalisation d'une thérapeutique fœtale**

Les prérequis pour poser l'indication d'une intervention thérapeutique sur le fœtus tiennent compte de la balance risque-bénéfice caractérisée d'un côté par la gravité estimée de l'affection fœtale et son potentiel d'évolution avant la naissance, et de l'autre le bien-fondé de la stratégie envisagée et les risques qu'elle fait courir au fœtus mais aussi à sa mère. Ces prérequis ont été exposés dès 1982 [7,8] comme suit :

- Un fœtus singleton présentant une anomalie isolée et bien explorée
- Un diagnostic précis répondant à une physiopathologie connue
- Une absence de diagnostic différentiel non chirurgical pour l'anomalie suspectée
- Une évolution naturelle prévisible mortelle ou entraînant un handicap grave et irréversible en période périnatale.
- Un traitement anténatal justifié par la physiopathologie de l'anomalie
- Une absence de traitement postnatal adapté
- L'intervention prénatale envisagée s'accompagne d'une morbidité acceptable pour la femme enceinte
- L'indication est validée par une consultation multidisciplinaire ainsi que sa réalisation si cela apporte un bénéfice supplémentaire.
- Une approbation par un comité d'éthique
- L'intervention est réalisée au sein d'un plateau technique périnatal adapté et pouvant apporter un soutien psychologique
- Une motivation « familiale » réelle et proactive

L'authentification du caractère isolé de l'anomalie fœtale est essentielle afin de ne pas imposer une prise en charge prénatale active dans un contexte syndromique sans bénéfice attendu de l'intervention. Une évaluation d'imagerie fœtale dans un CPDPN est au mieux complétée par une analyse du caryotype fœtal et une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) [5].

○ **Risques maternels des thérapeutiques fœtales**

Outre les potentiels effets secondaires des thérapeutiques médicamenteuses administrées à la mère pour traiter le fœtus, **les risques maternels sont essentiellement liés au degré d'invasivité des gestes donnant accès au fœtus et permettant la chirurgie fœtale.** Ces risques sont infectieux (chorioamniotite) et hémorragiques (hémopéritoine) pour les gestes

échoguidés et la fœtoscopie. La fuite de liquide amniotique provoque une péritonite chimique pour laquelle la douleur est au premier plan. **Les risques de la chirurgie à utérus ouvert sont potentiellement plus graves non seulement pour la grossesse en cours mais aussi pour les grossesses ultérieures en raison de la cicatrice utérine corporelle favorisant les ruptures utérines et le placenta accreta.**

- **Étapes de la mise en œuvre d'une thérapeutique fœtale**

- **Élaboration de la thérapeutique**

Dans le contexte médical et légal français, la proposition d'une thérapeutique fœtale doit suivre les principes suivants :

- L'interlocuteur légal, en France, est la femme enceinte et le statut du fœtus est celui que lui confère sa mère. En pratique, celle dernière implique bien entendu le plus souvent au moins son conjoint.
- Le terme de viabilité n'a pas ou très peu de valeur coercitive en France. La thérapie fœtale est une alternative à l'histoire naturelle et à l'interruption médicale de grossesse (IMG). Le recours à l'IMG ou à une prise en charge palliative à la naissance doit rester possible.³
- **Un mauvais pronostic n'autorise pas à proposer n'importe quoi et par n'importe qui.**
- **Il est important de ne pas confondre intérêt thérapeutique et intérêt scientifique.**

L'innovation en thérapie fœtale devrait par ailleurs suivre les règles applicables à toute autre innovation thérapeutique et qui sont résumées dans la charte IDEAL (innovation, exploration, assessment and long-term study) [18]. La preuve de concept d'innovation devrait être faite sur un modèle animal lorsque cela est possible. Le traitement des premiers cas humains ne nécessite pas l'avis d'un CPP⁴ mais doit suivre une information extensive et compréhensible et obtenir le consentement explicite de la femme enceinte. Dans la phase de développement, **la mise au point et la courbe d'apprentissage sont généralement obtenues après 30 à 50**

³ *Légalement, en France, une IMG pour une forte suspicion d'une anomalie fœtale létale ou pourvoyeuse de séquelles graves et non curable au moment du diagnostic est possible jusqu'à terme.*

⁴ *CPP : Les **Comités de protection des personnes (CPP)** s'assurent que tout projet de recherche biomédicale sur l'être humain mené en France respecte diverses mesures (médicales, éthiques et juridiques) visant à assurer la protection des personnes qui participeront à cette recherche*

interventions. La rareté des indications fœtales rend cette phase plus longue en médecine fœtale. La phase d'exploration consiste à évaluer la reproductibilité de la thérapeutique en diversifiant les opérateurs et les centres. L'avis favorable d'un CPP est requis dès ce stade. La phase d'évaluation passe idéalement par la réalisation d'un essai clinique randomisé. Ce temps est généralement déterminé par le principe d'équivalence, c'est à dire lorsque 2/3 des experts promeuvent l'innovation [19]. Ce temps est par ailleurs souvent très difficile à atteindre en médecine fœtale en raison de la difficulté d'accepter une non-intervention pour des femmes n'ayant pas fait le choix de l'interruption de grossesse légalement possible, mais aussi les multiples possibilités d'échappement de l'essai

- Particularités du dialogue Médecin-Patient en médecine fœtale

L'accès indirect au fœtus et l'absence d'anticipation d'une situation aussi grave par les femmes enceintes ajoutent à la difficulté de compréhension des explications prodiguées sur le diagnostic et le pronostic de l'affection fœtale. La part probabiliste des explications données est particulièrement difficile à comprendre puisqu'elle est multiple, tenant à l'histoire naturelle de l'affection fœtale, aux chances de succès du traitement proposé mais aussi aux risques de pertes de la grossesse ainsi qu'aux risques maternels le cas échéant. **La part émotionnelle majeure et souvent prolongée limite la capacité d'intégration et d'analyse de compréhension et d'acceptation au profit de l'intuition et de l'émotion.**

La définition du problème et des points de décision est fondamentale et fait appel au principe éthique d'utilité. **Dans cette démarche, l'importance des issues les plus défavorables exprimée par la femme aboutit à un choix partagé dans lequel le médecin propose un nombre restreint d'options compatibles avec celles exprimées par la femme enceinte:**

- Traduire le principe d'équivalence⁵ et les incertitudes existantes à la lumière des priorités exprimées par la patiente
- Expliciter chacune des différentes options acceptables par la patiente (bénéfice attendu et risques), y compris l'expectative et l'interruption de grossesse
- Définir un langage et des analogies compréhensibles par la patiente
- Vérifier la compréhension de chaque point discuté
- Susciter les questionnements de la patiente sur les différentes options possibles

⁵ Le principe d'équivalence, ou *equipoise* des anglo-saxons est satisfait lorsque 2/3 des experts consultés pense qu'une thérapeutique innovante est justifiée.

- Vérifier que la patiente est adhérente au projet de choix partagé après un consentement dynamique
- Donner du temps et planifier un ou plusieurs entretiens supplémentaires
- Réaliser une synthèse de la stratégie adoptée à distance

- **Validation pluridisciplinaire d'une thérapeutique fœtale**

L'évaluation multidisciplinaire de la qualité du diagnostic prénatal de l'affection fœtale et de son pronostic est un prérequis essentiel à l'indication d'une thérapeutique fœtale. Les 47 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) couvrant le territoire français métropolitain et les DOM-TOM assurent ce rôle. **En revanche, il faut déplorer que la chirurgie pédiatrique ne soit pas une discipline statutaire au sein du CPDPN.**

Tous les CPDPN ne sont pas en capacité de proposer tous les gestes de thérapie fœtale. Il existe un problème d'accès aux soins en raison de l'éloignement fréquent du centre de soins. Quand une prise en charge fœtale est proposée, l'accueil des familles est souvent impossible. Cette problématique rejoint celle de la prise en charge néonatale spécialisée, en particulier chirurgicale.

La qualité de la transposition des stratégies de prise en charge néonatale au fœtus est au mieux garantie par un binôme composé d'un spécialiste de médecine fœtale et d'un spécialiste de l'affection traitée. A partir de la fin du 2^{ème} trimestre, la possibilité d'une naissance prématurée iatrogène ou d'indication médicale rend indispensable un entretien entre la femme enceinte et un néonatalogue. La proposition d'un accompagnement psychologique est bénéfique dans toutes ces situations.

- **Respect du fœtus**

La perception de la douleur par le fœtus est possible à partir de 21-22 semaines de développement [20]. A partir de ce terme un examen neuropathologique permet de retrouver la présence de connexions thalamo-corticales, cortico-thalamiques et inter-corticales chez le fœtus humain. Une réponse au stress a été documentée par une accélération de la fréquence cardiaque et une sécrétion accrue de cortisol, de catécholamines et de béta-endorphines. Une réponse motrice réflexe est aussi constamment présente à partir de ce terme. Ces constatations sont cohérentes avec la pratique de réanimation néonatale. Il est donc important d'administrer une anesthésie au fœtus avant tout abord invasif de celui-ci. Un opiacé est injecté sous

contrôle échographique, soit par intra-veineuse dans la veine ombilicale soit par voie sous-cutanée. Cette anesthésie ne doit pas être confondue avec le recours à une curarisation fœtale pour faciliter un abord chirurgical de celui-ci.

L'anesthésie maternelle pourra être une anesthésie locale injectée jusque dans le myomètre ou une anesthésie loco-régionale. Une anesthésie générale est réservée à la chirurgie à utérus ouvert.

○ **Évaluation d'une thérapeutique fœtale**

Le niveau de preuve des évaluations des thérapeutiques fœtales est souvent faible, majoritairement de niveau IIa⁶, avec des études contrôlées sans randomisation. Les difficultés d'évaluation d'une thérapeutique fœtale sont liées à de nombreuses particularités :

- Une variabilité phénotypique incomplètement évaluable pour le degré de gravité de l'affection et la présence de comorbidités.
- Les critères de jugement de l'effet d'une thérapeutique fœtale et la caractérisation favorable ou défavorable d'une issue sont difficiles à définir. Elles vont bien au-delà des taux de survie néonatale car le nouveau-né est un être en devenir.
- La difficulté et la lenteur d'application du principe d'équivalence en médecine fœtale qui sont consubstantielles à la rareté des indications et donc des difficultés de diffusion d'une technique et de complétion des courbes d'apprentissage.
- L'acceptabilité d'une non-intervention dans un essai clinique est souvent très difficile car les indications de la chirurgie fœtale relèvent également de la loi sur l'interruption de grossesse pour raison médicale. La préférence des patientes est donc souvent très fermement exprimée. .
- Les possibilités d'échappement sont nombreuses par sortie de l'essai, recours à l'interruption de grossesse ou à la réalisation d'une chirurgie dans un centre ne participant pas à l'essai.

⁶ Ia-b : Au moins 1 essai clinique randomisé - méta-analyses d'essais randomisés

IIa-b : Essais cliniques non randomisés - Cohortes ou études cas-contrôle - méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle

III Analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles

Il existe peu d'essais cliniques randomisés en médecine fœtale et ceux-ci seront analysés par indication dans les chapitres suivants. La plupart sont interrompus pour défaut de recrutement. Il est important d'envisager des alternatives à la randomisation, adaptées aux faibles effectifs de maladies au pronostic très sombre. Ce pourrait être des essais de phase II par évaluation séquentielle ou des registres d'observations suffisamment renseignés pour permettre d'apprécier les variations phénotypiques et de prise en charge.

➤ **SITUATION DE LA THÉRAPEUTIQUE FŒTALE EN 2016**

○ **1° Exemples de thérapeutiques fœtales d'efficacité démontrée**

--Thérapeutiques Médicales

- Prévention du syndrome de détresse respiratoire aigüe du prématuré

(Niveau Ia) [21]

Plus de 20 études et plusieurs méta-analyses d'essais randomisés bien conduits ont conclu à l'efficacité de l'administration de bétaméthasone à la femme enceinte présentant une menace d'accouchement prématuré pour la prévention du syndrome de détresse respiratoire aigüe du prématuré, améliorant la survie néonatale, diminuant également le risque d'hémorragie intraventriculaire, d'entéocolite nécrosante et d'infection néonatale.

- Traitement de l'anémie fœtale par transfusion in utero (Niveau IIa) [22]

Aucun essai contrôlé n'a évalué l'efficacité de la prise en charge active de l'anémie fœtale sévère par transfusions administrées in utero. La physiopathologie et la connaissance de l'histoire naturelle ont, à juste titre, été jugées suffisantes. Environ 200 transfusions fœtales sont réalisées en France chaque année, dont 60 dans le cadre d'une alloimmunisation. Le dépistage de l'anémie chez les fœtus à risque à un stade précoce par échographie Doppler depuis 15 ans permet une prise en charge adaptée avant le développement d'une insuffisance cardiaque et améliore sans doute le pronostic neurologique à long-terme des enfants.

--Thérapeutiques Chirurgicales

- Traitement chirurgical du Syndrome Transfuseur-Transfusé (Niveau Ib)

[11,23]

Le syndrome transfuseur-transfusé est un déséquilibre hémodynamique majeur survenant entre 2 jumeaux monozygotes en raison d'une anomalie de la vascularisation placentaire commune. En l'absence de traitement, sa survenue au 2^{ème} trimestre s'accompagne d'une survie de 10% et d'une morbidité neurologique lourde chez les survivants. Un traitement palliatif permet une survie d'au moins un jumeau dans 50 à 60% des cas et la morbidité neurologique chez les survivants est comprise entre 20 et 40%. Le traitement chirurgical endoscopique permettant la dévascularisation de la partie partagée de la plaque chorale autorise la survie d'au moins un jumeau dans plus de 80% des cas. Les bénéfices sont un terme d'accouchement plus tardif et une morbidité neurologique chez les survivants d'environ 10%, essentiellement dans le cadre d'un accouchement très prématuré. La complication la plus fréquente est la rupture prématurée des membranes suivie d'un accouchement très prématuré dans 10 à 15% des cas. Le suivi des enfants à 6 ans confirme le bénéfice de cette intervention prénatale. Cette indication a montré pour la première fois le bénéfice d'un traitement fœtal dans une étude randomisée le comparant au traitement palliatif. Cette affection est qualifiée de maladie rare et sa prise en charge bénéficie d'un réseau animé par le centre de référence de Necker [11,23] et 11 centres de compétence en France.

- Traitement chirurgical prénatal du myéloméningocèle (Niveau Ib) [17]

Cette prise en charge est singulière à plus d'un titre : **le bénéfice attendu ne peut être que fonctionnel et relatif car la malformation n'est pas létale et qu'une guérison n'est pas envisageable**. Elle est aussi la dernière intervention chirurgicale fœtale pratiquée à utérus ouvert après laparotomie maternelle.

Un essai contrôlé randomisé comparant la chirurgie prénatale à la chirurgie postnatale a été mené aux USA. 98 cas ont été inclus dans chaque bras en 7 ans. **Le critère de jugement principal était la nécessité d'une dérivation ventriculo-péritonéale à l'âge de 30 mois**. Ce critère principal a été satisfait en diminuant d'un tiers la nécessité de dérivation après traitement prénatal. Sur un plan moteur, environ 45% des fœtus opérés en retiraient un bénéfice par rapport à une intervention postnatale. La morbidité respiratoire néonatale liée à la prématurité, et le recours à des soins intensifs maternels en raison de l'intervention, sont essentiellement retrouvés dans le groupe opéré avant la naissance. Les conséquences d'une chirurgie utérine imposant la réalisation de césariennes itératives ne sont pas évaluées. Il existe un risque de rupture utérine et de placenta accreta pour les grossesses ultérieures.

En dépit de ce bénéfice, il est vrai assez modeste, l'acceptabilité de cette prise en charge reste très faible. Il restera à évaluer si les développements de la chirurgie endoscopique intra-

utérine permettront bientôt de réaliser ce traitement chirurgical au prix d'une morbidité maternelle moindre.

- **2° Exemples de thérapeutiques fœtales en cours d'évaluation**

- **Thérapeutiques Chirurgicales**

- **Prévention de l'hypoplasie pulmonaire dans la hernie diaphragmatique congénitale (Etudes contradictoires de Niveau Ib) [12-14]**

Cette approche a été explorée après l'échec de la cure chirurgicale de la hernie, abandonnée en 1994 et proposée dans le cadre des formes dont le développement pulmonaire paraît le plus compromis, en particulier dans les formes droites et les formes gauche contenant le foie et dont l'estimation du volume pulmonaire par échographie et IRM prénatales semble inférieur à 25% du volume attendu. L'intervention consiste en une intubation trachéale fœtale réalisée à l'aide d'un endoscope de 1,2 mm guidant la pose d'un ballonnet d'embolisation de 0,8mm au-dessus de la carène bronchique. Cette chirurgie peut être réalisée sous anesthésie maternelle locale ou locorégionale et par voie percutanée sous contrôle échographique, puis fœtoscopique. La stimulation de la croissance pulmonaire induite entre 26-28 et 34-35 semaines s'oppose au développement de l'hypoplasie pulmonaire lié à la compression par les organes herniés. **Le bénéfice attendu est un doublement des taux de survie des formes a priori les plus sévères.**

Deux essais randomisés ont rapporté des résultats contradictoires mais semblent cependant montrer un intérêt de cette prise en charge dans les formes les plus sévères. Deux essais européens dirigés par Jan Deprest à Leuven, sont actuellement en cours. Ils évaluent d'une part l'intérêt de l'obstruction trachéale pour la survie des formes sévères en utilisant une technique homogène; mais aussi l'intérêt de cette technique dans les formes de sévérité intermédiaire sur la survenue de dysplasie broncho-pulmonaire chez les survivants.

- **Dilatation de la valve aortique dans les sténoses aortiques critiques [24]**

Une sténose aortique critique au 2^{ème} trimestre peut être à l'origine d'une séquence malformative aboutissant à une hypoplasie du cœur gauche et l'impossibilité d'une réparation cardiaque postnatale biventriculaire. L'intervention consiste en un abord percutané maternel et fœtal par une aiguille de 17 gauge, sous contrôle échographique par la pointe du ventricule gauche jusqu'en regard de la valve aortique. Un cathéter de dilatation coronaire adapté à la

taille de la valve dilate celle-ci dans le but de retarder l'évolution spontanément défavorable. La mortalité fœtale péri-opératoire est de 10 à 15%, et 40% à 50% des survivants bénéficient d'une réparation postnatale bi-ventriculaire. L'évaluation de cette technique a permis la standardisation du geste mais la définition des indications reste encore subjective et tardive, minimisant probablement le potentiel de cette intervention dont le rationnel est bien établi. Bien que cette étape soit encore lointaine, on perçoit également la difficulté annoncée d'un essai randomisé puisque le risque d'échec a priori pour une patiente donnée randomisé serait de 75% dans le cadre d'une randomisation 1 sur 1.

Les mêmes stratégies sont en cours de développement dans la prise en charge des atrésies pulmonaires à septum intact, avec des données plus parcellaires à ce jour.

- Ablation des valves de l'urètre postérieur

Les valves de l'urètre postérieur très symptomatiques entraînent une distension vésicale hypertrophique, un reflux vésico-urétéral de haut grade et une hydronéphrose pouvant altérer sévèrement la fonction rénale. L'absence de liquide amniotique par défaut d'excrétion d'urines fœtales est responsable d'hypoplasie pulmonaire. Dans ces formes sévères, la pose d'un drain vésico-amniotique apporte une solution mécanique visant à protéger les reins jusqu'au traitement postnatal. Cette approche est réalisée sous anesthésie locale maternelle par voie percutanée avec l'introduction d'un trocart de 3 mm dans la vessie fœtale permettant de placer un drain de 2,5 mm de diamètre. Cette approche est corrélée avec une mortalité néonatale moindre mais son évaluation est très incomplète avec notamment l'arrêt d'un essai randomisé par défaut d'inclusions qui n'a pas permis de montrer un bénéfice sur la fonction rénale des survivants [16]. De plus les petites vessies hypertrophiques séquellaires génèrent des troubles urodynamiques importants. Une technique d'ablation des valves par voie endoscopique antérograde trans-vésicale est donc à l'étude dans plusieurs centres, au stade d'établissement de sa faisabilité.

-- Thérapeutiques Médicales

- Traitement de l'infection fœtale symptomatique à cytomégalo virus par le valaciclovir [25]

La transmission verticale d'une infection maternelle à CMV entraîne des symptômes chez 10% à 20% des nouveau-nés allant d'une perte d'acuité auditive jusqu'à des lésions cérébrales sévères. L'administration d'immunoglobulines hyper-immunes pour prévenir la

transmission et ses conséquences au décours d'une primo-infection maternelle apparaît inefficace, comme cela a été montré par un essai randomisé, sur lequel persiste cependant un doute sur la qualité du dimensionnement de l'étude. La présence de signes échographiques d'infection a une valeur pronostique de même qu'un certain nombre de paramètres biologiques dans le liquide amniotique et le sang fœtal. Le traitement par le valaciclovir de ces fœtus à haut risque avant qu'ils ne développent des signes d'atteinte cérébrale pourrait diminuer ce risque de moitié. Ces résultats ont été obtenus par une étude de phase II de type séquentielle après l'abandon d'un essai randomisé par défaut d'inclusion. Le traitement antiviral prénatal est une piste d'autant plus intéressante qu'un traitement postnatal de même type semble améliorer le pronostic neurosensoriel des nouveau-nés symptomatiques.

- **3° Exemples de thérapeutiques médicales consacrées par l'usage mais avec un faible niveau de preuve**

- _ **Thérapeutiques chirurgicales**

- Dérivation pleuro-amniotique dans les épanchements pleuraux et dans les malformations adénomatoïdes macrokystiques compressifs [15]**

Un épanchement pleural compressif peut entraîner une insuffisance cardiaque par gêne du retour veineux ou par tamponnade, avec présence d'anasarque. Ces épanchements sont le plus souvent des lymphothorax très productifs qu'une simple évacuation à l'aiguille ne suffit pas à contenir durablement. Dans ces cas, la pose de drains pleuro-amniotiques bilatéraux peut être proposée. L'efficacité de ces dérivations n'a jamais fait l'objet d'un essai contrôlé mais elle permet une survie de plus de 70% en cas d'insuffisance cardiaque, situations pour lesquelles des séries anciennes rapportent moins de 30% de survie néonatale et des complications maternelles à type d'anasarque en miroir.

- _ **Thérapeutiques maternelles à visée fœtale.**

- Dysthyroïdies fœtales dans la maladie de Basedow maternelle [26]**

La maladie de Basedow maternelle peut être responsable d'hyperthyroïdie fœtale par passage d'anticorps anti-récepteurs de la TSH, ou d'hypothyroïdie par passage transplacentaire des anti-thyroïdiens de synthèse utilisés pour traiter la maladie maternelle. L'adaptation du traitement maternel est le plus souvent adaptée.

- Prévention de l'hémochromatose néonatale [27].**

L'hémochromatose néonatale reconnaît une étiologie alloimmune maternelle et présente un caractère récidivant qui peut être prévenu ou dont la gravité peut être atténuée par l'administration d'immunoglobulines non spécifiques pendant toute la grossesse dès le premier trimestre.

Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire fœtale chez les femmes enceintes porteuses d'anticorps anti-SSA ou SSB [28]

Le passage transplacentaire de ces anticorps peut entraîner une autoimmunité passive du fœtus dont une manifestation est le développement d'un bloc auriculo-ventriculaire de degré variable dans 1% des cas en l'absence d'antécédents, mais avec un risque de récurrence de 20% à la grossesse suivante. Les corticoïdes fluorés ont une capacité à limiter l'évolution de ces BAV quand ils sont déclarés mais aucun traitement préventif efficace n'est disponible.

Traitement des tachyarythmies fœtales [29]

Plusieurs traitements anti-arythmiques peuvent être proposés et administrés à la femme enceinte en raison de leur bon passage transplacentaire, incluant la digoxine, la flécaïne ou un bêta-bloquant. En cas d'insuffisance cardiaque survenant à un terme peu compatible avec une extraction fœtale, la stryadine peut être injectée dans la veine ombilicale sous contrôle échographique pour tenter d'obtenir un passage en rythme sinusal.

Traitement de l'infection fœtale par le toxoplasme [30]

Le traitement de la toxoplasmose fœtale repose sur une approche préventive du passage transplacentaire par un macrolide, la spiramycine, administrée à la femme enceinte. Cependant cette approche n'a jamais été évaluée. En cas d'infection fœtale, un traitement parasiticide qui associe la pyriméthamine et un sulfamide, associés à de l'acide folinique sera poursuivi jusqu'à la naissance dans le but d'éviter la survenue d'une atteinte cérébrale.

Prévention de la virilisation dans l'hyperplasie congénitale des surrénales [31]

La dexaméthasone peut être prescrite aux femmes à risque enceintes d'un fœtus de sexe féminin, afin de prévenir la virilisation des filles. Un diagnostic de sexe fœtal peut être réalisé de façon non invasive dans le sang maternel, avant même qu'un diagnostic prénatal puisse être proposé par biopsie de trophoblaste à partir de 11 semaines. Cependant les effets de la dexaméthasone sur le développement cérébral des enfants exposés précocement in utero

restent controversés et pose la question de la poursuite de cette prévention chez les fœtus de sexe féminin.

Prévention des hémorragies fœtales graves dans les thrombopénies fœtales et néonatale alloimmunes [32].

L'administration intraveineuse hebdomadaire d'immunoglobulines aux femmes enceintes à risque associée à un accouchement par césarienne, préviendrait la survenue d'hémorragies fœtales graves, en particulier intracérébrales.

➤ LIMITES ET PERSPECTIVES

Les possibilités de traiter le fœtus malade ou malformé s'élargissent avec la précocité et la pertinence croissantes du diagnostic prénatal. Les progrès de l'imagerie échographiques et IRM devraient permettre une meilleure définition du phénotype. Le développement de la cytogénétique moléculaire va assurer une meilleure corrélation phénotype-génotype. L'accessibilité d'une anomalie aux traitements médicaux et chirurgicaux prénatals et l'anticipation de leur efficacité en seront améliorés. [5]. Les techniques de chirurgie endoscopique intra-utérine vont bénéficier d'une extension de leurs indications, qui seront d'autant plus pertinentes qu'elles seront développées par une approche multidisciplinaire.

La faisabilité d'une thérapeutique et son succès relatif ne permet pas de préjuger de son acceptabilité. L'exemple le plus actuel est celui de la chirurgie du myéломéningocèle après laparotomie et hystérotomie maternelle. Les risques maternels même potentiels doivent rester une préoccupation majeure de type d'offre de soins.

Cependant les thérapeutiques fœtales resteront limitées par la constitution de nombreuses anomalies au stade embryonnaire. La thérapie embryonnaire alliée au développement du diagnostic préimplantatoire est sans doute envisageable au cours des 20 prochaines années.

➤ RECOMMANDATIONS

L'Académie Nationale de Médecine fait les recommandations suivantes :

1. Favoriser une approche multidisciplinaire des thérapeutiques fœtales.

- Créer des parcours dédiés en post-internat permettant l'apprentissage de la multidisciplinarité en médecine et en chirurgie périnatale
- Rendre la chirurgie pédiatrique constitutive des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal au même titre que les autres spécialités.

- Soutenir l'action des CPDPN
2. **Créer des centres référents en chirurgie fœtale disposant :**
 - **De compétences et de recrutement validés**
 - **De structures d'accueil des femmes enceintes transférées pour une prise en charge prénatale complexe et de leur famille.**
 - **De la possibilité de leur assurer un accompagnement et un soutien psychologique appropriés**
 3. **Constituer des cohortes de suivi de tous les enfants nés après un traitement prénatal, médical ou chirurgical et les financer avec attribution de moyens dédiés aux Centres de Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal**
 4. **Aider au soutien et au développement des soins palliatifs néonataux** au sein des maternités et des hôpitaux pédiatriques spécialisés
 5. **Développer la recherche en chirurgie fœtale dans les centres référents hospitalo-universitaires en identifiant et en coordonnant leurs orientations respectives.**
 6. **L'Académie Nationale tient à exprimer ses plus extrêmes réserves vis à vis**
 - des thérapeutiques chirurgicales recourant à une hystérotomie comme dans le myéloméningocèle. Les résultats de cette chirurgie n'ont pas fait la preuve d'une efficacité acceptable en regard des risques maternels. Elle souhaite que ces modalités et les thérapeutiques innovantes soient soumises à validation dans des centres dédiés.
 - et de l'utilisation de la thérapie embryonnaire.

Bibliographie

- [1] Moise KJ. The history of fetal therapy. *Am J Perinatol*. 2014 Aug;31(7):557–66.
- [2] Mollison PL, Walker W. Controlled trials of the treatment of haemolytic disease of the newborn. *Lancet Lond Engl*. 1952 Mar 1;1(6705):429–33.
- [3] Liley AW. INTRAUTERINE TRANSFUSION OF FOETUS IN HAEMOLYTIC DISEASE. *Br Med J*. 1963 Nov 2;2(5365):1107–9.
- [4] Clarke CA. Prevention of rhesus iso-immunisation. *Lancet Lond Engl*. 1968 Jul 6;2(7558):1–7.
- [5] Malan V, Lapierre J-M, Egloff M, Goidin D, Beaujard M-P, Maurin M-L, et al. A French Approach to Test Fetuses with Ultrasound Abnormalities Using a Customized Microarray as First-Tier Genetic Test. *Cytogenet Genome Res*. 2016 Jan 7;
- [6] Deprest JA, Flake AW, Gratacos E, Ville Y, Hecher K, Nicolaidis K, et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn*. 2010 Jul;30(7):653–67.
- [7] Harrison MR, Filly RA, Golbus MS, Berkowitz RL, Callen PW, Canty TG, et al. Fetal treatment 1982. *N Engl J Med*. 1982 Dec 23;307(26):1651–2.
- [8] Luks FI. Requirements for fetal surgery: the diaphragmatic hernia model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Sep;92(1):115–8.
- [9] Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, Golbus MS, Filly RA, Anderson RL, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg*. 1990 Jan;25(1):47–55; discussion 56–7.
- [10] Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, Jennings RW, Estes JM, MacGillivray TE, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. *J Pediatr Surg*. 1993 Oct;28(10):1411–7; discussion 1417–8.
- [11] Senat M-V, 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 Jul 8;351(2):136–44.
- [12] Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13;349(20):1916–24.
- [13] Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Ceccon MEJ, Grasi MS, Tannuri U, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jan;39(1):20–7.
- [14] Deprest J, De Coppi P. Antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia today and tomorrow: ongoing collaborative research and development. *Journal of Pediatric Surgery Lecture*. *J Pediatr Surg*. 2012 Feb;47(2):282–90.
- [15] Yinon Y, Kelly E, Ryan G. Fetal pleural effusions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Feb;22(1):77–96.

- [16] Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, Middleton LJ, Hemming K, Burke D, et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2013 Nov 2;382(9903):1496–506.
- [17] Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):993–1004.
- [18] McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet Lond Engl.* 2009 Sep 26;374(9695):1105–12.
- [19] Barkun JS, Aronson JK, Feldman LS, Maddern GJ, Strasberg SM, Balliol Collaboration, et al. Evaluation and stages of surgical innovations. *Lancet Lond Engl.* 2009 Sep 26;374(9695):1089–96.
- [20] Lee SJ, Ralston HJP, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA.* 2005 Aug 24;294(8):947–54.
- [21] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454.
- [22] Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):141.e1–8.
- [23] Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, Bussieres L, Staracci S, Stirnemann JJ, et al. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Nov;203(5):444.e1–7.
- [24] Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC, Marx GR, Friedman KG, del Nido PJ, et al. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation.* 2014 Aug 19;130(8):638–45.
- [25] Leruez-Ville M, Ghout I, Stirnemann J, Bussieres L, Magny J-F, Couderc S, et al. In Utero Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection with Valacyclovir. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;in press.
- [26] Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6093–8.
- [27] Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet Lond Engl.* 2004 Nov 6;364(9446):1690–8.
- [28] Hutter D, Silverman ED, Jaeggi ET. The benefits of transplacental treatment of isolated congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies: a review. *Scand J Immunol.* 2010 Sep;72(3):235–41.

- [29] Jaeggi E, Öhman A. Fetal and Neonatal Arrhythmias. Clin Perinatol. 2016 Mar;43(1):99–112.
- [30] SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet Lond Engl. 2007 Jan 13;369(9556):115–22.
- [31] Heland S, Hewitt JK, McGillivray G, Walker SP. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia: The controversial role of antenatal dexamethasone. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015 Dec 10;
- [32] Bertrand G, Kaplan C. How do we treat fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia? Transfusion (Paris). 2014 Jul;54(7):1698–703.
- [33] Mougiakos I, Bosma EF, de Vos WM, van Kranenburg R, van der Oost J. Next Generation Prokaryotic Engineering: The CRISPR-Cas Toolkit. Trends Biotechnol. 2016 Mar 1;

Pour copie certifiée conforme
Le Secrétaire perpétuel

Professeur Daniel COUTURIER