

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Mort fœtale *in utero* due à une hémorragie fœto-maternelle massive

M. DENEFF (1), X. CAPELLE (2), C. VANLINTHOUT (2), S. LEPAGE (2), P. EMONTS (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons un cas de mort fœtale *in utero* (MFIU), survenue subitement en fin de grossesse, chez une patiente ne présentant aucun antécédent particulier et ayant bénéficié d'un suivi obstétrical minutieux. La MFIU n'est malheureusement pas un événement exceptionnel; elle requiert une mise au point étiologique complète. Dans notre observation, le test de Kleihauer et l'examen anatomo-clinique du fœtus ont permis de conclure à un décès par anoxie cérébrale hyper-aiguë suite à une hémorragie fœto-maternelle (HFM) massive. L'HFM est une entité rarement mise en cause dans les MFIU, mais son incidence est certainement sous-estimée. Pourtant, si l'HFM est identifiée avant le décès fœtal, une prise en charge adéquate peut considérablement modifier le pronostic et permettre de sauver l'enfant.

MOTS-CLÉS : Hémorragie fœto-maternelle - Mouvements actifs fœtaux - Test de Kleihauer

A CASE OF FETAL DEATH RESULTING FROM A MASSIVE FETOMATERNAL HEMORRHAGE

SUMMARY : We report the case of a late stillbirth which unexpectedly occurred in a patient without any medical history and after a meticulous obstetrical follow up. Stillbirth is unfortunately not unusual and implies a complete etiological work up. In the present observation, the Kleihauer test and anatomoclinical examination concluded that the death was due to an acute cerebral anoxia resulting from a massive fetomaternal hemorrhage (HFM). HFM is rarely considered as the cause of a late stillbirth, but its occurrence is certainly underestimated. Yet, if HFM is identified before fetal death, an adequate management could considerably improve the fetal prognosis and, sometimes, save the child's life.

KEYWORDS : Fetomaternal hemorrhage - Fetal movements - Kleihauer test

CAS CLINIQUE

Une patiente de 25 ans est enceinte de son deuxième enfant. Elle bénéficie d'un suivi obstétrical mensuel et la grossesse se déroule de manière tout à fait sereine. Son groupe sanguin est O Rhésus + avec RAI (recherche d'agglutinines irrégulières) négative. Elle est immunisée contre la rubéole et le parvovirus B19; les sérologies pour la toxoplasmose, le cytomégalovirus, le HIV, la syphilis, et l'hépatite B et C sont négatives. Les statuts glycémique et thyroïdien sont normaux. Le calcul du risque de trisomie 21 (1/10.000) est rassurant. Les échographies des 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres démontrent une grossesse intra-utérine évolutive avec une concordance entre le terme échographique et l'aménorrhée, un fœtus au percentile 65 (P65), puis P75 avec une bonne vitalité, un placenta antérieur normalement inséré, des Dopplers ombilicaux et cérébraux normaux. La dernière consultation a lieu à 33 semaines et 3 jours d'aménorrhée (33 3/7 SA); la grossesse évolue de façon tout à fait classique.

A 35 2/7 SA, la patiente est admise au bloc d'accouchement, car elle ne sent plus l'enfant bouger. Un monitoring fœtal ne montre aucun signe d'activité cardiaque, posant le diagnostic de mort fœtale. L'échographie confirme le diagnostic et objective une ascite fœtale et un décollement cutané témoin d'une macération. Pour permettre la naissance de ce fœtus décédé, le travail est déclenché par une maturation du col de l'utérus (prostaglandines E2 – Prostin E2® – en intra-vaginal) suivie d'une induction des contractions utérines par injection d'ocytociques (Syntocinon®). La patiente accouche le lendemain matin après un travail eutocique sous anesthésie péridurale. L'équipe est frappée par la pâleur inhabituelle de l'enfant et du placenta. Des prélèvements bactériologiques sont effectués au niveau des sites maternel, fœtal et placentaire. Aucun ne révélera la présence d'une infection. La biologie maternelle montre des sérologies inchangées. Le caryotype de l'enfant est normal.

Le test de Kleihauer, qui permet de quantifier la présence d'hématies fœtales dans le sang maternel est, par contre, fortement pathologique. En effet, un volume calculé à 540 ml de sang fœtal, ce qui correspond à la quasi-totalité du volume de sang du fœtus à ce stade de la grossesse, est retrouvé dans le compartiment maternel.

(1) Candidate Spécialiste (2) Chef de clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, Site N-D-des Bruyères, CHU de Liège.

(3) Chargé de Cours en Obstétrique, Université de Liège. Chef de Clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, Site N-D-des Bruyères, CHU Liège.

L'autopsie montre un nouveau-né de sexe masculin non dysmorphique, macéré; elle confirme la pâleur tégumentaire et viscérale inhabituelle et découvre des signes d'encéphalopathie anoxique hyper-aiguë. L'ensemble du tableau suggère que l'enfant a perdu la vie suite à une hémorragie fœto-maternelle massive, le privant brutalement de la quasi-totalité de son sang et entraînant une asphyxie cérébrale suraiguë mortelle.

DISCUSSION

Selon les critères de l'OMS, la mort fœtale *in utero* se définit par un décès survenant à partir de 22 SA ou, lorsque l'âge gestationnel n'est pas connu, un poids fœtal supérieur à 500 gr (1).

L'incidence des MFIU est estimée à 6,2 pour 1.000 naissances aux Etats-Unis. Le taux augmente progressivement avec l'âge gestationnel et le pic d'incidence se situe aux alentours du terme (2).

Dans la moitié des cas, la MFIU se produit alors qu'une pathologie potentiellement létale pour le fœtus est connue ou soupçonnée (diabète déséquilibré, pathologie hypertensive non contrôlée, infection, malformation,...). Dans l'autre moitié des cas, la MFIU survient de façon totalement inopinée, sur une grossesse apparemment non compliquée. L'enquête étiologique est essentielle; la mise en évidence d'une ou plusieurs causes a une implication obstétricale future quant au risque de récurrence et facilite le processus de deuil. Les causes de MFIU sont nombreuses, souvent intriquées, et la recherche systématique de tous les facteurs autant maternels, que fœtaux ou placentaires, est justifiée. La fréquence des causes indéterminées atteint cependant 30 % (3, 4). Le mécanisme prédominant de ces MFIU tardives idiopathiques pourrait être lié à une immaturité des fonctions autonomes (tableau I).

Dans le cas décrit ici, le test de Kleihauer et l'examen anatomo-clinique du fœtus ont permis de conclure à un décès par anoxie cérébrale hyper-aiguë suite à une HFM massive.

QUEL EN EST LE PROCESSUS ÉTIOPATHOGÉNIQUE ?

Le placenta est considéré comme une barrière séparant les circulations maternelle et fœtale, permettant seulement le transfert de molécules par divers mécanismes de transport spécifiques. Il existe néanmoins, de façon physiologique, un passage d'érythrocytes fœtaux

TABLEAU I. PRÉVALENCE DES CAUSES DE MFIU, TOUS TERMES CONFONDUS

Cause du décès	%
Hématome rétro-placentaire	19
Malformation létale	18
HTA gravidique	16
Infections	12
Anomalies chromosomiques	10
Accident du cordon	9
Diabète	4
Traumatisme	2
Immunsation Rhésus	2
Causes indéterminées	30

D'après Lewin et coll. (3).

dans la circulation maternelle, mais le volume reste inférieur à 15 ml dans 99 % des cas. Ce transfert physiologique est sans conséquence clinique, excepté dans les mécanismes d'allo-immunisation où il est impliqué (ex : patiente Rh- alors que le fœtus est Rh+) (4, 5). L'HFM comporte le passage d'un plus grand volume de sang, et ceci de façon plus ou moins aiguë avec un large spectre de présentations cliniques. La définition de l'HFM varie selon les critères diagnostiques. Certains parlent déjà de macro-transfusion à partir d'un volume de 30 ml, nécessitant l'injection d'une dose standard d'anticorps anti-D en cas d'incompatibilité fœto-maternelle (Rhogam®). D'autres retiennent un volume de 80 ml, seuil à partir duquel on observe une nette augmentation du risque d'atteinte fœtale (6).

L'incidence de l'HFM varie en fonction du volume sanguin utilisé pour la définir. Elle est cependant sous-estimée, car le diagnostic est peu souvent posé (tableau II) (7).

La physiopathologie de l'HFM est très mal comprise. L'HFM peut se voir à la suite d'un traumatisme au niveau de l'interface placen-

TABLEAU II. INCIDENCE D'HFM EN FONCTION DU VOLUME SANGUIN TRANSFUSÉ

Volume de sang transfusé	Incidence (nbre d'HFM/accouchements)
Supérieur à 20 ml	1/200
Supérieur à 80 ml	1/1000
Supérieur à 150 ml	1/5000

D'après De Almeida et Bowman (7).

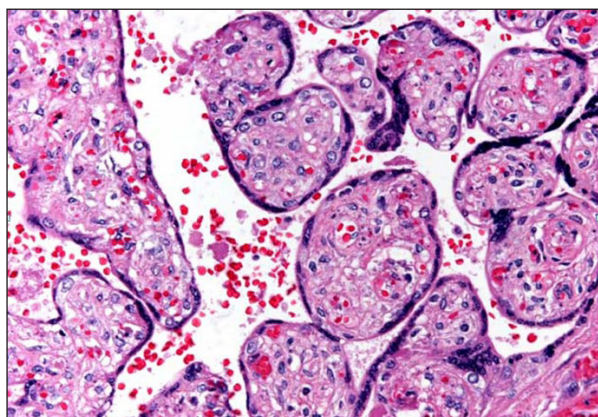


Fig. 1. Villosités choriales.

taire consécutif, par exemple, à des procédures invasives (amniocentèse, biopsie de chorion vilieux, fœtoscopie...), une manœuvre de version ou un traumatisme abdominal. L'HFM est associée à des pathologies placentaires, notamment la pré-éclampsie, le placenta prævia, le décollement placentaire et le choriocarcinome placentaire. Cependant, dans plus de 80 % des cas, on ne découvre aucune origine à l'HFM que l'on qualifie alors de «spontanée» (tableau III) (8).

Devi et al. (9) ont montré qu'il existait une relation étroite entre la présence d'érythrocytes fœtaux dans la circulation maternelle et la présence de lésions microscopiques placentaires (hémorragies intraplacentaires ou de Klime, hématomes et infarctus rétroplacentaires et

TABLEAU III. ETIOLOGIES DE L'HFM : UNE REVUE DE 134 CAS

Etiologie soupçonnée	%
Anomalies placentaires et funiculaires	
- Abruptio placenta	1,5
- Vasa prævia/membranous insertion	0,7
- Chorioangiome/choriocarcinome	6
- Thrombose de la veine ombilicale	0,7
Traumatisme maternel	
- Trauma direct sur l'abdomen	0,7
- Accident de roulage	1,5
- Autres trauma	0,7
Procédures iatrogènes	
- Amniocentèse	4,5
- Manœuvre de version externe	0,7
Causes indéterminées	82

D'après Giacoia (8).

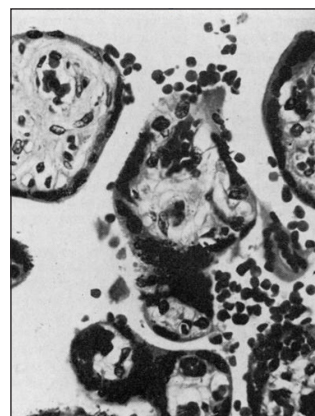


Fig. 2. Rupture de la membrane vasculo-syncytiale à côté d'une zone d'infarctus placentaire. D'après Devi et coll. (9).

thrombi intervilieux). La fréquence des HFM augmente au cours de la gestation : elle double entre 12 et 39 SA. Au cours du troisième trimestre, le syncytiotrophoblaste devient extrêmement fin, surtout dans les zones où il est en contact avec les capillaires vilieux pour former une fine membrane (fig. 1). Les auteurs suggèrent donc qu'une brèche se forme au niveau d'une membrane vasculo-syncytiale fragile, les thrombi intervilieux représentant un mécanisme de protection pour limiter l'hémorragie (fig. 2) (9). L'événement initiateur de la rupture placentaire et les facteurs qui déterminent si la brèche va demeurer limitée, se cicatriser ou mener à une HFM massive restent inconnus. Certains auteurs s'étonnent du manque d'attention consacré à la compréhension des mécanismes physiopathologiques aboutissant à cette entité (6, 8).

La présentation clinique est souvent peu spécifique (tableau IV) et il n'existe généralement pas de facteur prédisposant évident pouvant attirer l'attention. Le symptôme le plus

TABLEAU IV. SIGNES ET SYMPTÔMES DE L'HFM > 50 ML : UNE REVUE DE 120 CAS

Symptômes	%
Anémie néonatale	35,0
Diminution ou absence de mouvements fœtaux	26,7
Mort fœtale	12,5
Anasarque fœtal	7,5
Monitoring fœtal perturbé	6,7
Retard de croissance intra-utérin	3,3
Tracé sinusoidal	1,7
Fibrillation auriculaire fœtale	0,8
Réaction de transfusion maternelle (fièvre, frissons, nausées)	0,8
Autres	5,0

D'après Wylie et D'Alton (6).

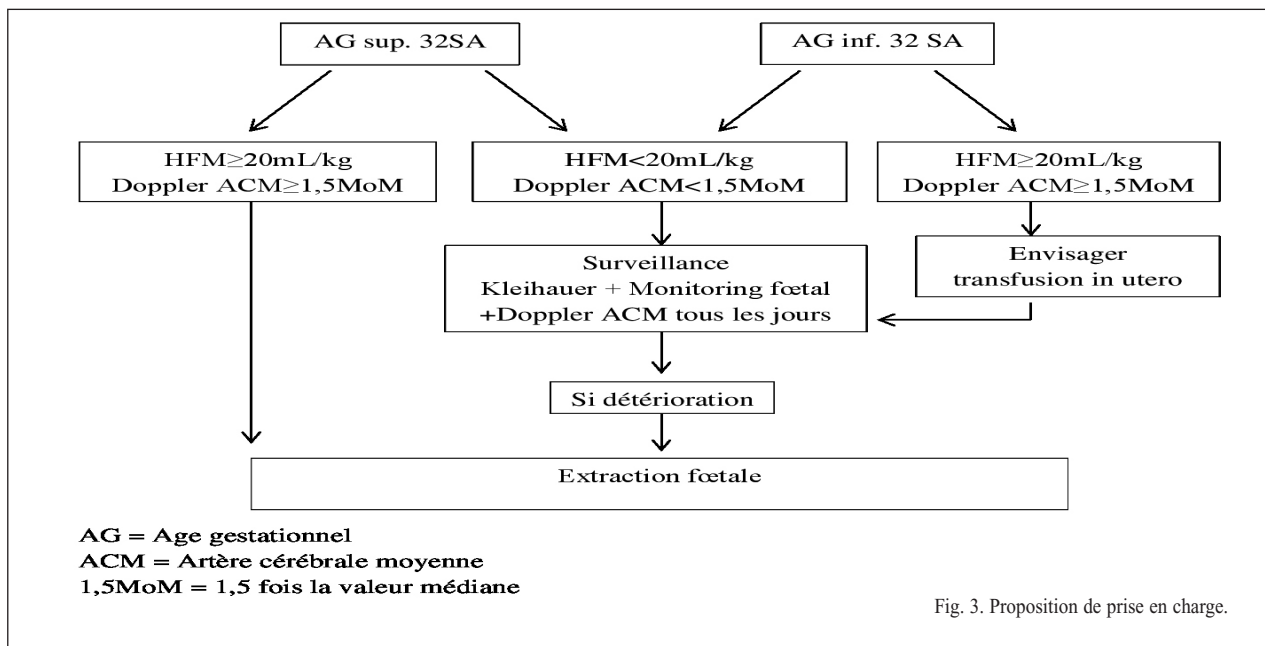


Fig. 3. Proposition de prise en charge.

fréquemment rencontré avant l'accouchement est une diminution de la perception des mouvements actifs fœtaux (MAF) (8). Il s'agit d'un symptôme précoce, souvent évocateur d'une anémie fœtale, la perception des MAF étant directement corrélée au taux d'hémoglobine fœtal (10). Dans une proportion non négligeable de cas, l'HFM n'est soupçonnée qu'au moment du diagnostic de mort fœtale. Certains signes échographiques (augmentation de la vélocité au niveau de l'artère cérébrale moyenne, diminution du profil biophysique, signes d'anasarque) et anomalies du tracé du monitoring (altération du rythme cardiaque de base, tracé sinusoïdal ou plat) doivent faire redouter une anémie fœtale. Ils sont souvent insuffisants pour poser un diagnostic précoce puisqu'ils sont déjà les témoins d'une hypoxie fœtale (6, 8, 11, 12).

Le test de Kleihauer (dit aussi test de Kleihauer-Betke) est un examen permettant de diagnostiquer la présence d'érythrocytes fœtaux dans le sang maternel. Il est obtenu à partir d'un frottis sanguin maternel incubé en milieu acide; seules les hématies fœtales (HF) résistent à ce traitement : elles sont alors colorées et repérées au microscope. Le taux est donné en nombre d'HF pour 10.000 hématies adultes (HA) et permet de calculer rapidement le volume sanguin transfusé sachant qu'une HF pour 10.000 HA correspond à environ 0,5 ml de sang fœtal passé dans la circulation maternelle. Il est conseillé de réaliser cet examen devant toute présentation clinique suggestive d'une anémie fœtale ou même simplement interpellante et peu compréhensible. Avant d'en arriver à des

situations dramatiques comme celle rapportée ici, la réalisation d'un test de Kleihauer permettra de diagnostiquer une HFM et de mettre ainsi en place des thérapeutiques pour en limiter les conséquences (6, 8, 11, 12).

L'attitude thérapeutique est modulée en fonction de l'évaluation du bien-être fœtal, de l'âge gestationnel et de l'importance de l'HFM. Après 32 SA, l'extraction fœtale est généralement recommandée. La poursuite de la grossesse reste possible si l'HFM est peu importante et les paramètres hémodynamiques fœtaux rassurants. Avant 32 SA, il faut mettre en balance les risques de l'HFM avec ceux de la prématurité. Des transfusions *in utero* sont proposées dans certains centres (6, 8, 11-13) pour tenter de retarder l'accouchement. Il faut rester extrêmement prudent si la grossesse est poursuivie, car l'évolution du débit de l'HFM reste totalement inconnue et il peut s'intensifier à tout moment de façon dramatique. Étant donné cette incertitude et les progrès de prise en charge en néonatalogie, certains opteront pour une extraction fœtale plus précoce, si possible dans un délai de 48 h après maturation pulmonaire par corticoïdes (fig. 3).

Le risque de MFIU dépend du volume et de la cinétique de l'hémorragie ainsi que des possibilités de compensation fœtale essentiellement liées à l'âge gestationnel (4). Des séquelles à long terme essentiellement d'ordre neurologique ont été rapportées chez les survivants (6). Le risque de récurrence semble exister (14, 15). Les données ne sont cependant pas suffisantes pour énoncer des recommandations en cas

d'antécédent d'HFM. Il semble judicieux de proposer un bilan rapide en cas de diminution de la perception des MAF et d'accorder une attention particulière aux paramètres hémodynamiques fœtaux.

CONCLUSION

L'hémorragie fœto-maternelle est une entité rare, grave, potentiellement traitable et mal comprise dans sa physiopathologie. Le spectre des présentations cliniques peut aller d'une simple diminution des MAF à une MFIU ou une anémie inexpliquée chez un nouveau-né. Il faut penser, dans ces situations, à réaliser un test de Kleihauer qui permettra de poser le diagnostic et de quantifier l'importance de l'HFM. L'identification de l'HFM en antépartum chez un fœtus encore vivant est essentielle, car la prise en charge peut modifier considérablement le pronostic fœtal et sauver l'enfant d'un potentiel décès.

BIBLIOGRAPHIE

- World Health Organization.— *Definitions and indicators in family planning*. Maternal & Child Health and Reproductive Health. Geneva. WHO Press, 2001.
- MacDorman MF, Kirmeyer S.— Fetal and perinatal mortality, United States, 2005. *Natl Vital Stat Rep*, 2009, **57**, 1-19.
- Lewin F, Junger M, Dumont A.— *Mort fœtale in utero, Traité d'Obstétrique*. Médecine-sciences, Flammarion, 2003, 353-358.
- Fretts EC.— ACOG Practice Bulletin N°102 : Management of stillbirth. *Obstet Gynecol*, 2009, **113**, 748-751.
- Lo YM, Lau TK, Chan LY, et al.— Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. *Clin Chem*, 2000, **46**, 1301-1309.
- Wylie B, D'Alton M.— Fetomaternal Hemorrhage. *Obstet Gynecol*, 2010, **115**, 1039-1051.
- de Almeida V, Bowman JM.— Massive fetomaternal hemorrhage : Manitoba experience. *Obstet Gynecol*, 1994, **83**, 323-328.
- Giacioia GP.— Severe fetomaternal hemorrhage : a review. *Obstet Gynecol Surv*, 1997, **52**, 372-380.
- Devi B, Jennison RF, Langley FA.— Significance of placental pathology in transplacental haemorrhage. *J Clin Pathol*, 1968, **21**, 3223-3231.
- Fisher R, Kuhnman K, Grover J, et al.— Chronic massive fetomaternal hemorrhage treated with repeated fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, **162**, 203-204.
- Rubod C, Mubaiyi N, Le Goueff F, et al.— Macrotransfusion fœto-maternelle spontanée révélée par une diminution de la perception des mouvements actifs fœtaux. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2004, **33**, 241-244.
- Boudier E, Langer B, Martinez C, et al.— La macrotransfusion fœto-maternelle. A propos de 3 cas avec revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1999, **28**, 456-462.
- Rubod C, Houfflin V, Belot F, et al.— Successful in utero treatment of chronic and massive fetomaternal hemorrhage with fetal hydrops. *Fetal Diagn Ther*, 2006, **21**, 410-413.
- Catalano PM, Capeless EL.— Fetomaternal bleeding as a cause of recurrent fetal morbidity and mortality. *Obstet Gynecol*, 1990, **76**, 972-973.
- Maass B, Würfel B, Fusch C.— Recurrent fetomaternal transfusion in two consecutive pregnancies. *Prenat Diagn*, 2001, **21**, 791-793.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Emonts, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique. Email : patrick.emonts@chu.ulg.ac.be