

TRAITEMENT IN UTERO: POUR QUI? COMMENT?



Dr Daniela Laux

UE3C – Lowendal Paris
Hôpital Marie Lannelongue
Hôpital Necker Enfants Malades



Plan du cours

- Principes des traitements in utero
- Ce qu'il existe
- Ce qu'il n'existe pas encore (?)
- Traitement des troubles du rythme in utero
- Principes du cathétérisme cardiaque foetal

Ce qui existe...

- **Traitement de la mère** : situation la plus fréquente
 - Traitement de la mère pour ralentir/réduire un trouble du rythme cardiaque fœtal en cas de tachycardie foetale
- **Traitement du fœtus**
 - Cathétérisme cardiaque fœtal (sténose aortique ou pulmonaire)
 - Stimulation oesophagienne du fœtus (case report)
 - Injection intraombilicale d'un traitement antiarythmique (très rare)
 - Opération in utero (spina bifida)
 - Mise en place d'un plug trachéal (hernie diaphragmatique)

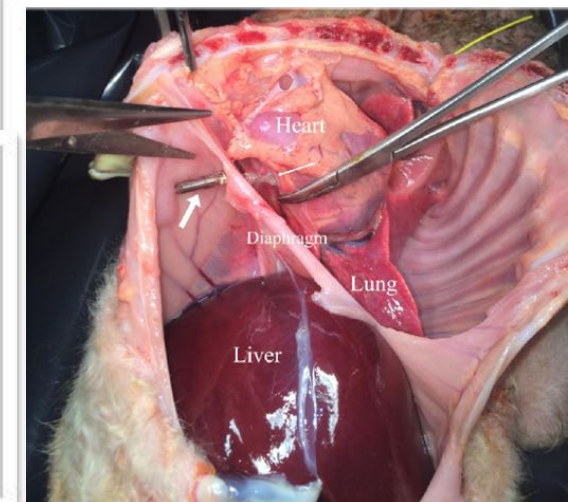
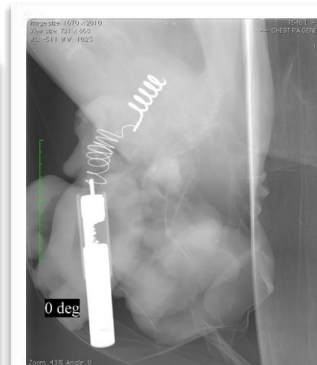
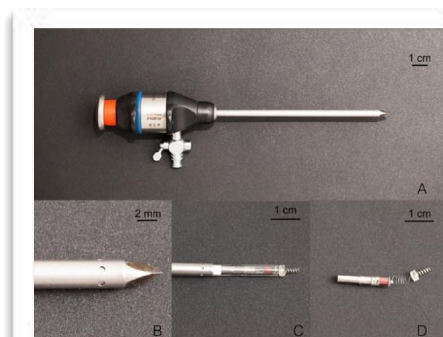
Ce qui n'existe pas ...encore ?!

- **Chirurgie cardiaque in utero** – aucun succès
- **Stimulation cardiaque fœtale** pour bloc atrioventriculaire complète – en cours de développement sans succès

Difficulté:

- implantation d'un système autonome
- miniaturisation des pièces
- pas de déplacement d'électrodes
- rechargeable depuis l'extérieur

Preclinical Testing and Optimization of a Novel Fetal Micropacemaker

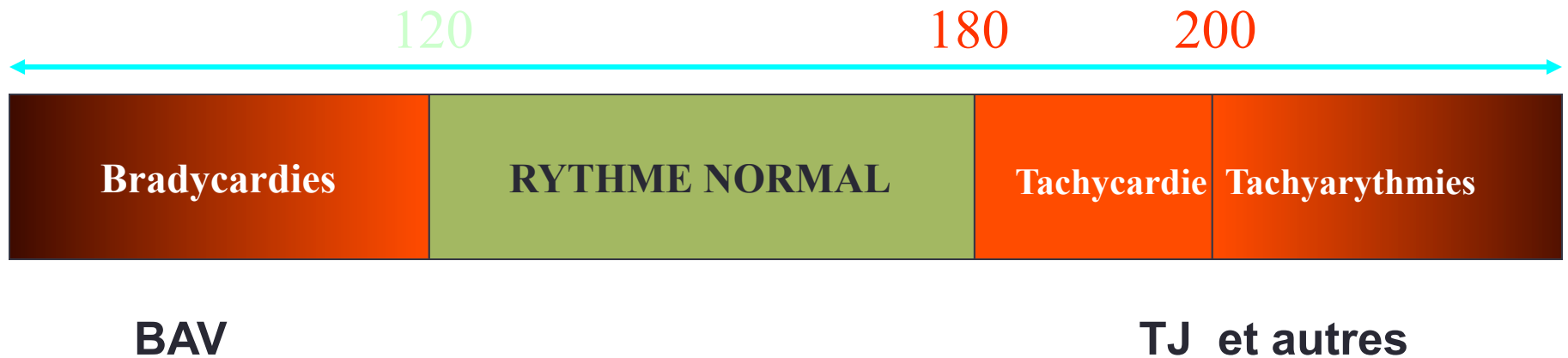


TRAITEMENT IN UTERO DES TROUBLES DU RYTHME

TACHYCARDIES FOETALES

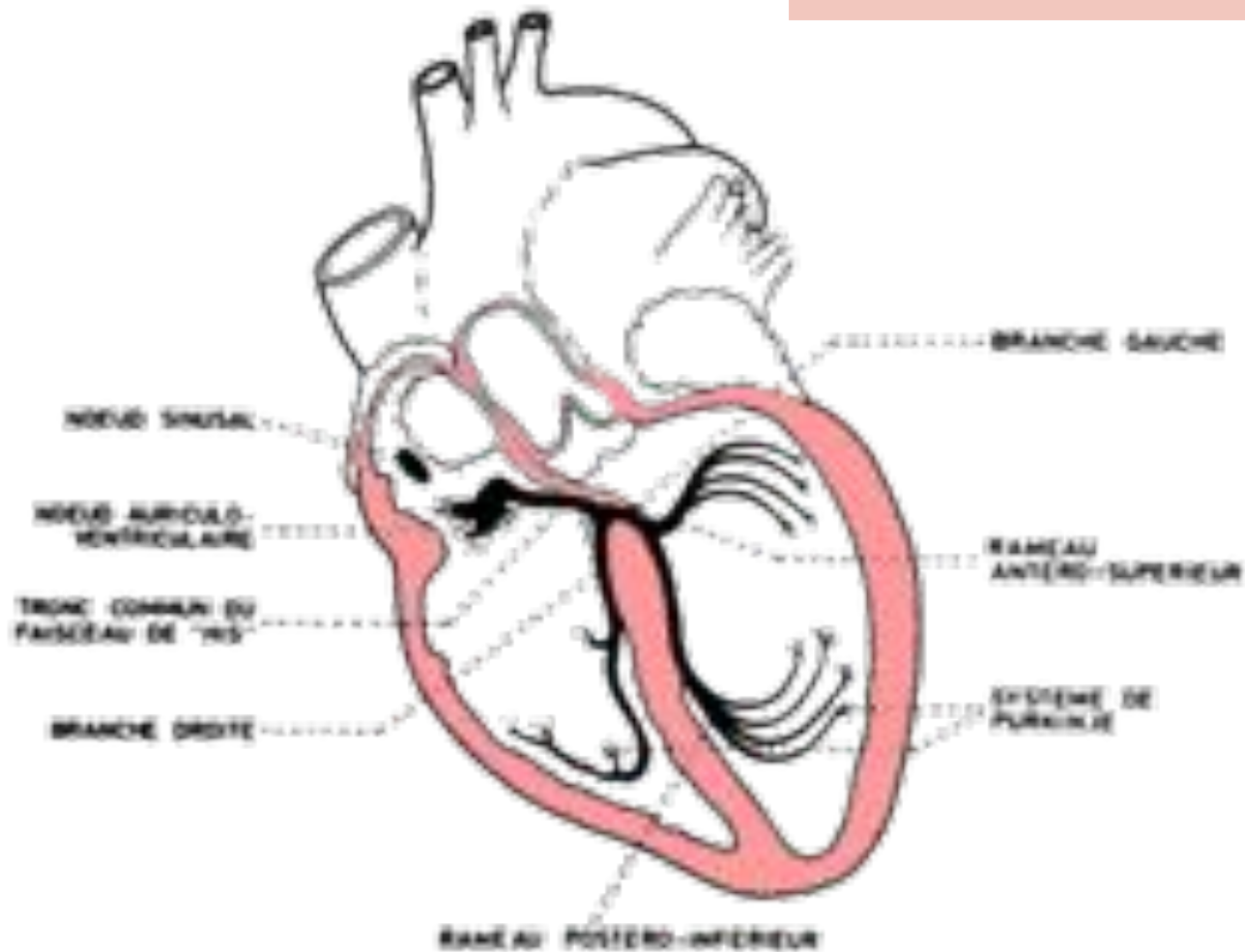
Le rythme cardiaque foetal

- 125 - 170/min
- Conduction auriculo-ventriculaire O = V
- variable

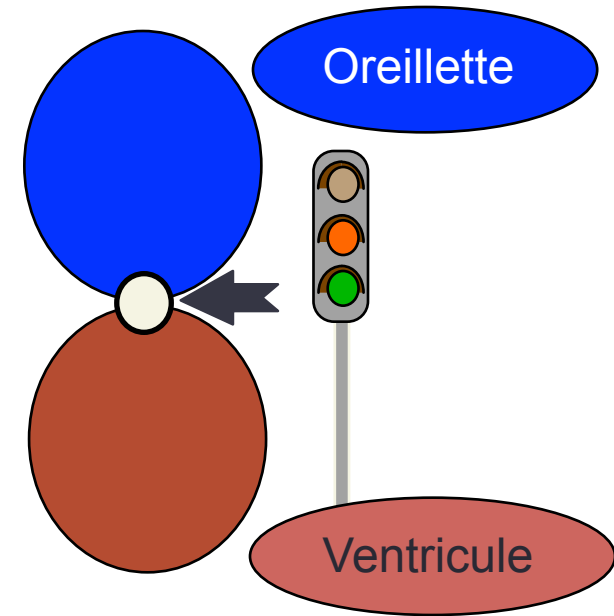
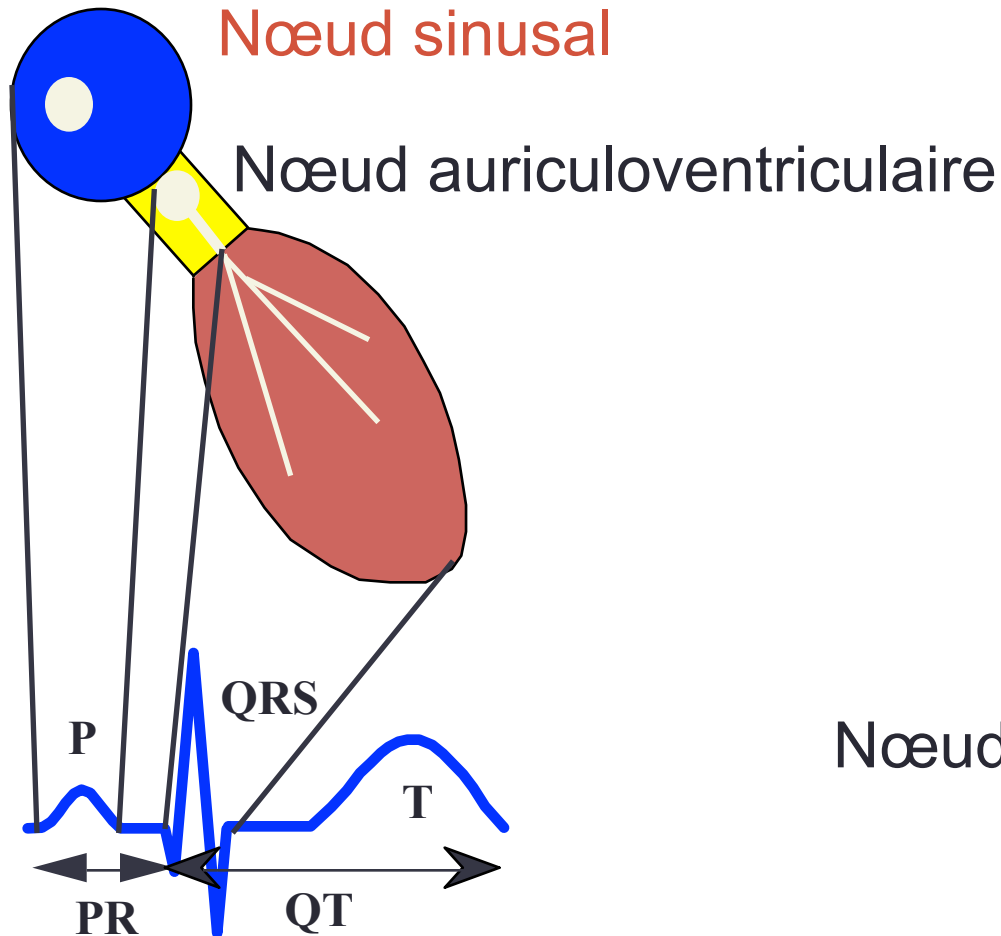


Rappel anatomique

Nœud sinusal:	120-180/min
NAV:	80-120/min
Ventricules:	40-80/min



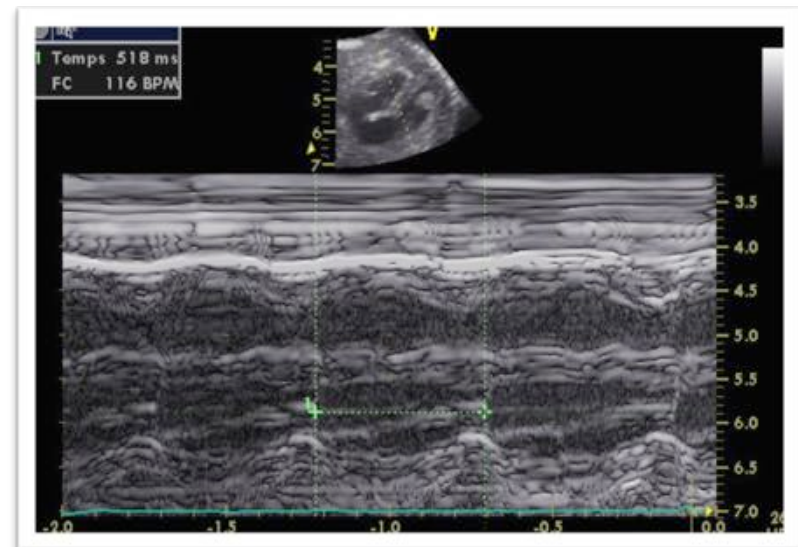
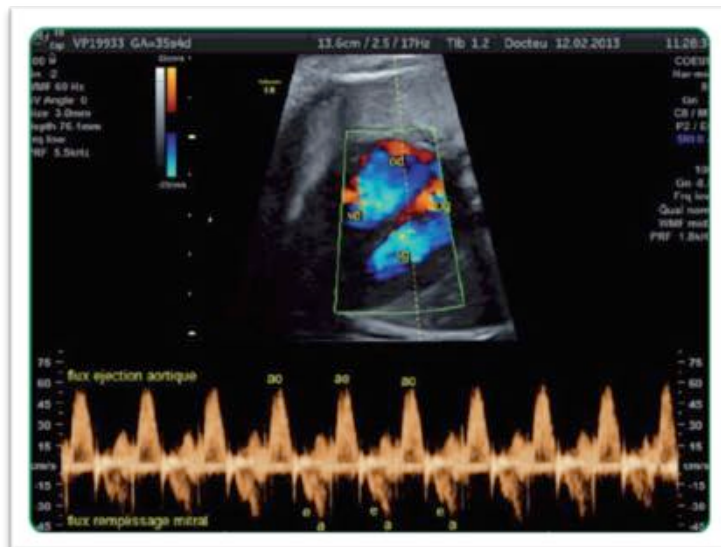
Rappel : la séquence atrioventriculaire



Nœud auriculoventriculaire
« régulateur »

Aspects techniques en prénatal

- Mode TM pour visualiser la contraction ventriculaire et la contraction auriculaire
- Doppler aorte-valve mitrale
- Doppler aorte-VCS



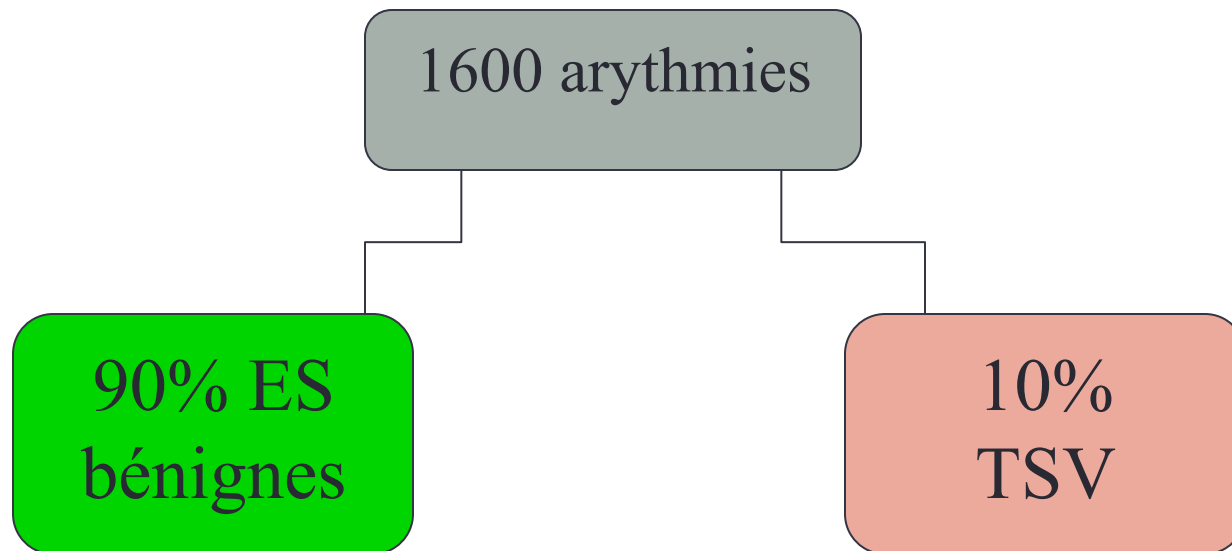
Les arythmies foetales

- Extrasystoles
- Tachycardies permanentes $> 180/\text{mn}$
- Bradycardies permanentes $< 125/\text{mn}$
- Dissociations auriculoventriculaires : BAV

Arythmies IPP-UE3C : 2002-2012

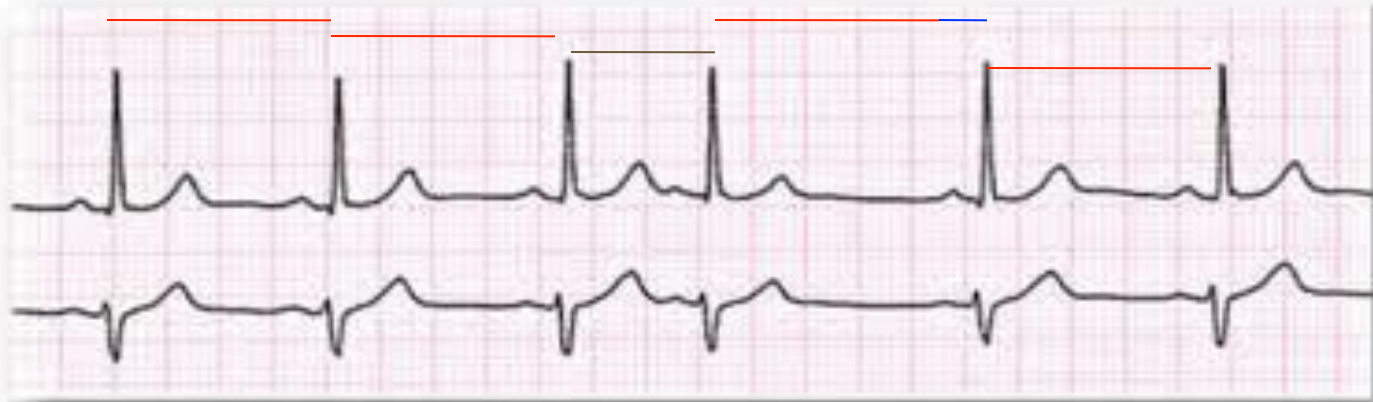
(n=1600)

8% des indications d' échocardiographie foetales



Les extrasystoles

- **Extrasystole** : battement prématuré



- Pause compensatrice

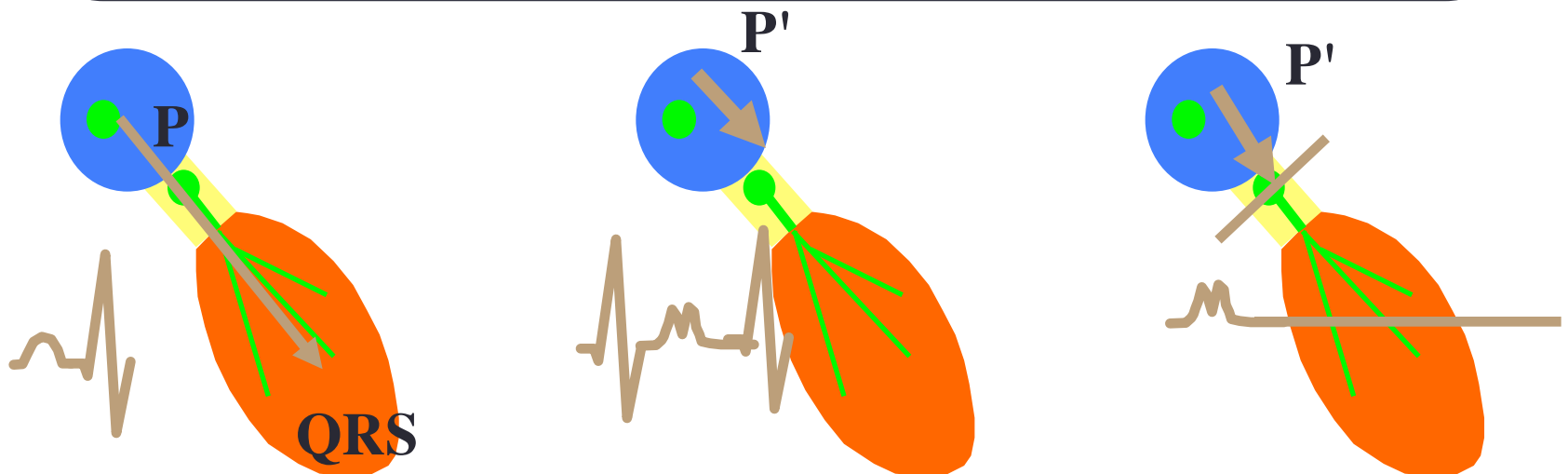
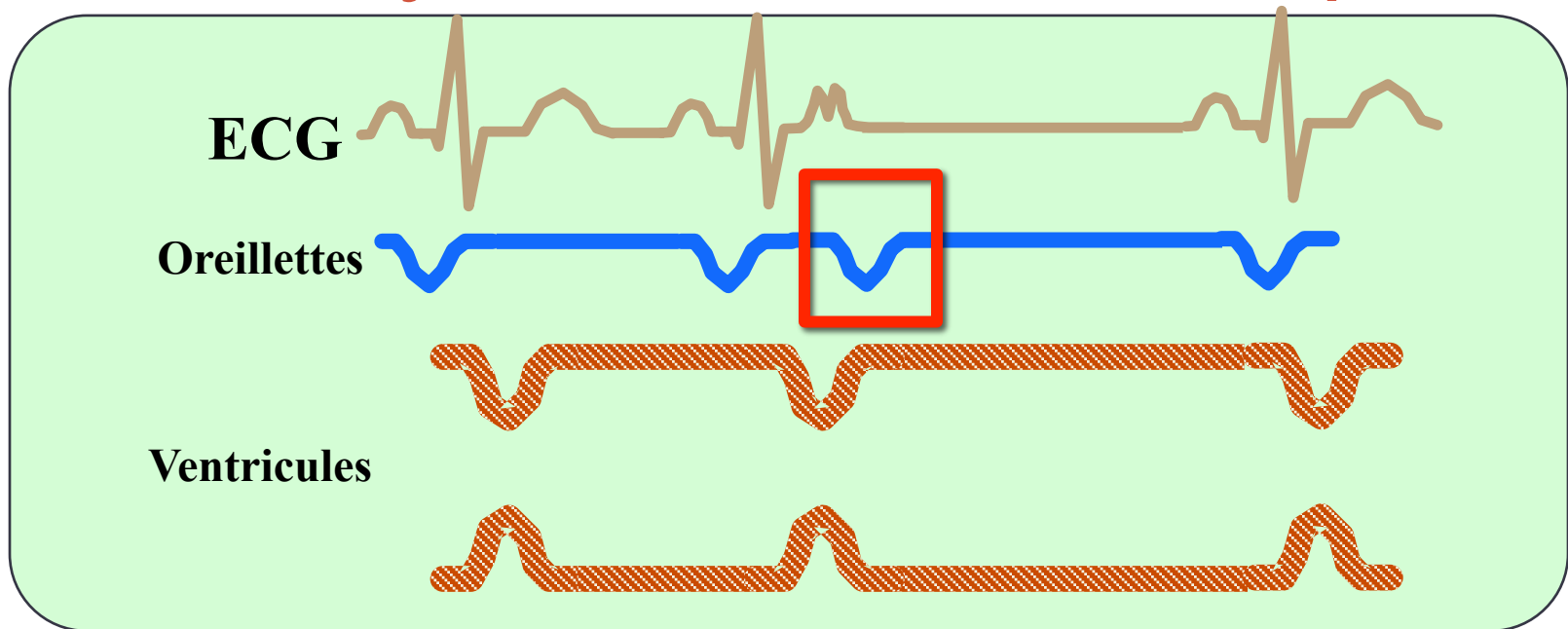
Les extrasystoles



Les extrasystoles

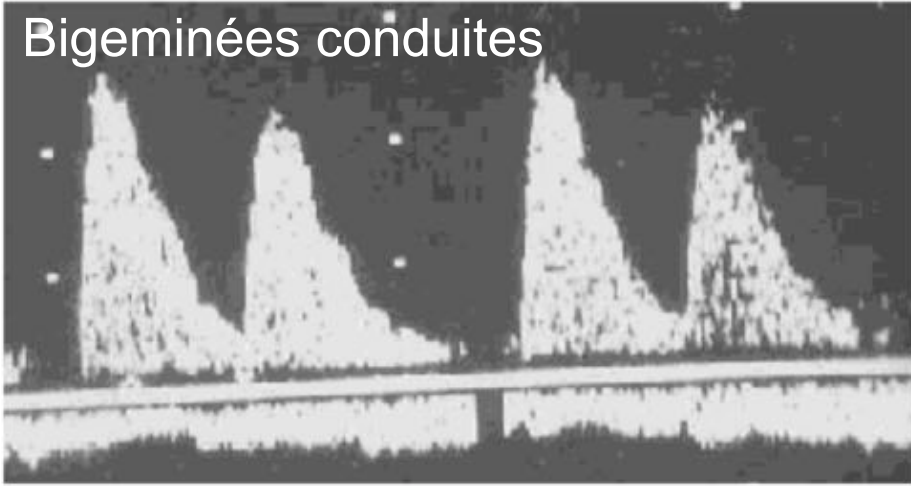
- Le plus souvent:
 - résolutives, isolées, non dangereuses, pas de traitement
- Rarement : risque de survenue de tachycardie
 - surveillance hebdomadaire tant qu'elles persistent
- Prévoir un ECG en néonatal :
 - WPW, QT long

Extrasystole auriculaire bloquée

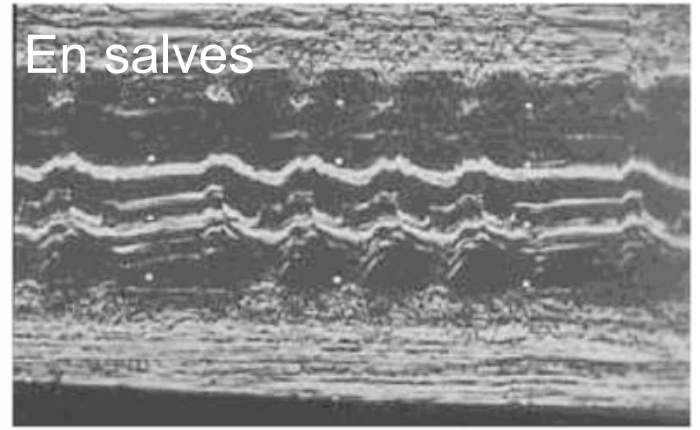


Extrasystoles

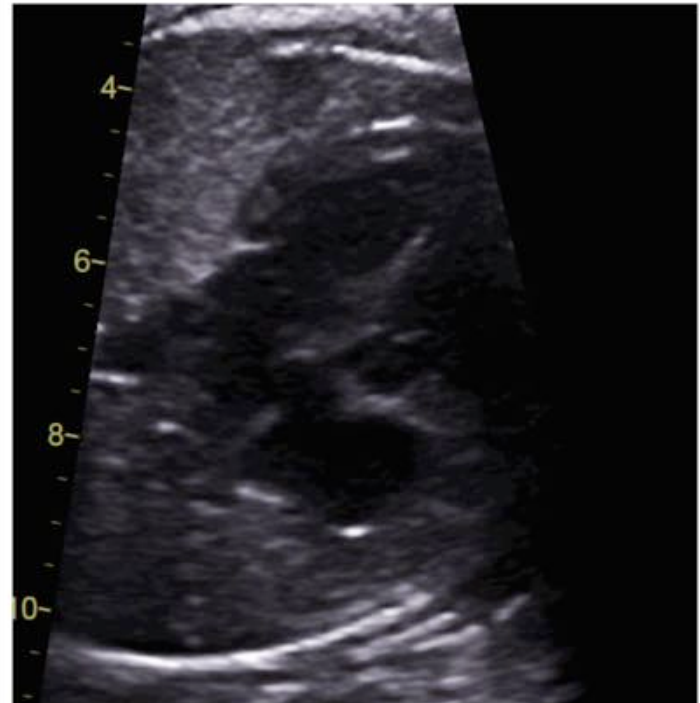
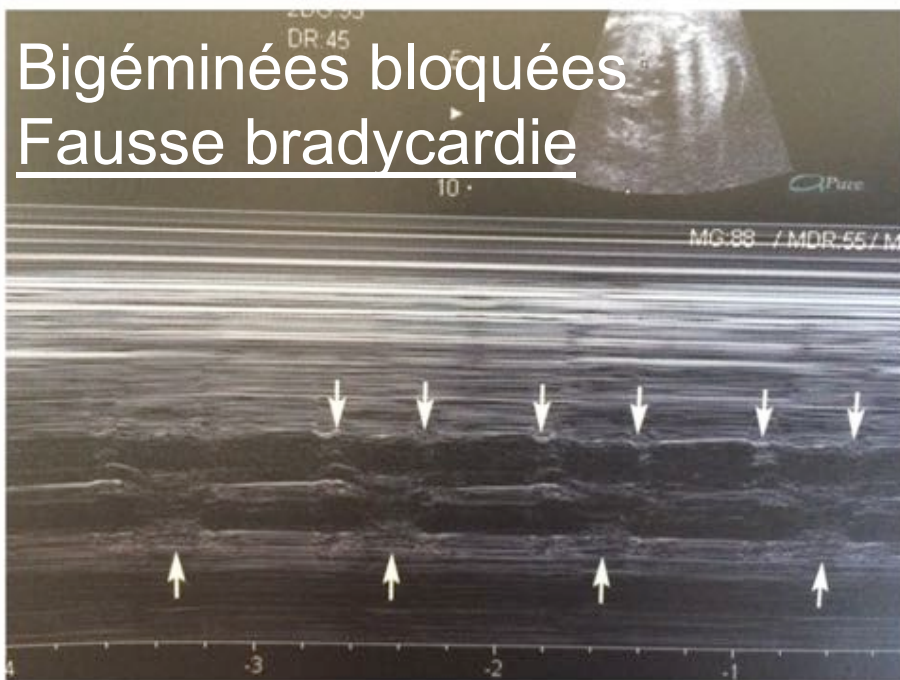
Bigeminées conduites



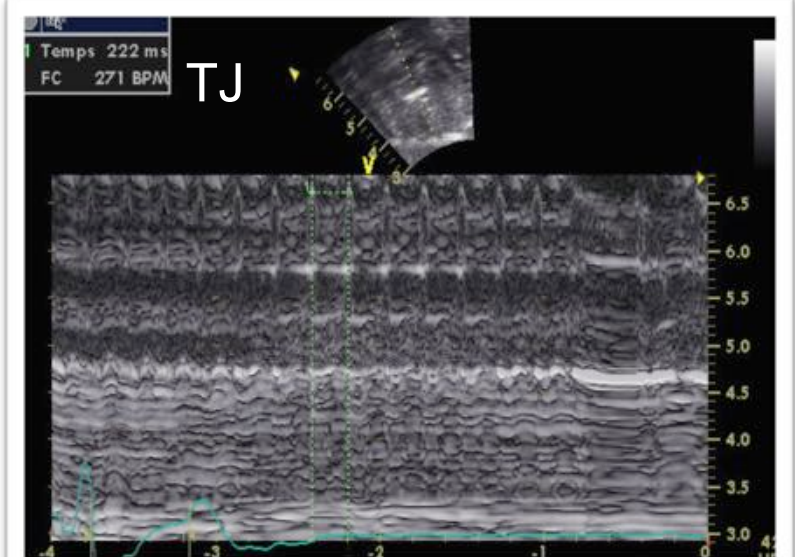
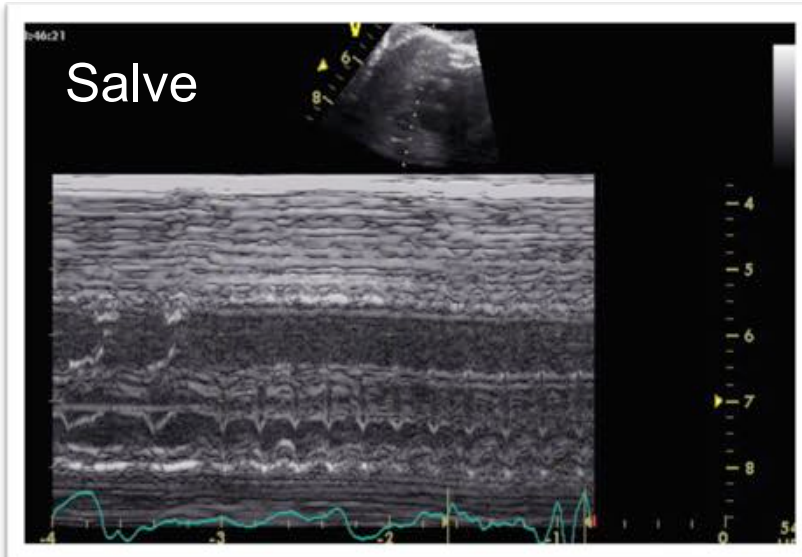
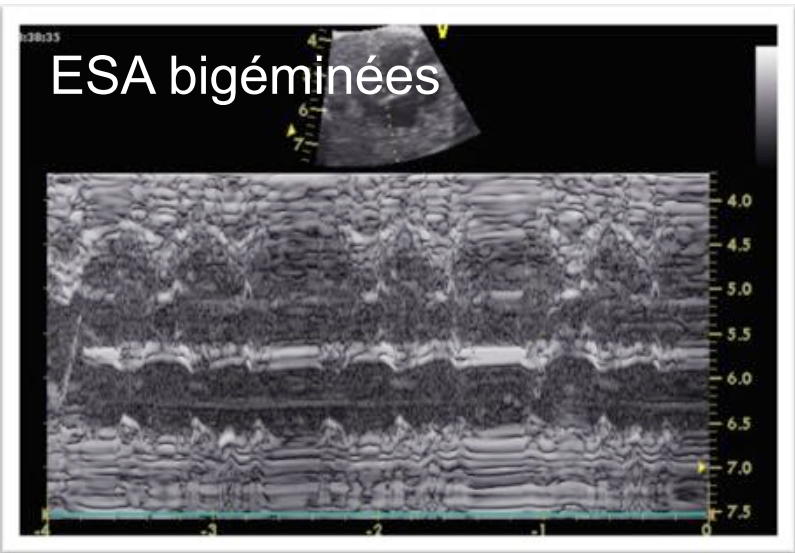
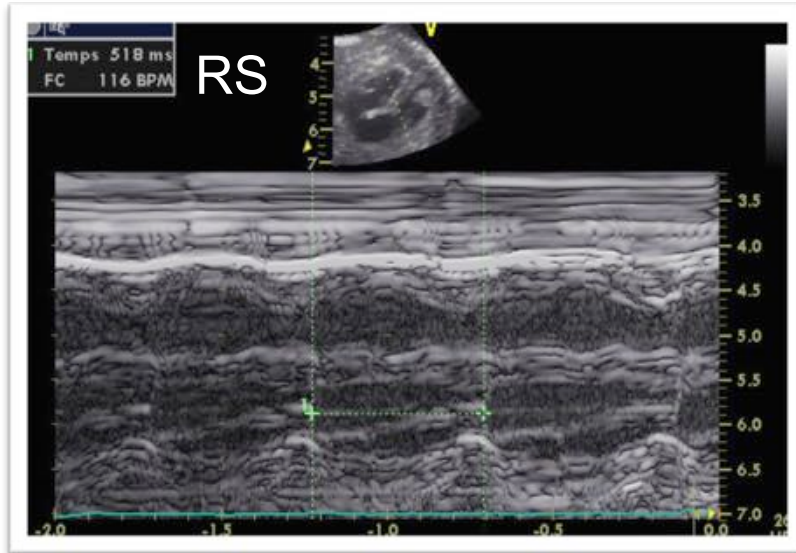
En salves



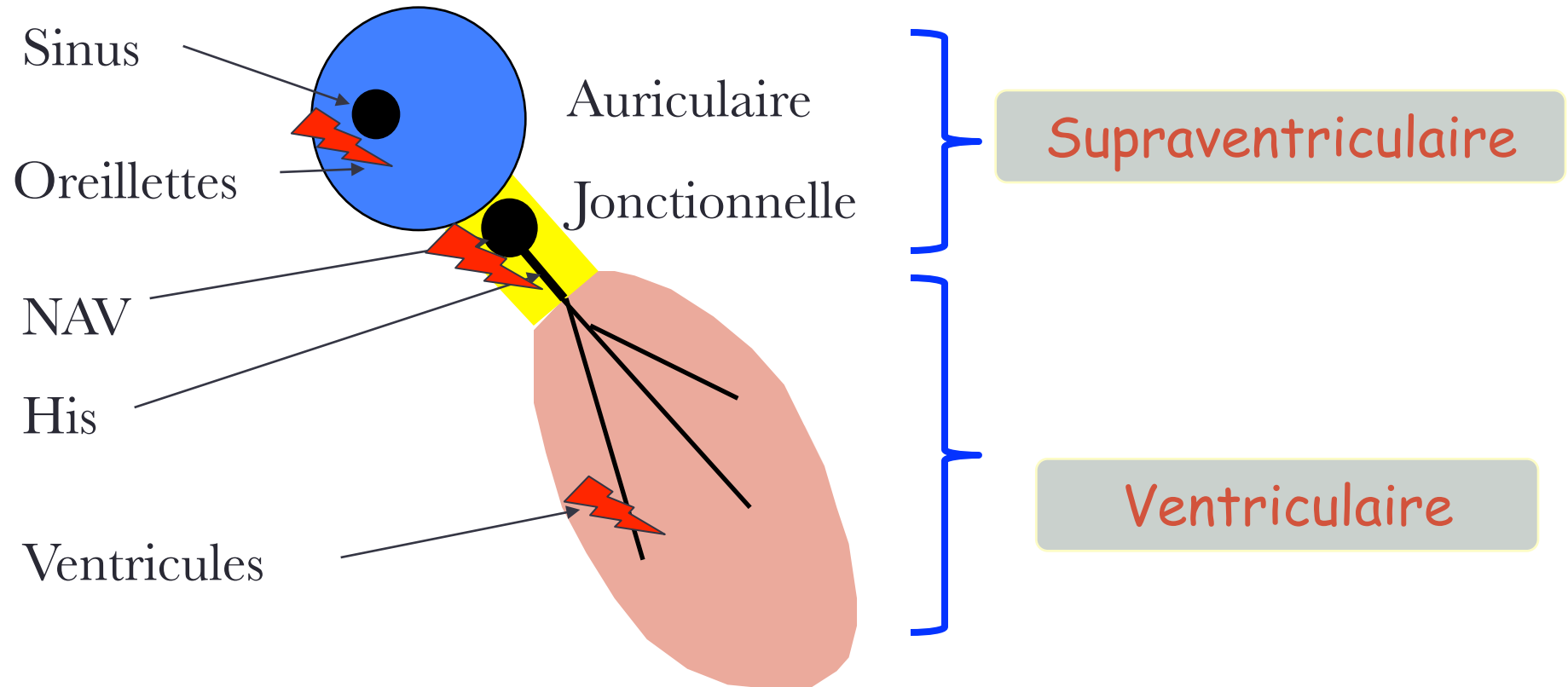
Bigémínées bloquées
Fausse bradycardie



De l'extrasystole au trouble du rythme soutenu...



Tachycardies



Tachycardies : classification

Tachycardies auriculaires

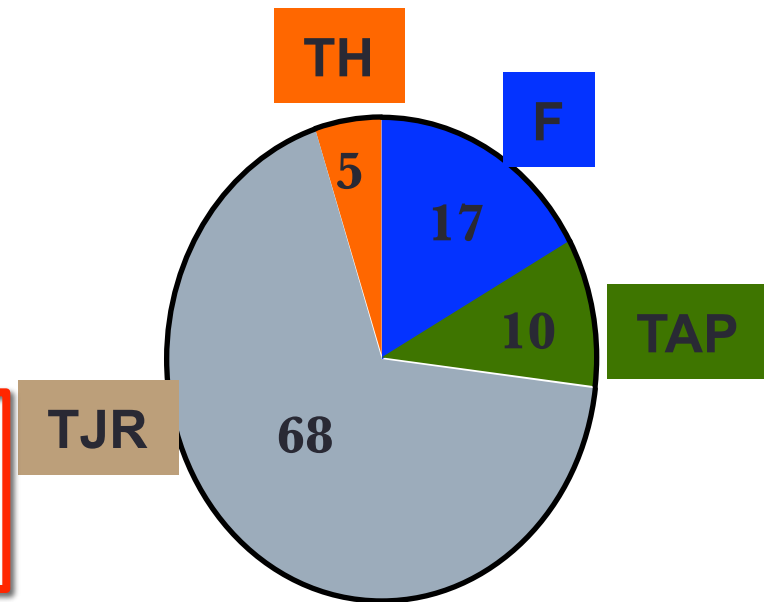
- Flutter (F)
- Tachysystolie auriculaire
- Tachycardie atriale polymorphe (TAP)

Tachycardies jonctionnelles

- Rythme jonctionnel réciproque (RJR)
- Tachycardie hisienne (TH)

Tachycardies ventriculaires

- TV monomorphe
- Torsades de pointes (QT long)



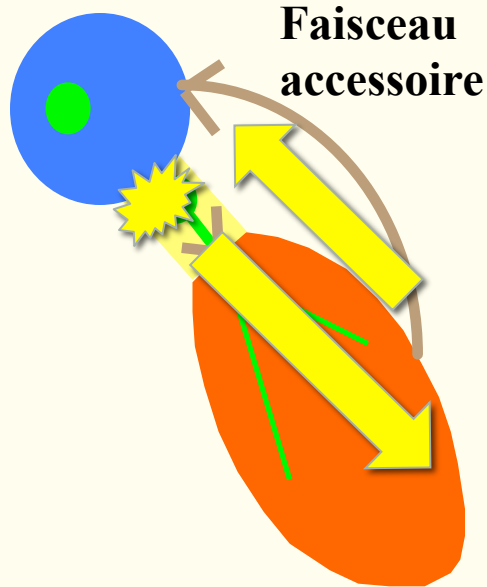
% TSV néonatales

TACHYCARDIES SUPRA-VENTRICULAIRES

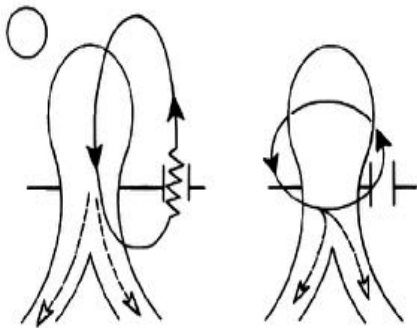
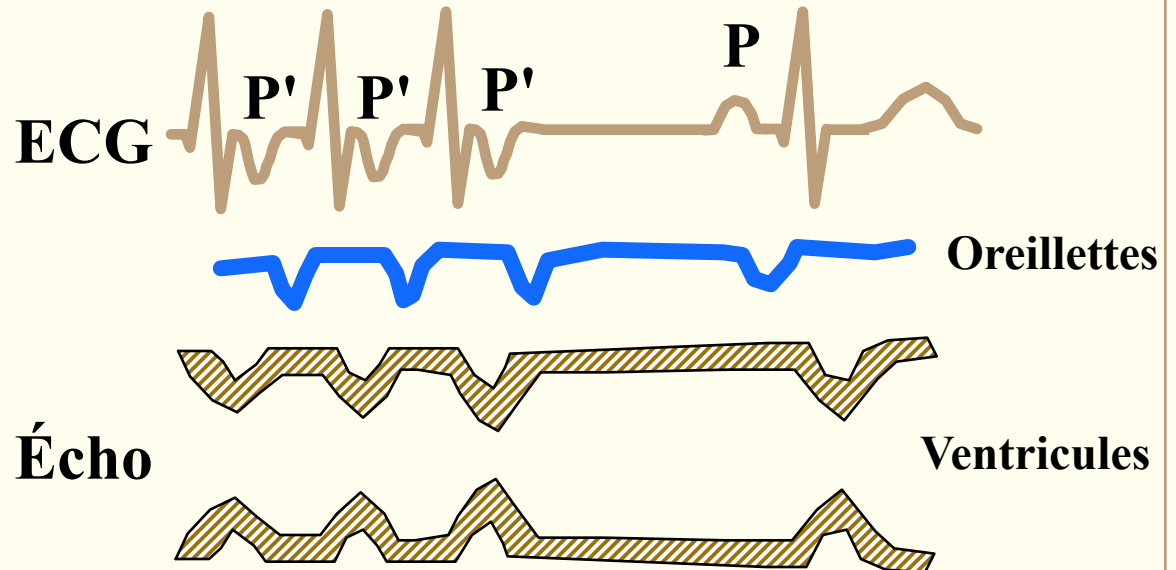
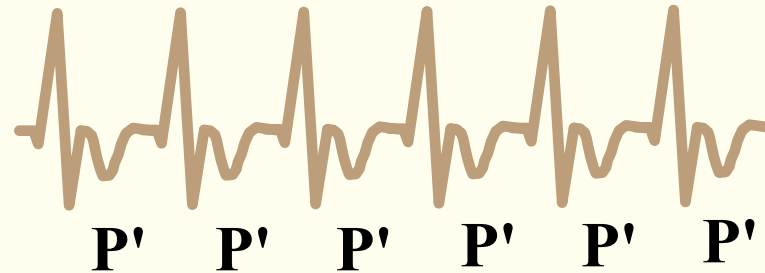
N = 164

- **TERME MOYEN** : 29 SA
- **MECHANISME** : Etude des fréquences /liaison A-V
Echo mode TM-doppler et DTI
- **70% Tachycardie jonctionnelle** : 220-280/min, Liaison 1/1
- **20% Flutter** : O 400-500/min, V 200-250/min, Liaison 2/1 ou 3/1
- **10% Tachycardie atriale chaotique**: O anarchique, liaison AV variable

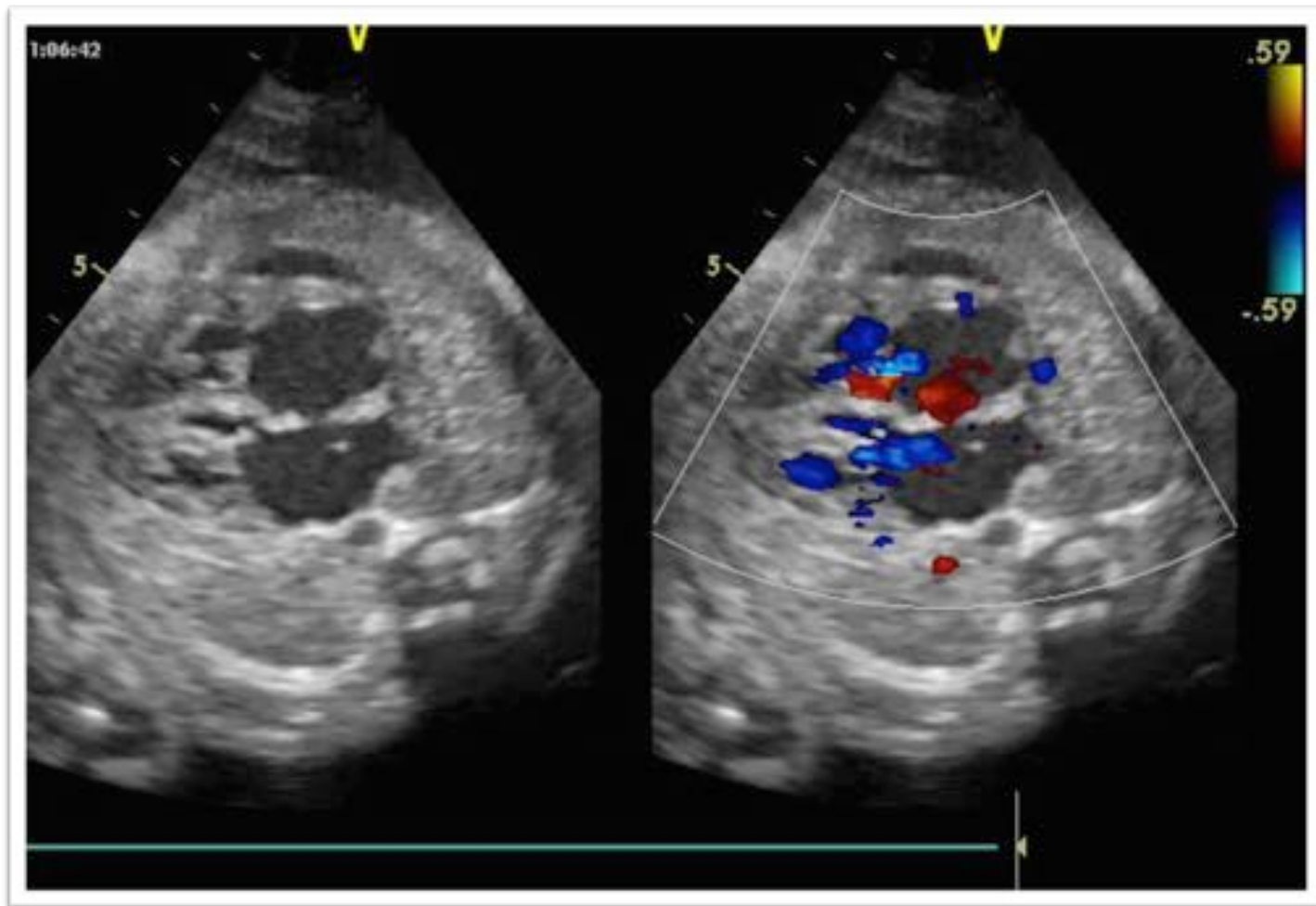
Rythme jonctionnel réciproque



Fréquence : 280



Tachycardie jonctionnelle

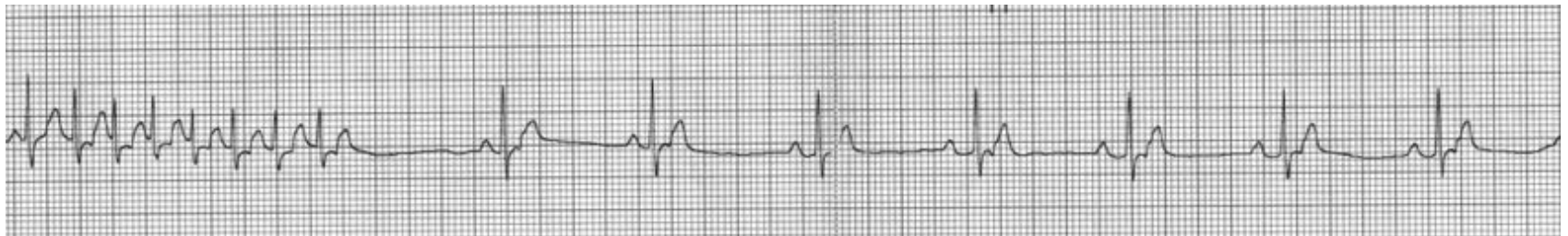
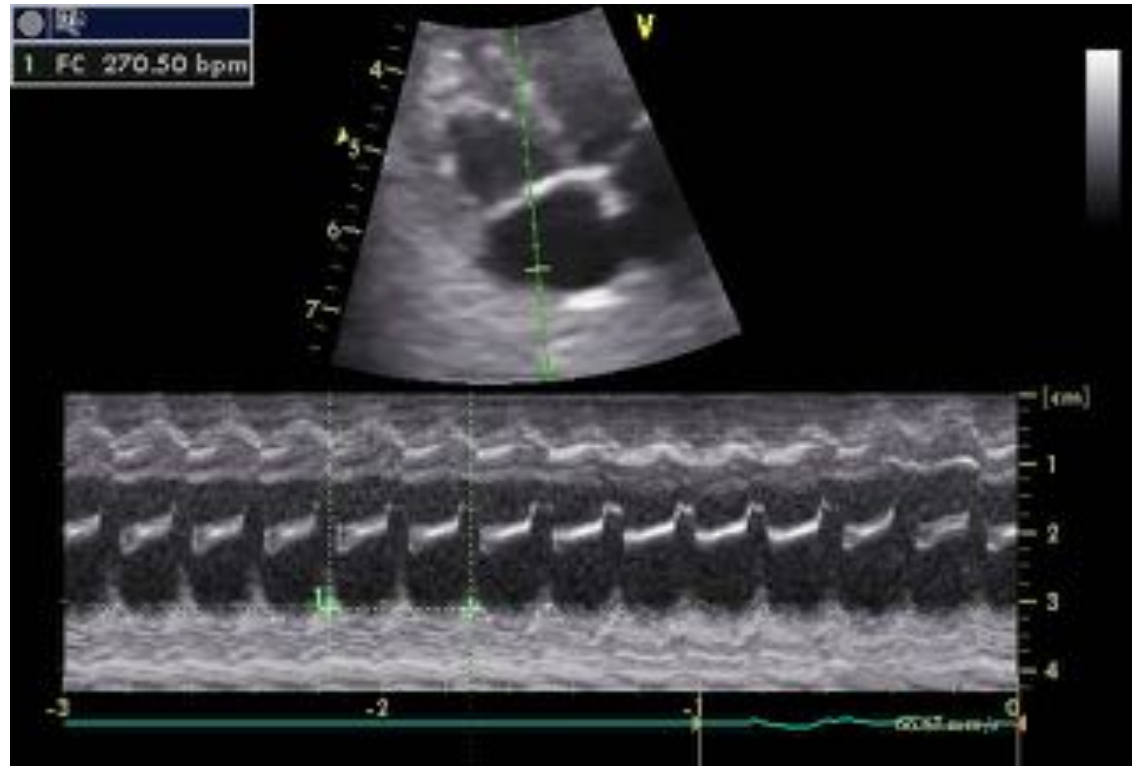
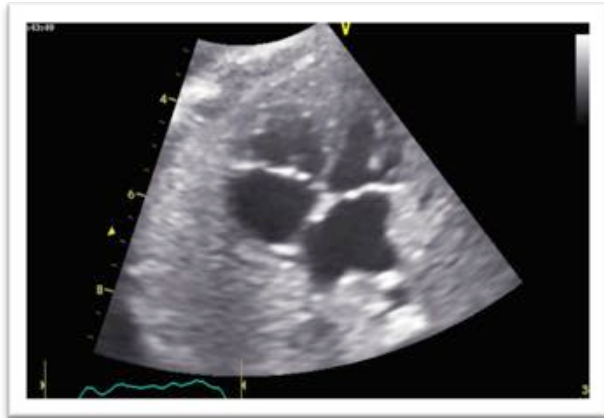


TJ avec anasarque

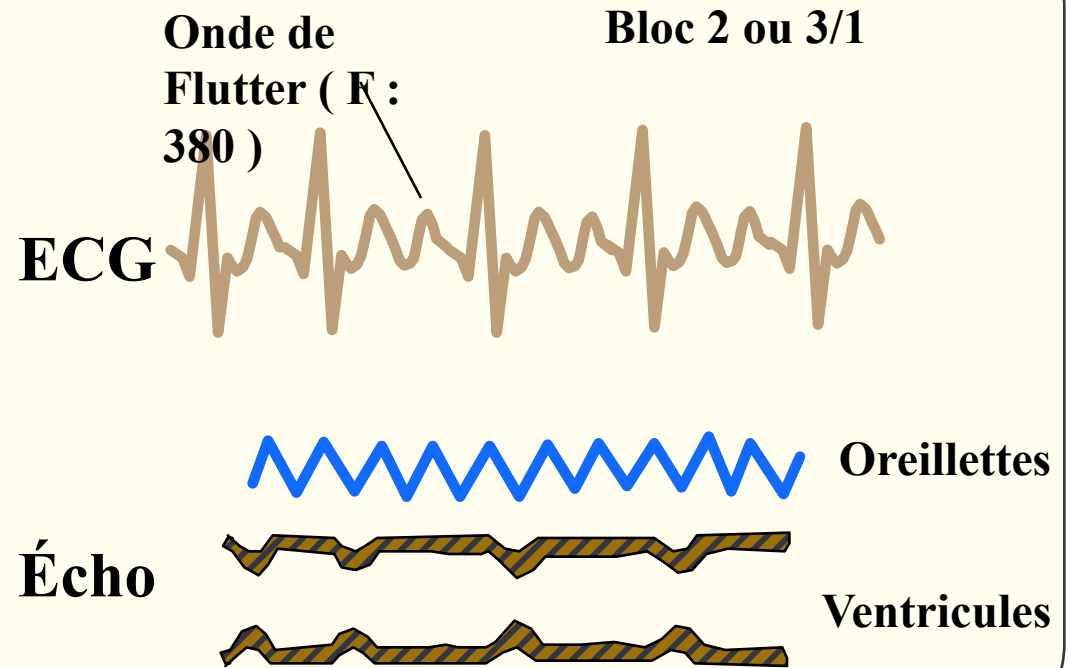
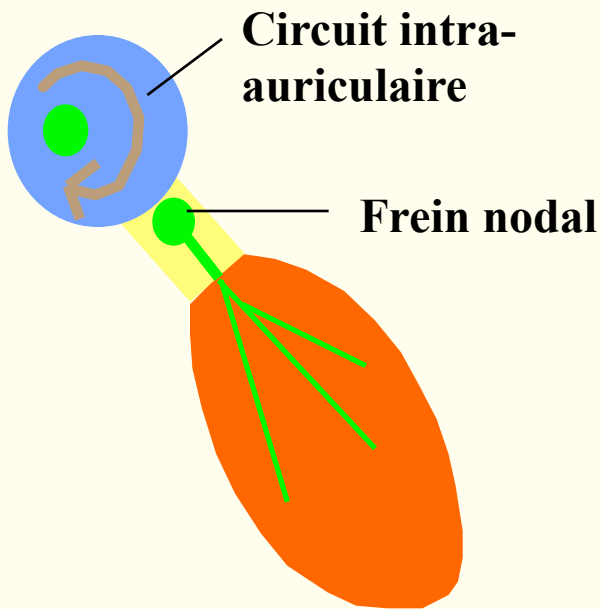


Tachycardie Jonctionnelle par Rythme Réciproque

O = V



Flutter

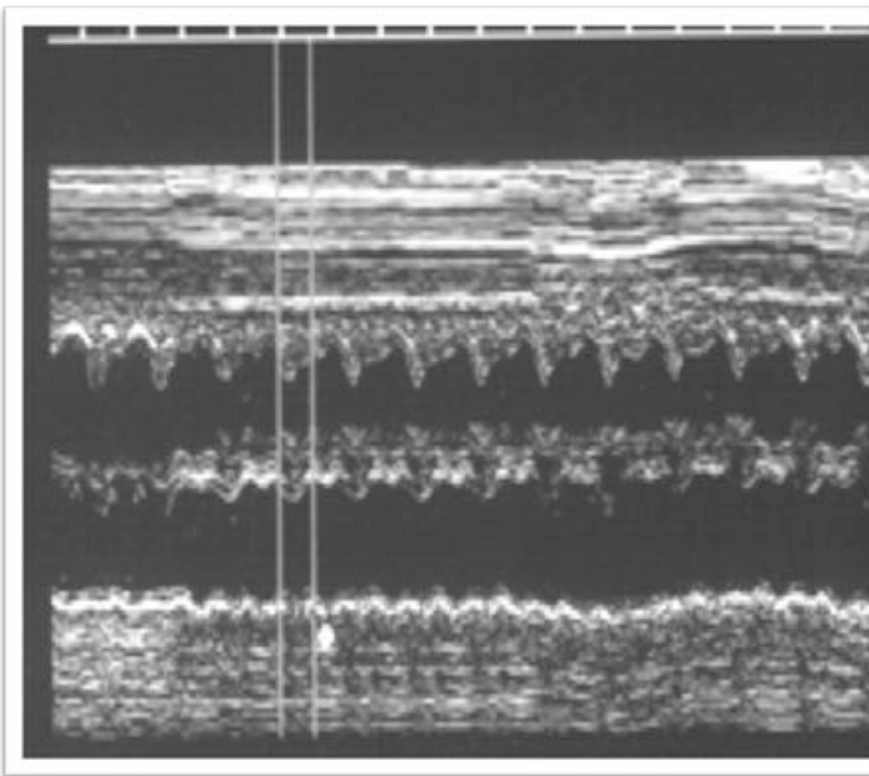


- $O > V$ mais multiple de V
- 2 ou 3 O pour 1 V

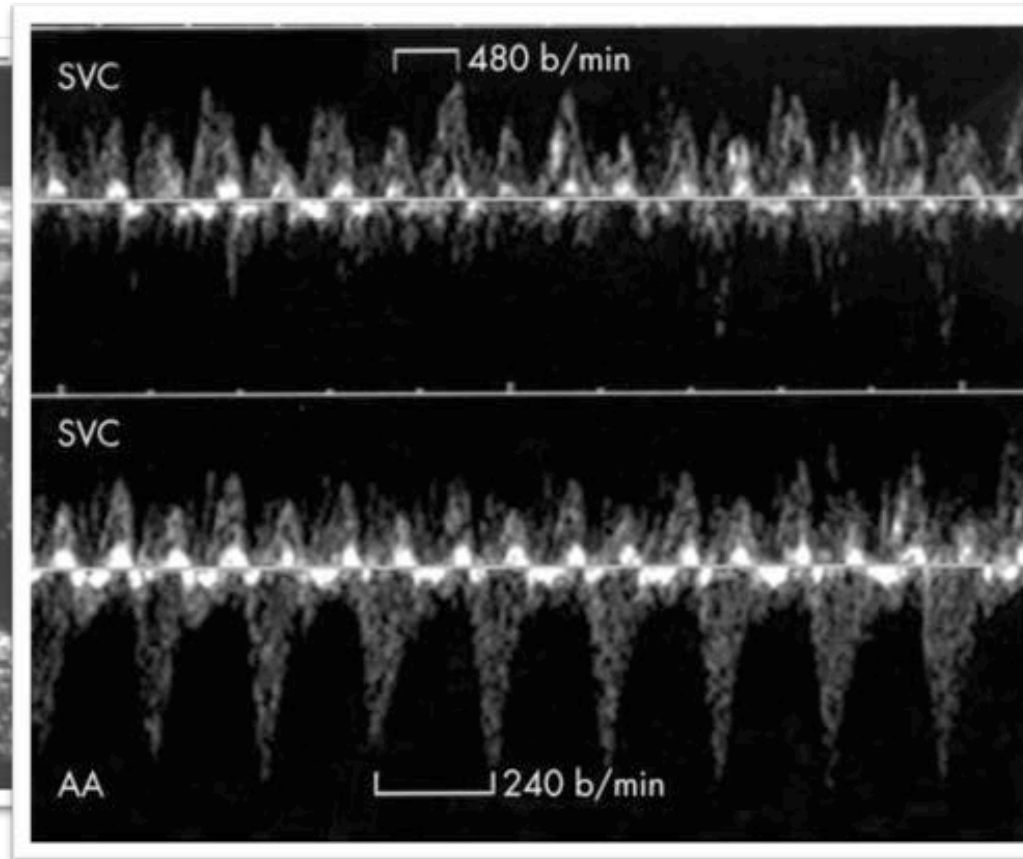
Flutter



Flutter en Mode TM

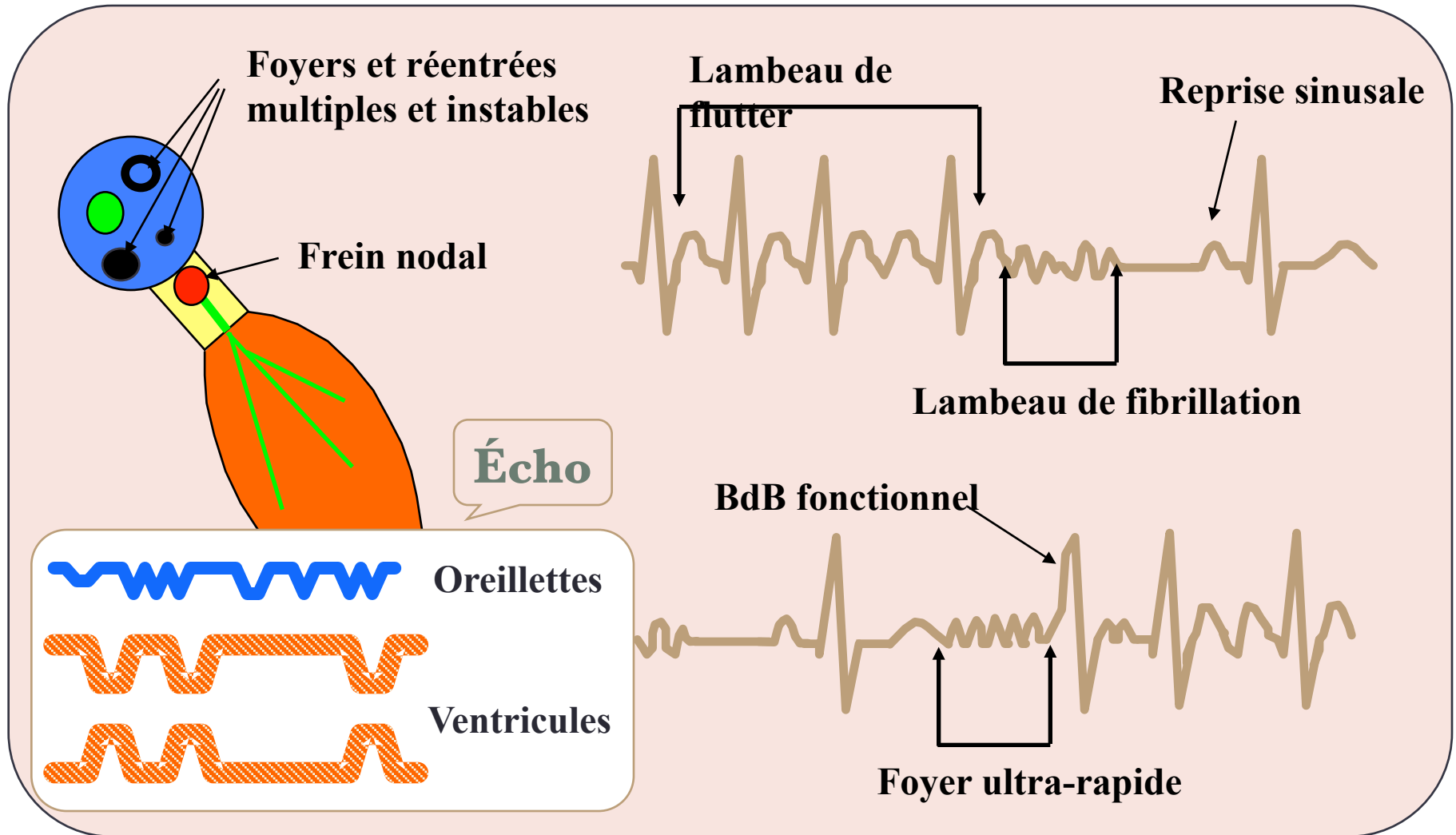


TM passant par Or et V



Doppler fenêtre VCS/Ao

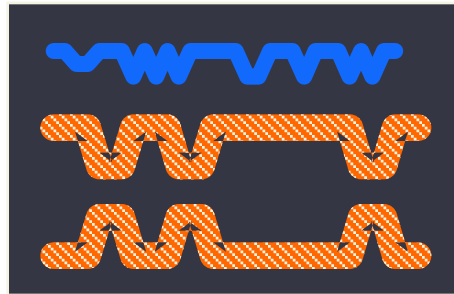
Tachycardie atriale polymorphe



En pratique

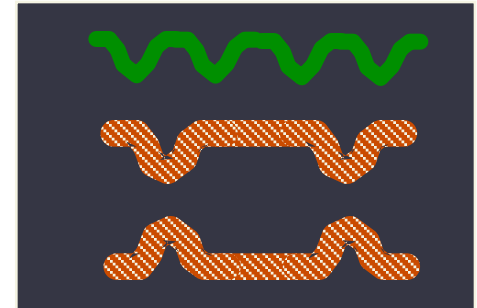
$$O > V$$

O irrégulières



T. atriale polymorphe

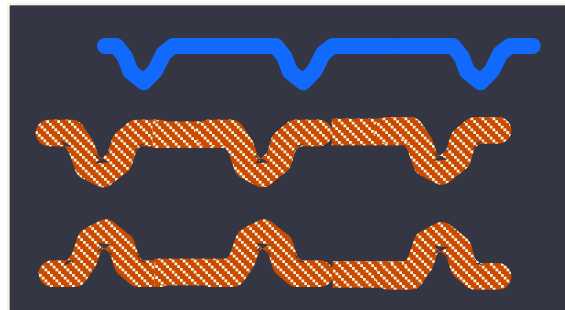
O Régulières à 400



Flutter

$$O = V$$

Rythme jonctionnel réciproque



TSV : CONDUITE PRATIQUE

- ANATOMIE CARDIAQUE (oreillettes dilatées? cardiopathie?)

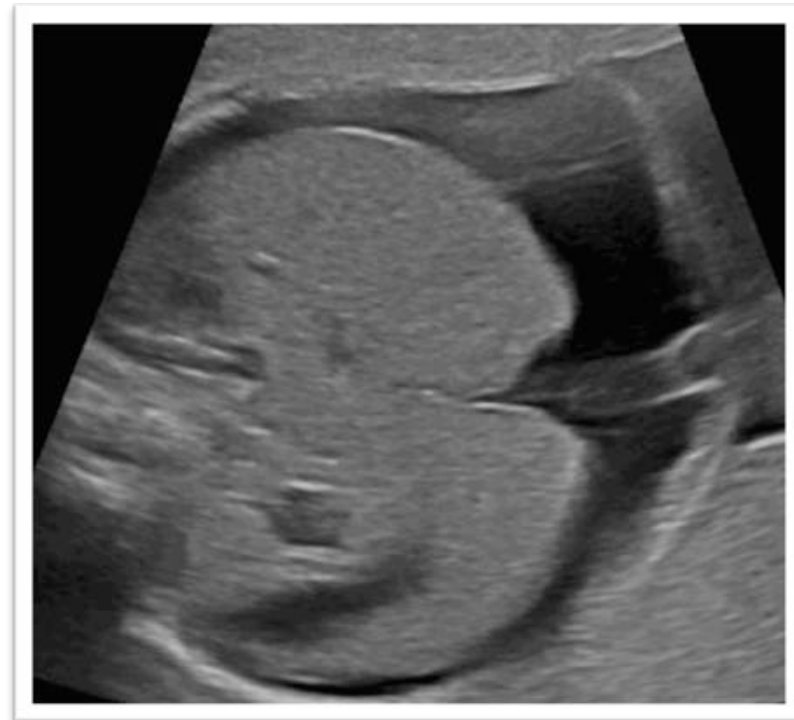
- RETENTISSEMENT HEMODYNAMIQUE ? :

- Anasarque : Oedème, ascite, épanchement pleural ou péricardique
- Dilatation des cavités droites
- Fuite auriculo-ventriculaire
- Contractilité myocardique

- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE MATERNEL :

- Iono, ECG

Contre-indication au ttt anti-arythmique ?
Cardiopathie obstructive maternelle, WPW



Traitement fœtal des tachyarythmies

Les critères de choix du médicament

- Données pharmacologiques :
 - absorption, distribution et concentration tissulaires
 - pharmacocinétique placentaire
 - lipo ou hydrosolubilité
 - demi-vie; caractéristiques électrophysiologiques
- effets secondaires: isolés ou en association
- tératogénicité et effets nocifs
- tolérance hémodynamique fœtale : anasarque?
- type de l'arythmie à traiter
- **absence de danger pour la mère**
- utilisation de drogues déjà connues en pédiatrie
- expérience personnelle et de l'équipe

TSV : LES TRAITEMENTS (1)

DIGOXINE: FIRST LINE

- **Ralentit conduction AV antrograde (fréquence V)**
- Inotrope +
- passage placentaire 40-90%
- En IC (anasarque): 20-40%
- **Cp** 0.25 mg : 2-3 /j en 3 prises (Digoxinémie : 0.8-2 ng/ml)
- **CI maternelles** : BAV / hyperexcitabilité V / CMO
- **Surveillance** : taux sériques / ECG / Intoxication
- Réduction en 5-10 jours

TSV : LES TRAITEMENTS (2)

FLECAINE: en cas d'échec de la Digoxine ou si anasarque

- Absorption: 60-90%; bon passage transplacentaire en cas d'anasarque
- Inotrope négatif
- Ralentit voie accessoire, pas d'effet NAV
- Effet pro-arrythmogène: Troubles du rythme ventriculaire

Utilisation si :

- Menace sur le pronostic vital foetal
- Absence de trouble de la fonction VG
- Absence de cardiopathie maternelle

TSV : LES TRAITEMENTS (3)

SOTALOL

- Beta-bloquant
- **Ralentit conduction AV et voie accessoire**
- Excellent passage transplacentaire
- Traitement électif du flutter auriculaire
- Possible effet pro-arythmique (allongement QT)

- Effets néonataux possible: RCIU, hypoglycémie
- Posologie: 160-480 mg/j

TSV : LES TRAITEMENTS (4)

AMIODARONE: 3eme intention

- Classe III – très puissant antiarythmique
- Passage transplacentaire médiocre
- Actif à l' étage auriculaire et ventriculaire
- **Demi-vie longue: 30-110 jours**
- **Interaction avec la digoxine**

- **Effets indésirables (mère et enfant):**
 - Atteinte thyroïdienne
 - Dépôts cornéens, cutanés
 - Fibrose hépatique, pulmonaire, rétropéritonéale

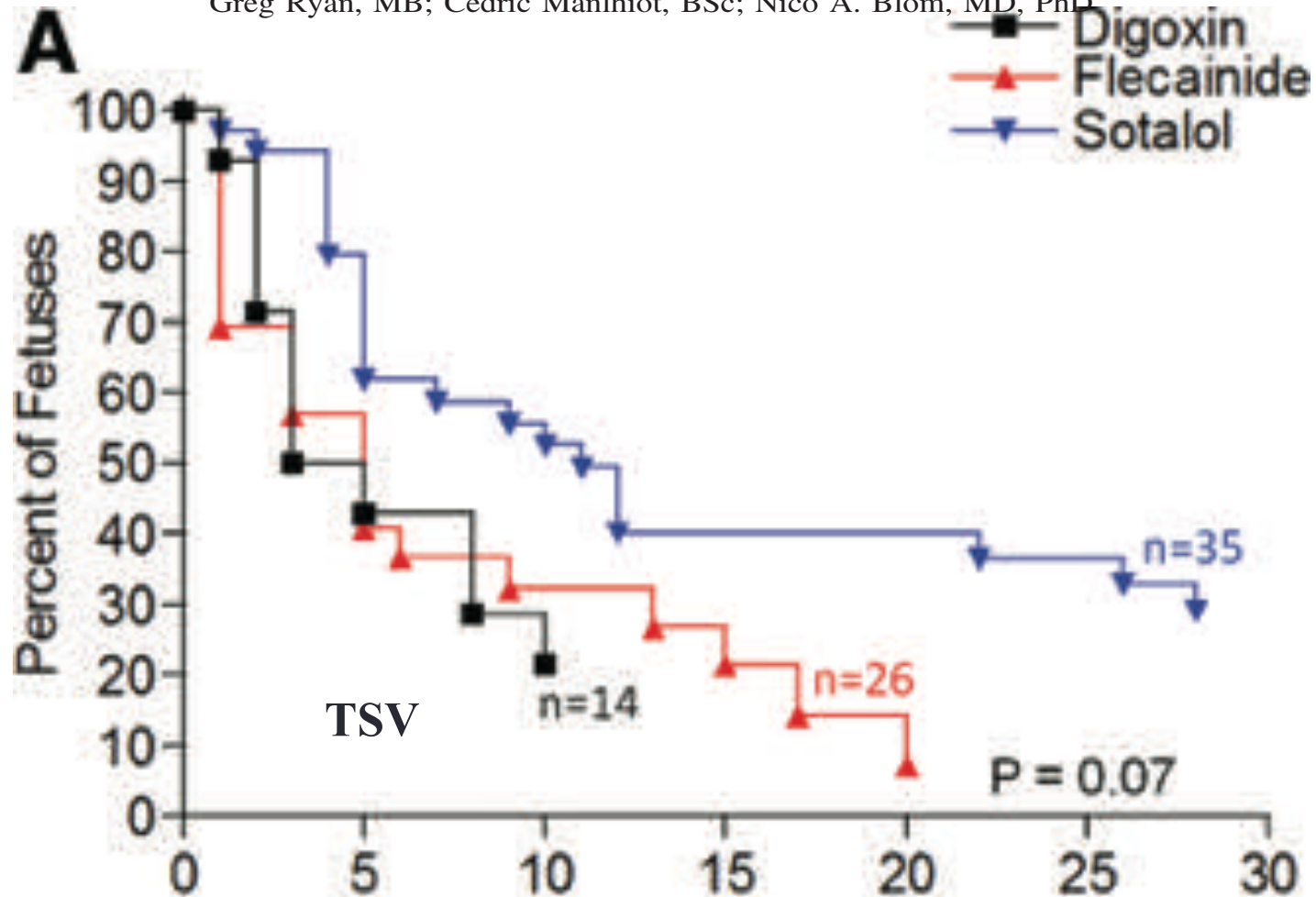
TSV: LES TRAITEMENTS – EFFICACITÉ

Médicament	Conversion	Anasarque
• Digoxine	50-100%	0-20%
• Flecainide	58-100%	43-59%
• Sotalol	40-100%	50%

Comparison of Transplacental Treatment of Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias With Digoxin, Flecainide, and Sotalol

Results of a Nonrandomized Multicenter Study

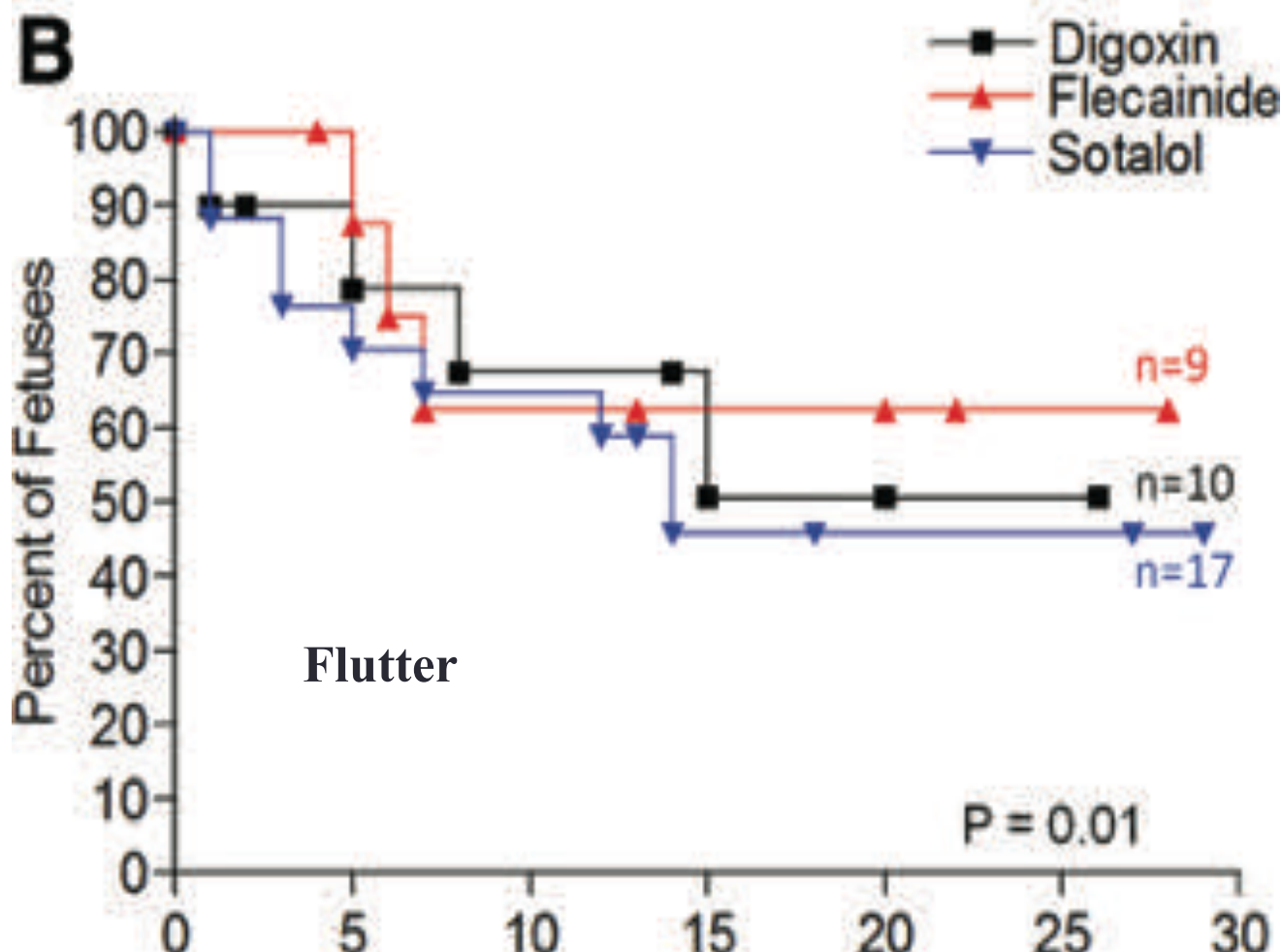
Edgar T. Jaeggi, MD, FRCPC; Julene S. Carvalho, MD, PhD; Ernestine De Groot, MD; Olus Api, MD; Sally-Ann B. Clur, MBBCh, MSc, FCP; Lukas Rammeloo, MD; Brian W. McCrindle, MD, FRCPC; Greg Ryan, MB; Cedric Manlhiot, BSc; Nico A. Blom, MD, PhD



Comparison of Transplacental Treatment of Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias With Digoxin, Flecainide, and Sotalol

Results of a Nonrandomized Multicenter Study

Edgar T. Jaeggi, MD, FRCPC; Julene S. Carvalho, MD, PhD; Ernestine De Groot, MD; Olus Api, MD; Sally-Ann B. Clur, MBBCh, MSc, FCP; Lukas Rammeloo, MD; Brian W. McCrindle, MD, FRCPC; Greg Ryan, MB; Cedric Manlhiot, BSc; Nico A. Blom, MD, PhD



Les associations?

En cas d'hydrops, l'urgence est de restaurer une hémodynamique correcte

- **Digoxine + Flécaïne:**

Digoxine ralentit nœud AV – peut favoriser la conduction antérograde sur la voie accessoire

Flecaine: impact sur la conduction auriculaire et ventriculaire, ralentit voie accessoire, pas d'impact sur le nœud AV

Notre attitude aujourd'hui

TSV sans retentissement hémodynamique :

- Digoxine seule (2cp/j puis 3 si échec)
- En absence de réduction : + flécaïne (3cp/j)

TSV avec épanchement :

- Flécaïne (TJ) \pm digoxine (Flutter)

TSV résistante :

- Cordarone 10 cp après arrêt de la digoxine et de la flécaïne

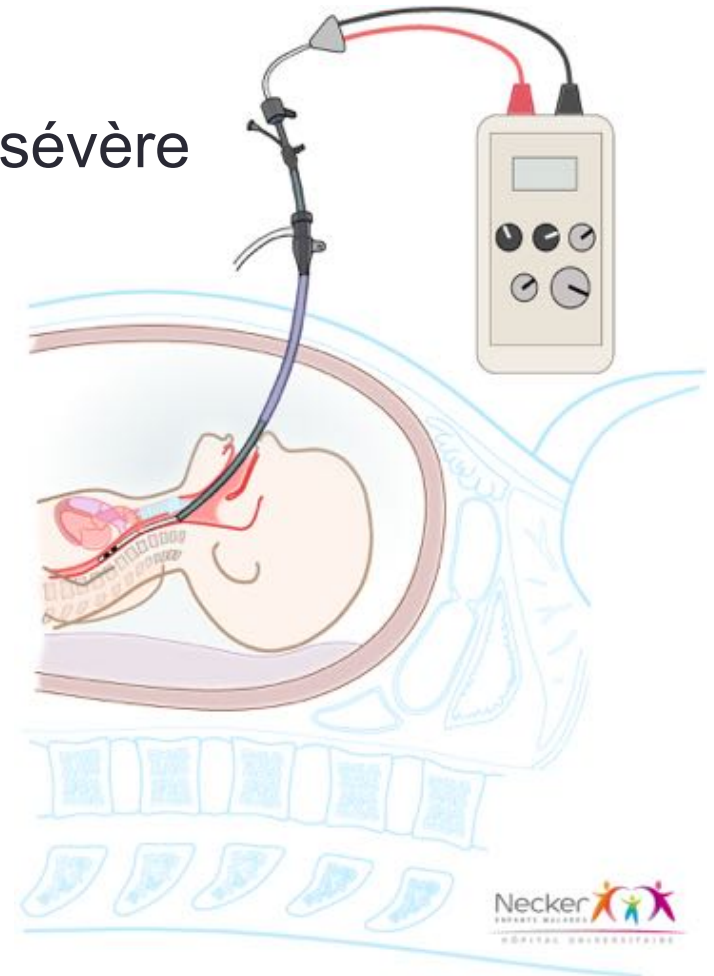
En dehors du flutter facilement réduit, poursuivre le traitement (flécaïne arrêt à 36 SA, relayé par digoxine)

Successful in utero transesophageal pacing for severe drug-resistant tachyarrhythmia

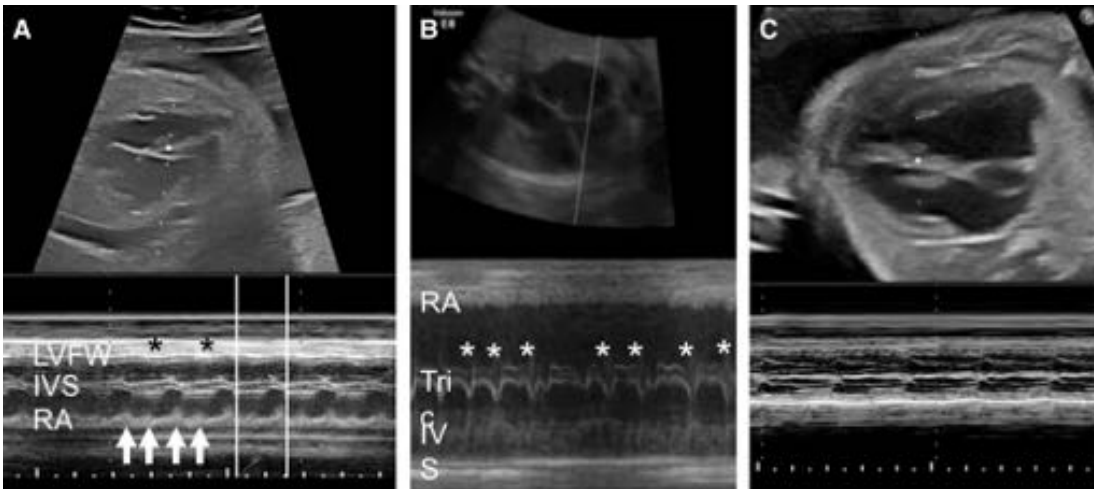


Julien Stirnemann, MD; Alice Maltret, MD; Ayman Haydar, MD; Bertrand Stos, MD; Damien Bonnet, MD; Yves Ville, MD

- Approche novateur en cas d'hydrops sévère
- Echec du traitement antiarythmique
- Menace du pronostic vital



Necker
ENFANTS MALADES
HÔPITAL UNIVERSITAIRE



M mode echocardiography at referral demonstrates **A**, atrial flutter, **B**, right after in utero transesophageal pacing demonstrating atrial fibrillation, and **C**, on day 1 after in utero transesophageal pacing that demonstrated normal ventricular rate. Arrows indicate ventricle systole; stars indicate auricular systole.

Stirnemann. Successful IUTP for severe drug-resistant tachyarrhythmia. Am J Obstet Gynecol 2018.

Stirnemann. Successful IUTP for severe drug-resistant tachyarrhythmia. Am J Obstet Gynecol 2018.

Algorithme de PEC pratique

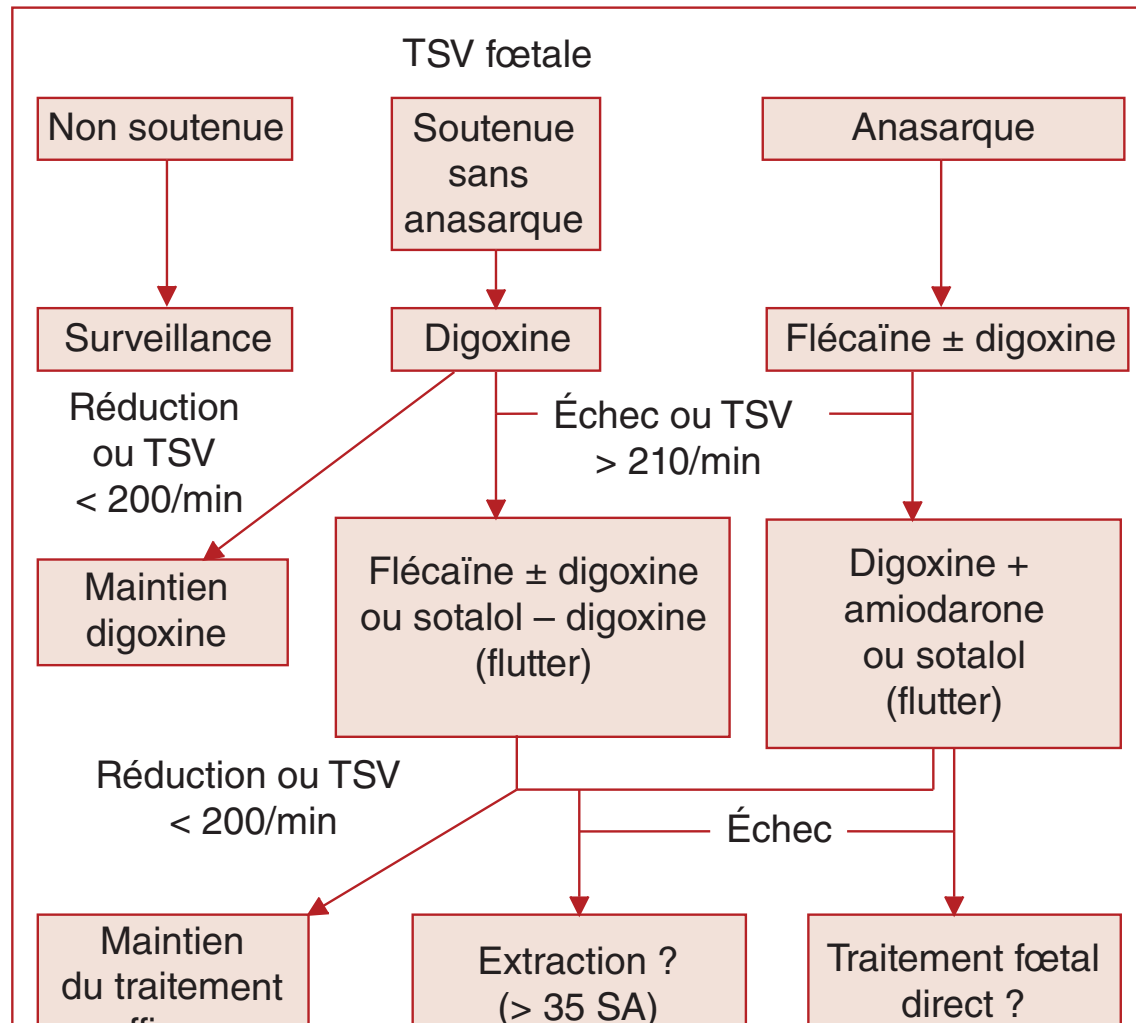


Figure 4. Traitement des TSV fœtales : exemple d'algorithme.

Troubles du rythme ventriculaires

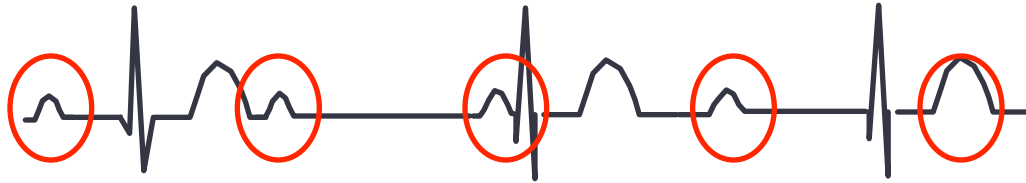
- Diagnostic difficile
- Cardiopathie?
- Fréquence plus lente que les TSV
- Rechercher une anomalie du QT à la naissance

TROUBLES DE LA CONDUCTION

Les bradycardies

- Fausse bradycardie : ES bloquées
- QT long congénital
- BAV : immunologique ou cardiopathie

Blocs auriculoventriculaires



- **Cardiopathies congénitales :** doubles discordances
isomérisme gauche
- **Conflit immunologique maternofoetal :**

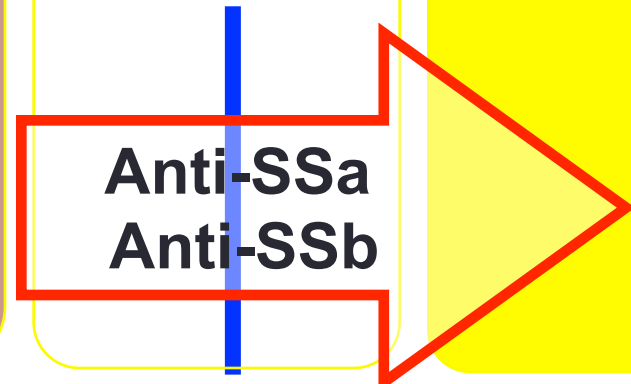
Mère

- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde

Placenta

Anti-SSa
Anti-SSb

Foetus



Pathophysiologie supposée

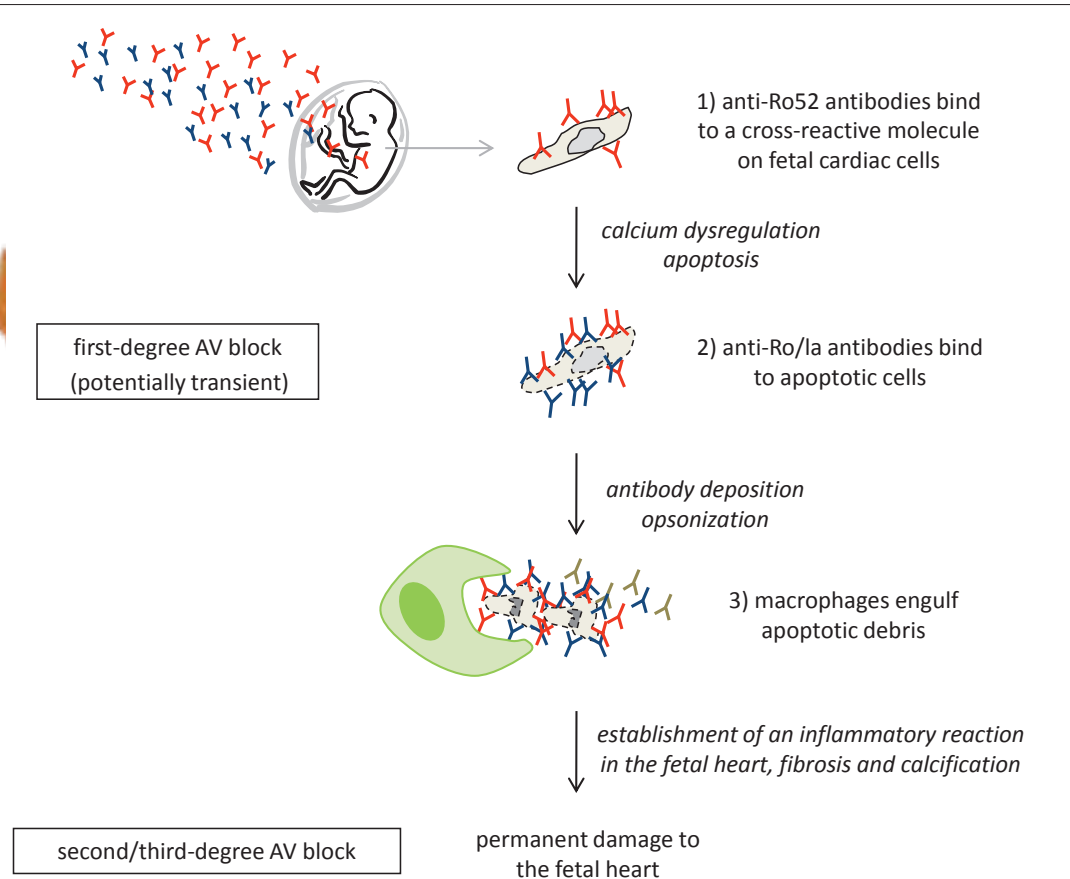


Figure 1. A two-phase model for the development of congenital heart block. Maternal autoantibodies are transferred to the fetus via the placenta during pregnancy. In a first step, anti-Ro52 antibodies may cross-react to a fetal cardiac molecule involved in calcium regulation and initiate cardiac conduction disturbances, detected as first-degree atrioventricular (AV) block (1). Prolonged disruption of calcium homeostasis may result in increased apoptosis in the fetal heart and subsequent exposure of the Ro and La autoantigens to circulating maternal anti-Ro/La antibodies (2). Engulfment of opsonized apoptotic debris by macrophages (3) may then lead to production of pro-inflammatory and pro-fibrotic cytokines, which, together with antibody deposits and recruitment of complement components, will generate a sustained inflammatory reaction in the fetal heart, eventually leading to permanent damage and complete AV block.

BLOCS AURICULO-VENTRICULAIRES

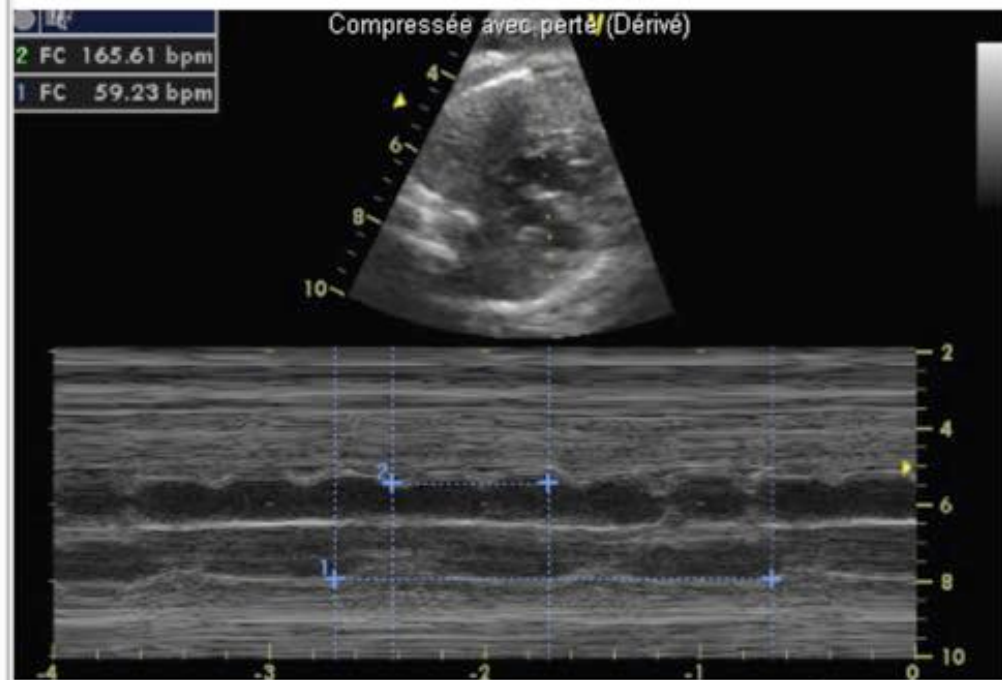
Lupus maternel (anticorps anti SSA et SSB)

- maladie maternelle connue ou non
- risque si Ac ant SSA-SSB + environ 1-3%
- risque de récurrence 19%
- passage placentaire entre 16 et 26 SA

Cardiopathies associées

- CAV
- larges CIV
- ventricule unique
- complexes (double discordance)
- Isomérisme gauche

BLOC AURICULO-VENTRICULAIRE



Classification BAV

BAV 1:

- allongement du PR ou du délais AV

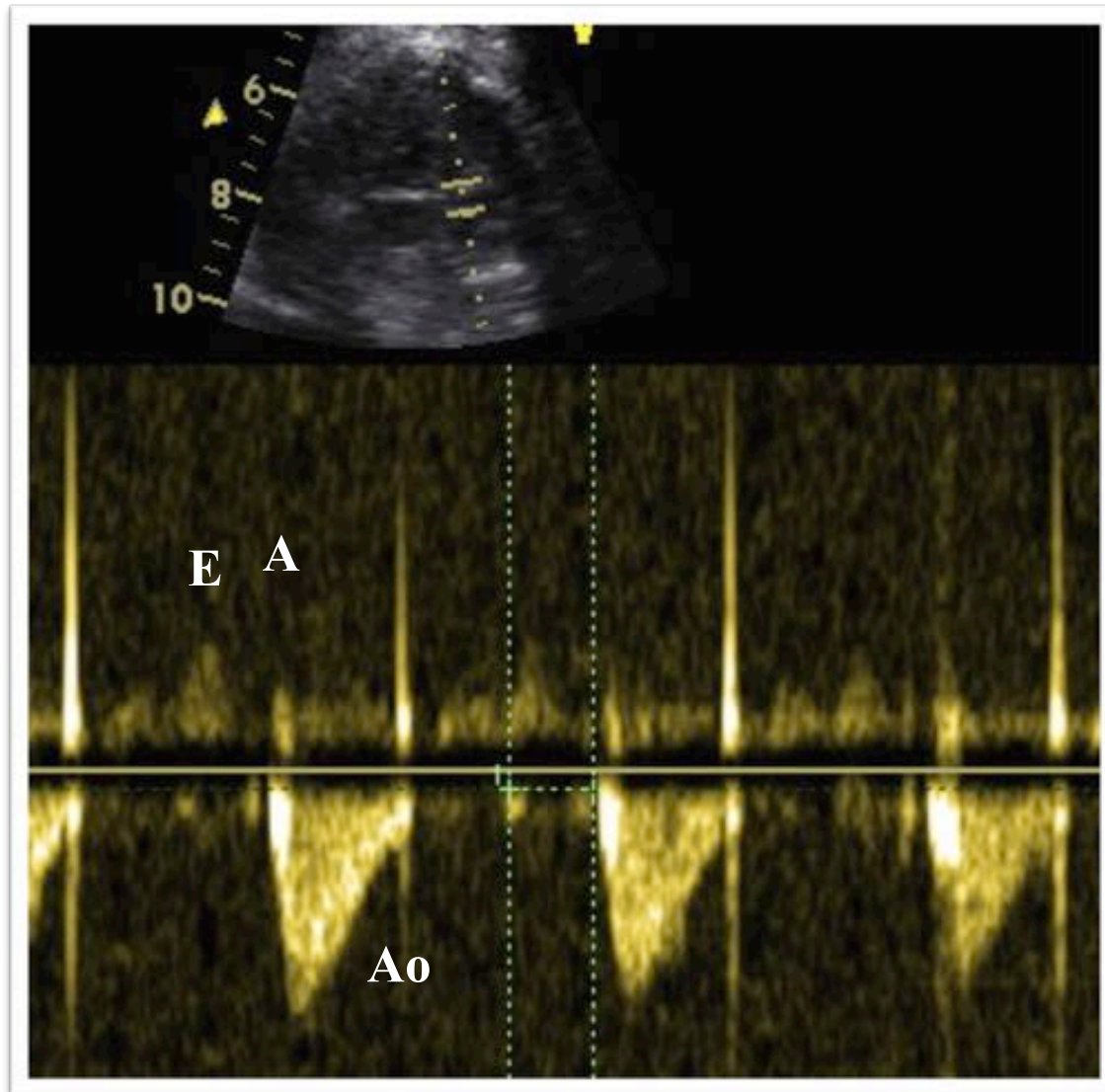
BAV 2 :

- Luciani Wenckebach ou blocage inopiné d'une onde P

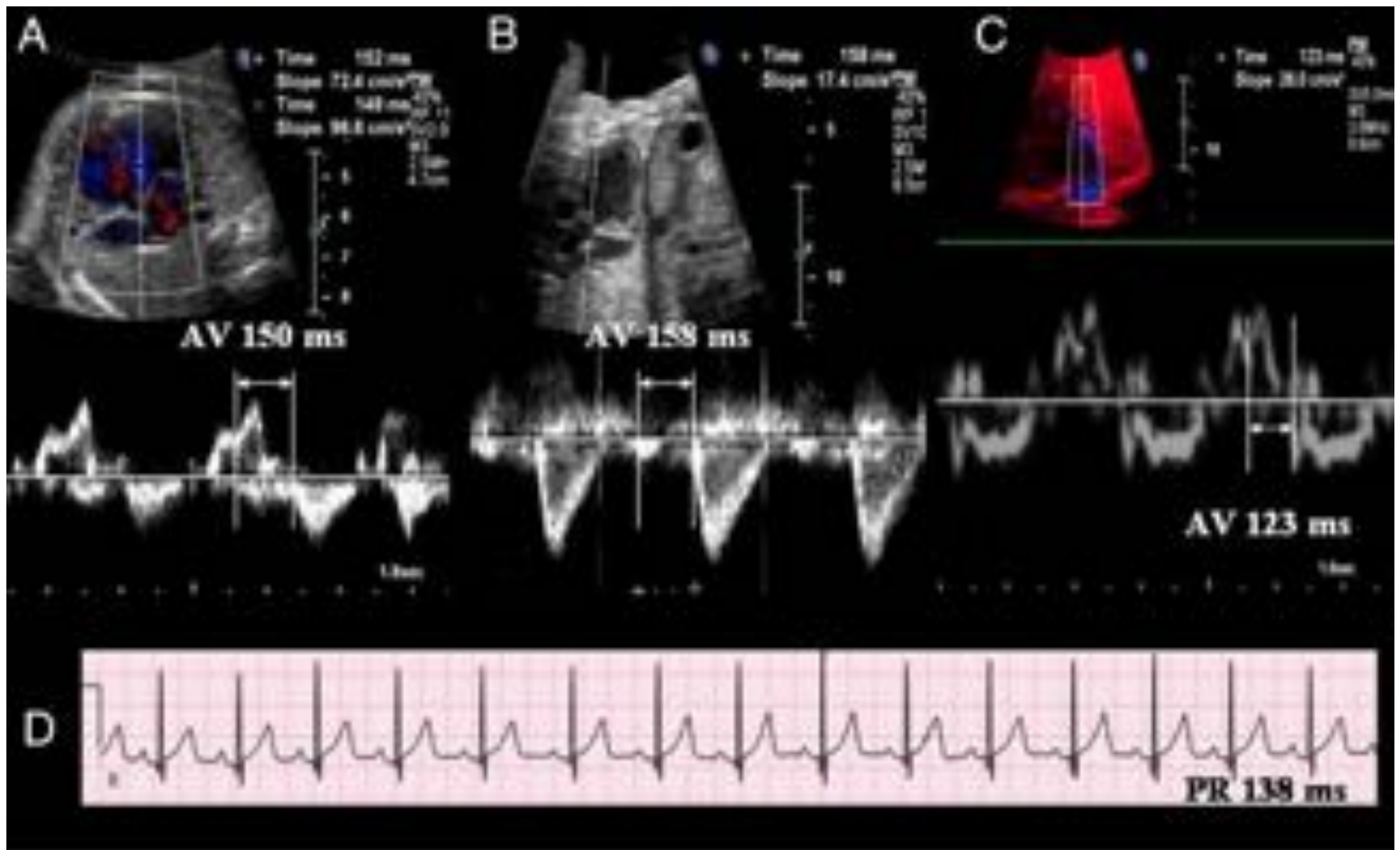
BAV 3 :

- dissociation auriculo-ventriculaire.
- Les ondes P ne conduisent pas.
- Automatisme ventriculaire

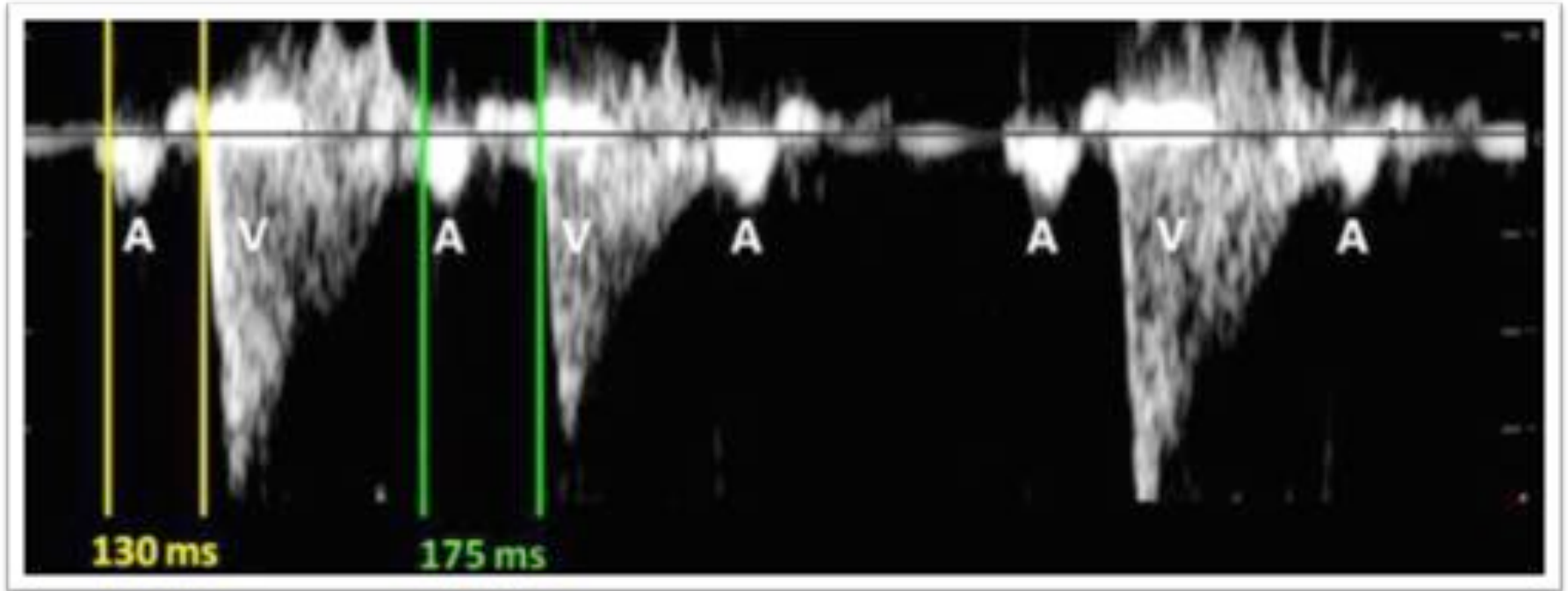
Mesure de l'espace PR : onde A mitrale – éjection aortique



BAV 1

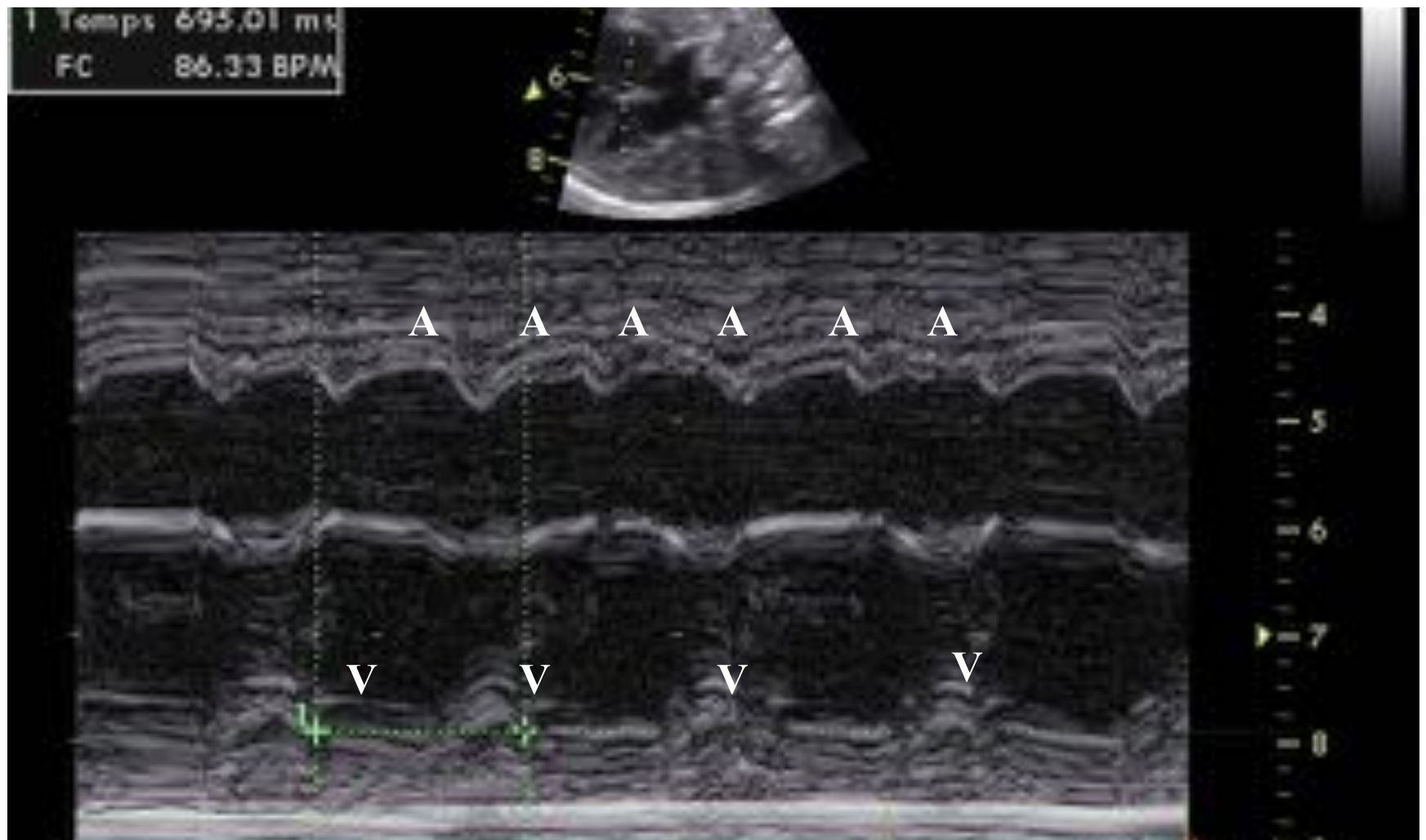


Luciani Wenckebach BAV II



- Allongement progressif du PR;
- puis onde P bloquée;
- Puis PR normal

BAV 3

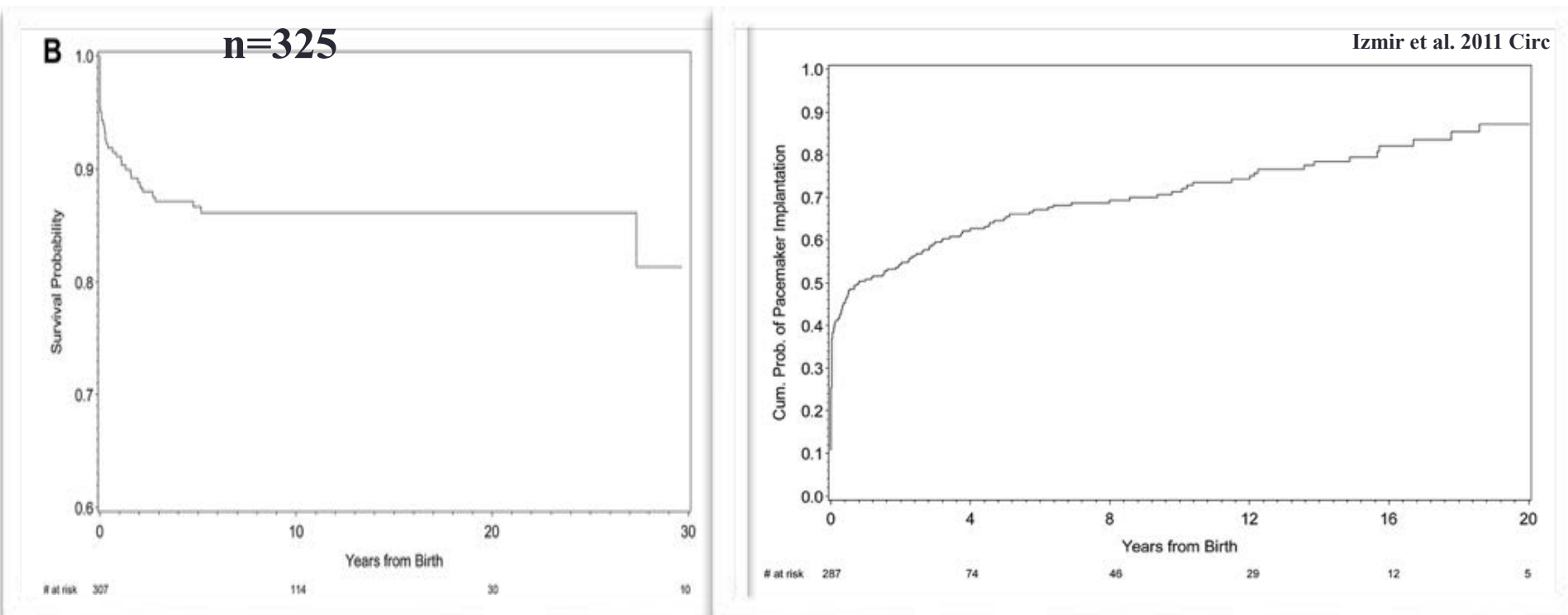


CONDUITE PRATIQUE

Diagnostic du type de BAV et du retentissement hémodynamique initial

- **Etiologie** : Auto-immun / échocardiographie +++
- **Surveillance échographique régulière**
 - échappement ventriculaire
 - signes insuffisance cardiaque (hydrops)
 - seuil critique < 40-45/min

Maternal and Fetal Factors Associated With Mortality and Morbidity in a Multi-Racial/Ethnic Registry of Anti-SSA/Ro-Associated Cardiac Neonatal Lupus



Mortalité globale: 17,5 %; décès in utero 6%

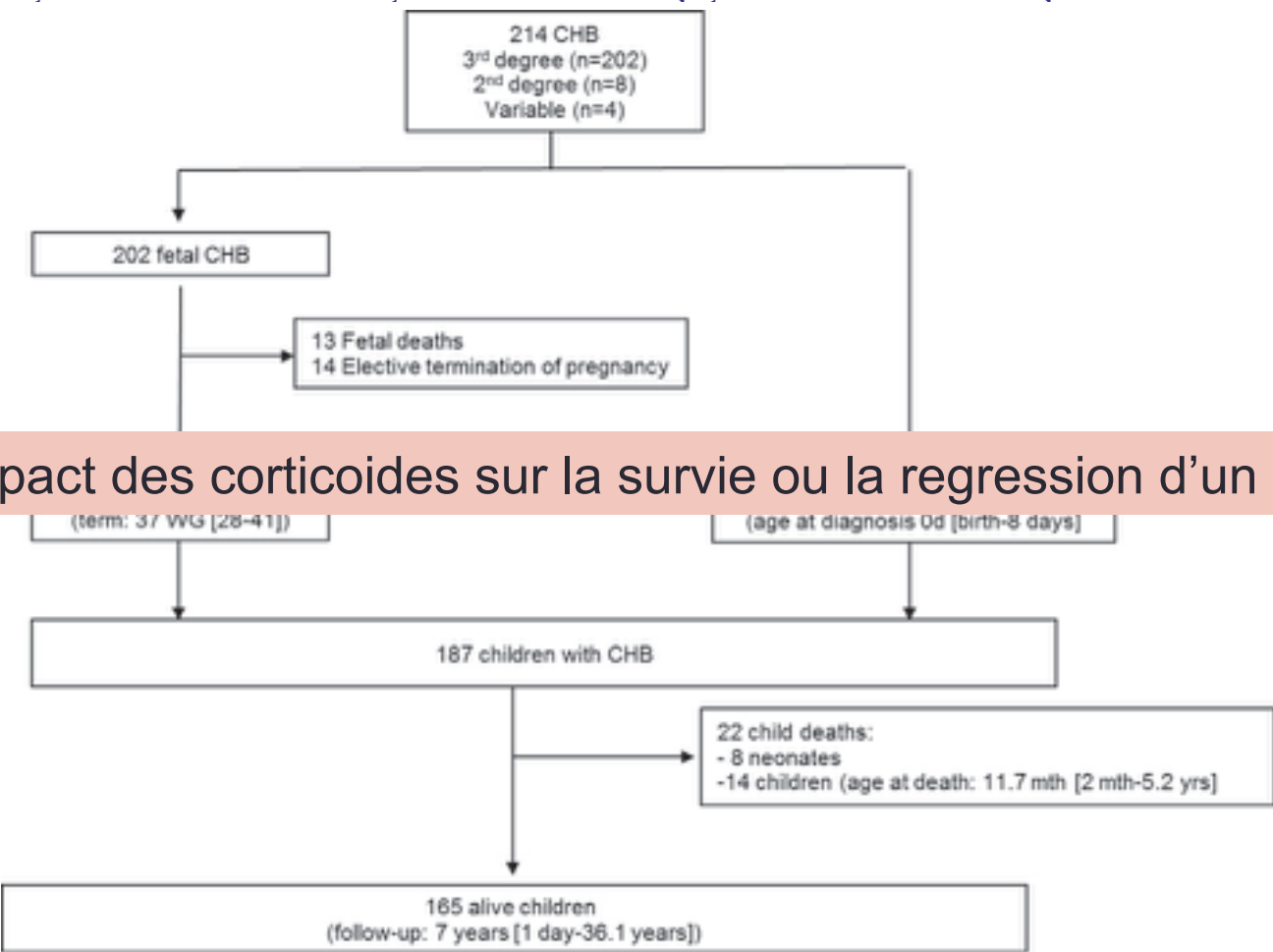
FdR mortalité in utero: anasarque, inflammation myocardite

FdR mortalité postnatale: anasarque, lupus maternel, endofibroelastose

Traitement des BAV

- **Corticoïdes, ni prouvé ni vérifié:**
 - BAV complet constitué: effet sur inflammation
 - BAV partiel : prévention BAV complet?
- Césarienne conseillée
- **Pacemaker néonatal**
 - dès la salle de naissance si $FC < 50/\text{mn}$
 - rapide en postnatal si $FC < 60/\text{min}$

Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome☆



Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome☆

Prenatal death (among 202 fetuses)	27 (13.4%)
Fetal death, no.	13
Elective termination of pregnancy (TOP), no.	14
FDR de la mortalité foeto-neonatale: hydrops et prématurité FDR de la mortalité dans l'enfance: CMD in utéro, CMD postnatale et implantation PM	
Neonatal period, no.	8
Age at death (days), no.	1.5 [0–6]
Causes of death	
- Postnatal dilated cardiomyopathy (DCM), no.	8
Later in life, no.	14
Age at death (months), median [range]	11.7 [2–62]
Causes of death	
- Postnatal dilated cardiomyopathy (DCM), no.	9
- Infection, no.	3
- Both, no.	2

Conclusion: troubles du rythme

Troubles du rythme supraventriculaires

- bien déterminer la séquence atrio-ventriculaire
- traiter selon l' écho avec protocole établi à initier en hospitalisation (digoxine souvent suffisant)

ESA

- bénignes,
- ne doivent pas conduire à un diagnostic erroné de bradycardie ni à une extraction prématurée

Bradycardies

- Problème immunologique
- PM néonatal certain si FC < 50/min

CATHÉTERISME CARDIAQUE FOETAL



Sténose aortique: intervention foetale

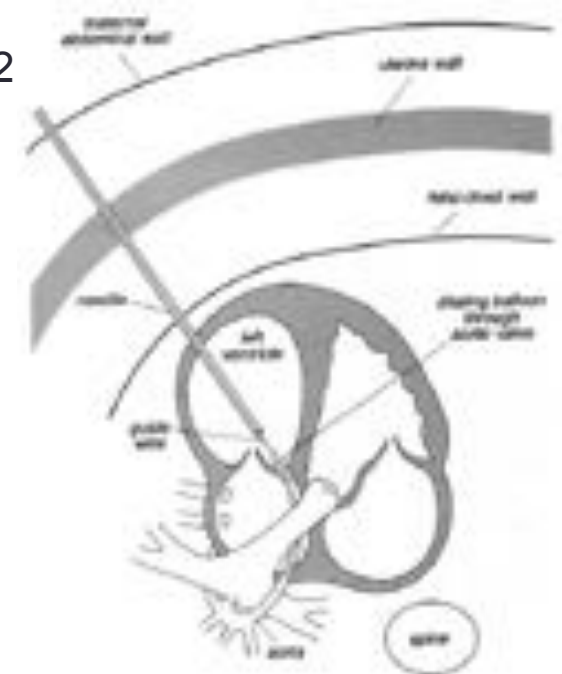
- Bénéfice théorique pour permettre une réparation biventriculaire ?
- Score **eHLHS** «evolving HLHS» pour identifier les fœtus avec St. aortique avec un potentiel d'évoluer vers l'HypoVG (Maekikallio et al. 2006 Circ)
- «**threshold score**» pour fœtus avec sténose aortique et score eHLHS > 3: si élevé peu/pas de chance d'obtenir une circulation biventriculaire (McElhinney et al. 2009, Circ)

Expérience NEM
Courtesy of Y Boudjemline et G. Milani

- Anesthésie maternelle: locale
- 1^{ère} étape: anesthésie générale du fœtus
- Ponction écho guidée

- Aiguille 18 Gauge
- Ratio diamètre du ballon/anneau aortique 1/1
- Inflation à haute atmosphère pour avoir un ratio proche de 1,2

- Déflation du ballonnet
- Retrait de l'aiguille
- Contrôle écho: péricarde, fonction VG, fuite aortique

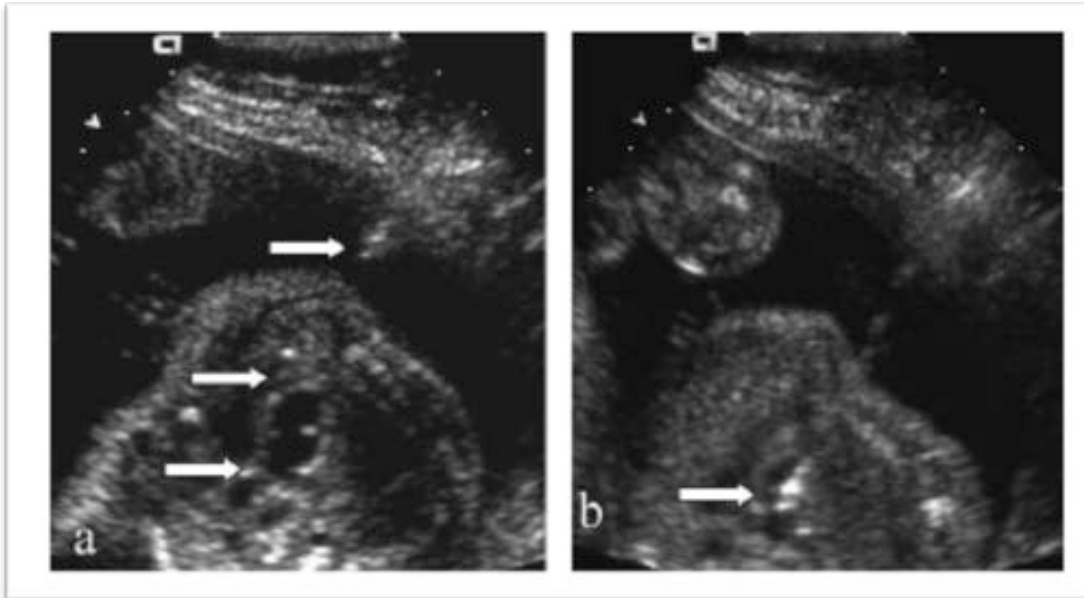


Procédure



Risques

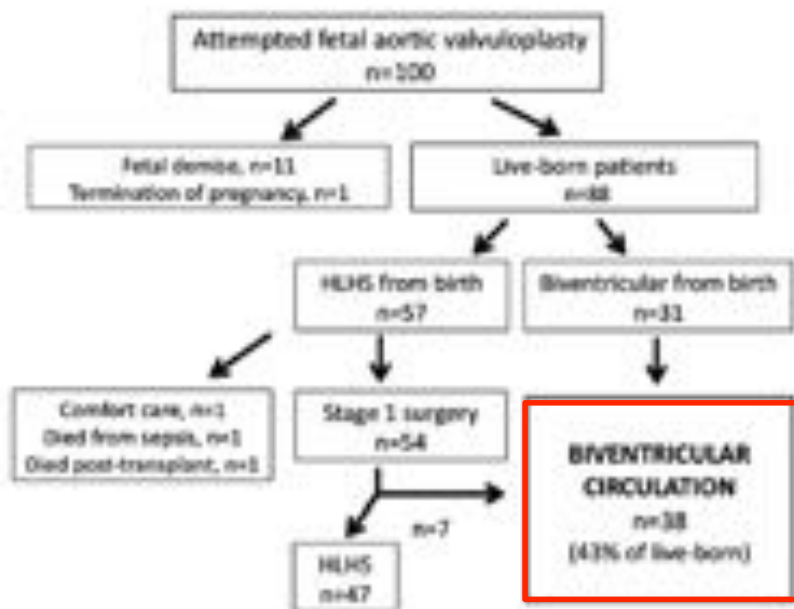
- Après ponction dégradation fonction VG: procédure rapide+++
- Procédure traumatique:
Hémopéricarde fréquent



Fetal Aortic Valvuloplasty for Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome

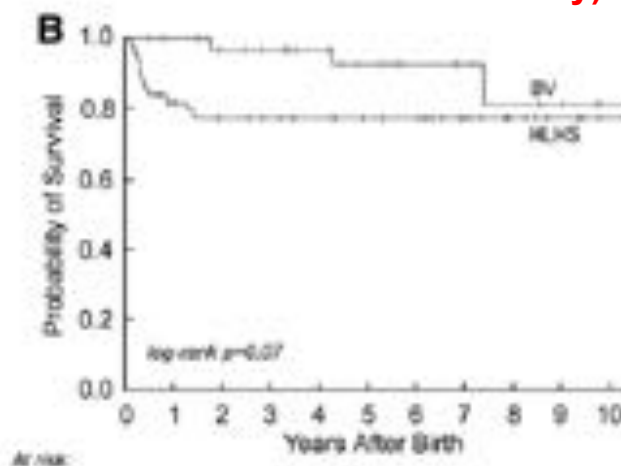
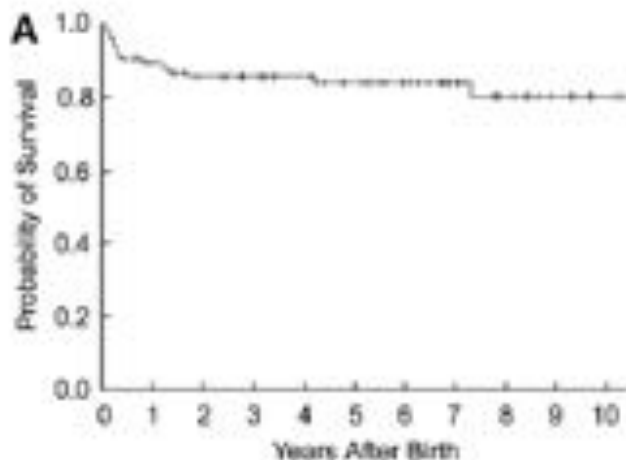
Postnatal Outcomes of the First 100 Patients

03/2000-01/2013



15 pts (39%):
remplacement aortique
(Ross, mécanique)

8 pts (21%):
remplacement mitral
Bioprothese, mécanique,
melody)



Conclusion: KT foetal

- Cathétérisme cardiaque foetal est une option de dernier recours pour les formes sévères de sténoses aortiques fœtales
- La sélection des patients est primordial (critères en constante évolution pour l'instant)
- L'amélioration progressive de la procédure et les succès récents sont des éléments encourageants pour poursuivre ce programme