

Hernie congénitale du diaphragme et chirurgie in utero

Congenital diaphragmatic hernia and in utero surgery

A Benachi [1-2], AG Cordier [1-2], J Saada [1-2], M Mokhtari [2-3], MV Senat [2-4]

1. Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpital Antoine Bécclère, Paris

2. Centre de référence maladie rare Hernie de Coupole Diaphragmatique

3. Service de réanimation néonatale, Hôpital Bicêtre, Paris

4. Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Bicêtre, Paris

Mots clés

- ◆ Hernie de coupole diaphragmatique
- ◆ Diagnostic, pronostic
- ◆ Chirurgie in utero
- ◆ Fœtoscopie

Résumé

L'évaluation prénatale du pronostic postnatal des enfants ayant une hernie de coupole diaphragmatique (HCD) s'est améliorée au cours des cinq dernières années. Bien que les facteurs pronostiques utilisés ne fassent pas l'unanimité, il semble important que toutes les équipes utilisent les mêmes mesures afin de pouvoir comparer et améliorer nos pratiques. L'évaluation du pronostic se fera à l'aide du *Lung over Head Ratio* (LHR) entre 22 et 28 SA ou du LHR observé/attendu (LHRo/a) quel que soit le terme, la position du foie et la mesure du volume pulmonaire à l'IRM. Ces facteurs permettent de définir un groupe de fœtus porteurs de HCD de mauvais pronostic. Lorsque le LHR est < 1 ou le LHRo/a < 25 % et le foie dans le thorax, les chances de survie en période néonatale sont de moins de 20 %. Pour ce groupe, un traitement in utero peut être proposé. Un ballonnet est placé, entre 28 et 30 SA, par voie endoscopique dans la trachée fœtale. Il est retiré vers 34 SA. Les premiers résultats montrent que le taux de survie de ces enfants passe de moins de 20 % à environ 50 %. Cette technique ne semble pas entraîner une majoration de la morbidité, mais ceci est en cours d'évaluation.

Keywords

- ◆ Congenital diaphragmatic hernia
- ◆ Diagnosis
- ◆ Prognosis
- ◆ In utero surgery
- ◆ Fetoscopy

Abstract

Prenatal evaluation of postnatal prognosis of fetuses with congenital diaphragmatic hernia (CDH) as improved over the past 5 years. Although, the accuracy of this outcome evaluation remains a matter of debate, it seems important that all teams in charge of those fetuses use the same prognostic factors in order to be able to improve and compare our practice. Prediction will be based on Lung over Head Ratio (LHR) between 22 and 28 weeks or LHR observed/expected whatever the gestational age, (which measurement relies on very strict criteria), the liver's position and the lung volume measured by MRI. These factors allow the selection of a group of fetuses with poor outcome. When LHR <1 or LHR o/e <25% and the liver is in the thorax, the survival in this group is less than 20%. In utero treatment could be offered to those fetuses. A balloon is placed in the trachea, under the vocal cords, by foetoscopy between 28 and 30 weeks of pregnancy. The balloon is retrieved at 34 weeks. The primary results show the survival of this group of patient increased from 20% to up to 50%. The morbidity does not seem to be increased but is currently under evaluation.

La hernie de coupole diaphragmatique (HCD) touche environ un enfant né vivant sur 3 000 (1). Un défaut très précoce de fermeture du diaphragme est responsable d'une altération du développement et de la physiologie pulmonaire. Au cours de la vie fœtale, le poumon en développement est rempli de liquide. La rétention de liquide dans les futurs espaces aériens est nécessaire au maintien du poumon dans un état d'expansion indispensable à sa croissance et à sa maturation. Toute modification de cet équilibre, altère le développement pulmonaire et rend précaire, à la naissance, l'adaptation à la vie extra-utérine. Les enfants porteurs de HCD ont des poumons hypoplasiques qui présentent un développement vasculaire anormal associé à une hypertension artérielle pulmonaire secondaire. Il existe une grande disparité clinique de cette pathologie : 40 % des HCD sont associées à d'autres malformations et/ou à des anomalies chromosomiques, et parmi les HCD isolées, certaines sont très graves et aboutissent à un décès de l'enfant dans les premières heures de vie

alors que d'autres sont compatibles avec une vie normale après un traitement chirurgical (2). Le taux de mortalité associé à la présence d'une HCD est encore élevé aujourd'hui (40 %) en dépit des progrès de la médecine pré et postnatale. Il est la raison d'être de la chirurgie in utero. Le but de cette chirurgie est de tenter de modifier l'histoire naturelle de cette pathologie pour en prévenir les conséquences désastreuses sur le développement pulmonaire.

Évaluation du pronostic

La prise en charge d'un fœtus atteint d'une malformation in utero dépend essentiellement du pronostic de l'anomalie. Récemment l'utilisation d'une association de facteurs dont le *Lung over Head Ratio* (LHR) a permis d'améliorer l'évaluation prénatale du pronostic néonatal. Il est maintenant possible de déterminer précisément le vo-

Correspondance :

A Benachi - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction
Hôpital Antoine Bécclère, 157, rue de la porte de Trivaux, 92141 Clamart
E-mail : alexandra.benachi@abc.aphp.fr

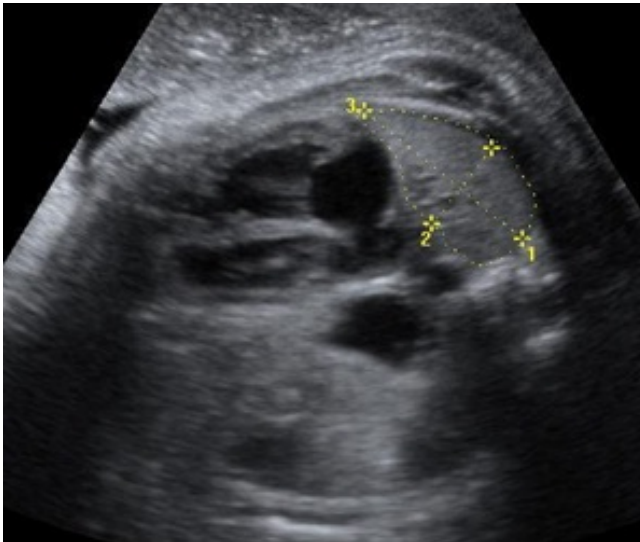


Figure 1. Mesure du *Lung over Head Ratio* (LHR). Sur une coupe 4 cavités, mesure de la plus grande longueur (L1) multipliée par la plus grande largeur (L2) et rapportée au périmètre céphalique (PC) ($L1 \times L2 / PC$).

lume du poumon que ce soit par échographie ou par IRM. Il est cependant toujours impossible de définir, en routine, quels fœtus développeront une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en période néonatale. Les différents éléments intervenant dans l'élaboration du pronostic des HCD isolées sont actuellement : le LHRo/a, la position du foie, la mesure du volume pulmonaire à l'IRM.

La méthode la plus utilisée à ce jour en échographie 2D est une évaluation indirecte du volume pulmonaire. Il s'agit de la mesure du *Lung-over-Head Ratio* ou LHR qui est le rapport de la surface pulmonaire sur le périmètre crânien. Cette méthode a d'abord été décrite par Metkus et al. (3). Elle consiste en la mesure de la surface pulmonaire controlatérale à la HCD sur une coupe 4 cavités du cœur et à diviser cette surface par le périmètre crânien (fig. 1). Une série d'études a permis la validation du LHR et de la position intrathoracique du foie comme marqueur pronostic dans la prédiction prénatale de la survie ainsi que de la morbidité postnatale à court terme des fœtus atteints de HCD (4). La mesure du LHR n'a pas été validée pour les HCD droites qui sont globalement de moins bon pronostic que les hernies gauches (5). Pour un LHR donné et le foie dans le thorax, les taux de survie sont respectivement :

- LHR < 1 : < 15 % ;
- LHR entre 1 et 1,3 : environ 65 % ;
- LHR entre 1,4 et 1,6 : environ 80 %.

En revanche, lorsque le foie n'est pas ascensionné, le taux de survie globale est de 75 % mais on ne peut pas stratifier le pronostic en fonction du LHR.

Dans un deuxième temps, il a été montré que le LHR était dépendant de l'âge gestationnel auquel il a été mesuré ; par conséquent, le LHR observé/attendu (o/a) a été introduit, ce qui a permis d'obtenir une méthode d'évaluation de la surface pulmonaire qui était indépendante de l'âge gestationnel à la mesure (6) :

- LHR o/a < 15 % : taux de survie quasi nul ;
- LHR o/a entre 15 et 25 % : < 20 % ;
- LHR o/a entre 26 et 45 % : environ 65 %
- LHR > 45 % : environ 90 %.

Le calcul du LHR répond à des critères de mesure stricts et nécessite un temps d'apprentissage.

La morbidité des enfants porteurs de HCD est encore importante. La plupart des enfants subiront un séjour en réanimation puis en pédiatrie qui peut parfois durer plusieurs mois. Les reflux gastro-œsophagiens et les troubles de l'oralité sont fréquents. L'évaluation de la mortalité néonatale est primor-

diale, mais il est également nécessaire de trouver des facteurs prédictifs de morbidité. Le LHR o/a ainsi que la position intrathoracique du foie ont été évalués comme facteurs prédictifs de la morbidité à court terme (7). Les futurs parents n'attendent pas seulement un diagnostic mais un pronostic en termes de mortalité mais aussi de morbidité.

L'IRM permet une évaluation morphologique mais aussi volumétrique du poumon fœtal et ne présente pas les mêmes contraintes techniques que l'échographie. Les mesures du volume pulmonaire peuvent être réalisées chez les patientes présentant un surpoids et en cas d'oligoamnios. De plus, la mesure des deux poumons, controlatéral et ipsilatéral à la HCD, peut être obtenue et mesurée de façon précise, ce qui n'est pas le cas en échographie 3D ou 2D. La mesure du volume pulmonaire à l'IRM est maintenant passée en pratique courante (8). Comme pour la mesure du LHR o/a, on note une diminution importante de la survie dans le groupe d'enfants dont le volume o/a à l'IRM est < 25 %. En pratique, on réalise cet examen vers 26-28 SA avant une éventuelle pose de ballonnet puis vers 30-32 SA. Il est possible que l'évolution des mesures du volume pulmonaire entre les deux termes soit également un facteur pronostique.

La chirurgie in utero

Première intervention en 1990

En 1980, Harrison crée une hypoplasie pulmonaire chez un fœtus de mouton en gonflant un ballon dans le thorax. En dégonflant le ballon progressivement, il démontre que l'hypoplasie est réversible. Une HCD est alors créée selon le modèle de Lorimier et réparée par un « patch » de silastic. Cette intervention est la première description de chirurgie in utero pour le traitement de la HCD. Après une longue évaluation de leur technique chez l'animal, l'équipe de Harrison a réalisé en 1990 la première intervention de chirurgie in utero chez l'homme (9). Celle-ci est réalisée à utérus ouvert. Le fœtus est monitoré et extrait en partie afin d'être opéré. Il est ensuite réintégré, et l'utérus suturé après restitution du liquide amniotique. La morbidité maternelle est, naturellement, non négligeable ; elle est essentiellement liée à la menace d'accouchement prématuré, chez toutes les patientes, et à son traitement. Rapidement, cette technique ne va concerner que les fœtus dont le foie n'est pas ascensionné. En effet, lors de la réduction du foie, le *ductus venosus*, fonctionnel in utero, se trouve plicaturé, ce qui inhibe le flux sanguin dans la veine ombilicale et entraîne le décès du fœtus. Nous savons actuellement que ces fœtus sont ceux qui présentent le meilleur pronostic. En 1997, Harrison publie les résultats d'une étude prospective randomisée sur l'intérêt de cette méthode dans les cas de HCD sans ascension du foie. Il n'y a pas de différence en termes de survie, de durée d'hospitalisation et de besoin d'AREC, entre les enfants traités avant ou après la naissance. Cette technique est abandonnée en 1997 (10).

Techniques avec obstruction trachéale

Au cours de la vie fœtale, le poumon en développement est rempli de liquide. L'importance du liquide intrapulmonaire dans le développement a conduit certaines équipes, en 1994 (11), à ligaturer la trachée de fœtus de mouton porteurs de HCD afin de forcer l'expansion pulmonaire et de corriger les anomalies induites par la HCD. Les résultats de leurs études ont montré une nette croissance des poumons de HCD après occlusion trachéale. Plusieurs techniques d'obstruction trachéale ont été tentées. L'obstruction par abord chirurgical de la trachée est très traumatique et comporte les risques de la chirurgie à utérus ouvert. Pour que l'approche occlusive soit

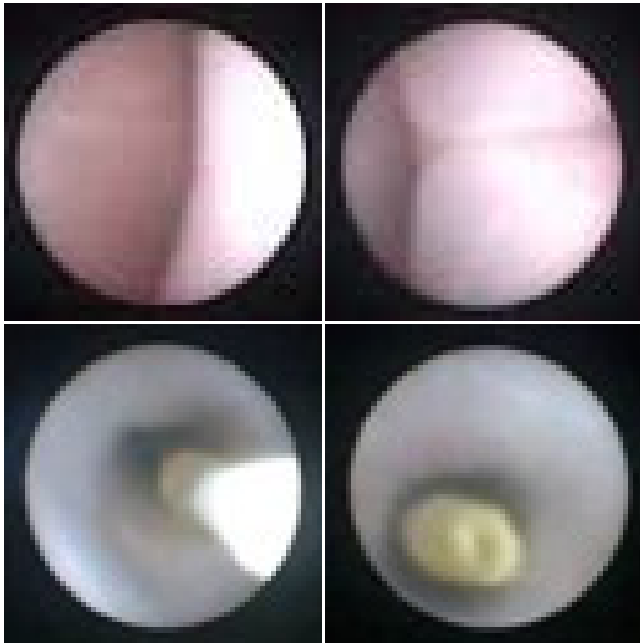


Figure 2. Mise en place du ballonnet.
 Visualisation du palais (haut à gauche), puis des cordes vocales (en haut à droite).
 Descente du ballon dans la trachée (bas à gauche).
 Ballonnet largué obstruant la lumière de la trachée (bas à droite).

facilement applicable à l'homme, il était nécessaire de trouver un moyen d'occlure la trachée qui soit à la fois fiable, réversible et non traumatique pour la paroi trachéale. Une possibilité pour obstruer la trachée est d'y placer, par endoscopie, un ballonnet semblable à ceux utilisés pour certaines pathologies vasculaires. Ceci a été réalisé en 1996, chez l'animal, sur des poumons sains (12) et sur des poumons de HCD (13).

À partir de 1998, quelques équipes ont débuté les occlusions trachéales chez le fœtus humain (14). La technique utilisée a évolué avec le temps et l'expérience des chirurgiens. En 2003, un essai randomisé a comparé un groupe de fœtus avec HCD de LHR < 1,4 et pose de ballon intratrachéal à un groupe sans traitement prénatal. La conclusion de cette étude était qu'il n'y avait pas de bénéfice en termes de survie et de complications néonatales à réaliser une chirurgie in utero. Ce papier a mis fin à la technique utilisée par M Harrison (invasive et lourde) mais pas au principe d'occlusion trachéale (15).

Quintero et al. ont été les premiers à démontrer la faisabilité d'une trachéoscopie percutanée (16). Ils ont utilisé un autre type de dispositif pour l'occlusion trachéale qui n'était pas parfaitement occlusif, ce qui pourrait expliquer l'insuffisance de développement pulmonaire chez le fœtus opéré.

Parallèlement, en 2001, Deprest et Nicolaidès ont réalisé, chez le fœtus humain, le premier cas d'occlusion trachéale utilisant une technique d'endoscopie moins invasive permettant de placer un ballon détachable en dessous des cordes vocales. L'optimisation de la durée et de la période du développement au cours de laquelle l'occlusion est réalisée a permis d'envisager l'utilisation de cette technique comme un traitement de la HCD. Trois équipes en Europe (Louvain, Londres et Barcelone) ont réalisé environ 200 cas au cours des 7 dernières années. Cette technique s'adressait aux fœtus porteurs d'une HCD isolée de mauvais pronostic, c'est-à-dire avec un LHR < 1,0 ou LHR/a < 25 % et foie intrathoracique. Ce groupe de fœtus présente une survie d'environ 10 à 15 %. L'occlusion de la trachée du fœtus a été réalisée dans cette étude entre 26 et 28 SA. Il s'agit d'une occlusion temporaire, puisque le ballonnet est idéalement retiré au cours du troi-

sième trimestre de grossesse (34 SA) (17). L'intervention est réalisée sous anesthésie locale ou locorégionale et tocolyse prophylactique, et le fœtus est anesthésié et immobilisé par injection intramusculaire échoguidée. L'intervention est réalisée sous contrôle échographique et endoscopique (fig. 2). La complication principale est la rupture prématurée des membranes (20 %), mais le taux d'accouchement prématuré diminue avec l'expérience de l'opérateur. Actuellement, le terme moyen d'accouchement est 35 SA.

Une étude récente rapporte les résultats des 210 premiers cas de pose de ballonnets (18). Ont été traités 175 fœtus porteurs d'une HCD gauche, 34 d'une HCD droite et 1 fœtus souffrant d'une HCD bilatérale. L'âge médian de la pose était de 27,1 SA (23-33 SA) ; 47 % des patientes ont présenté une rupture prématurée des membranes entre 3 et 83 jours après l'intervention. Le ballon a été retiré soit en période prénatale, par endoscopie (le plus souvent, car c'est la technique la plus fiable et la plus facile à réaliser) ou par ponction sous échographie ou bien en période postnatale immédiate par ponction sous échographie ou par ablation avec un bronchoscope. L'accouchement a eu lieu à un terme médian de 35,3 SA et dans 30,9 % des cas avant 34 SA. Quarante-huit pour cent des enfants sont sortis vivant de l'hôpital. Dans le groupe de fœtus porteurs de HCD traités dans cette étude, le taux de survie pour les HCD gauches a été de 49,1 % alors qu'il aurait été de 24,1 % dans un groupe témoin avec des LHR/a équivalents et respectivement de 35,3 % et 0 % pour les HCD droites. Cependant, il faut garder à l'esprit que ces enfants qui seraient décédés dans la grande majorité des cas en l'absence de traitement in utero vont probablement développer une morbidité non négligeable probablement similaire à celle des enfants du groupe de HCD de pronostic intermédiaire. La morbidité induite est en cours d'évaluation, en particulier les effets de la présence du ballon sur la trachée (19).

La réponse à l'occlusion trachéale semble variable d'un fœtus à l'autre. Une des explications possible est la présence, dans les cas les plus sévères, d'une hypoplasie pulmonaire majeure, et donc d'une division bronchique et bronchiolaire fortement altérée ; la pose d'un ballonnet ne s'accompagne donc pas d'une croissance pulmonaire. Il est fort probable que même une occlusion précoce et prolongée ne permettrait pas une croissance pulmonaire satisfaisante ou, alors, au prix d'une morbidité sévère. En l'absence de croissance pulmonaire dans les premières semaines après la pose du ballon, le pronostic est probablement plus sévère (20).

Deux essais randomisés sont en cours, menés par J Deprest. Le premier pour les formes sévères (LHR/a < 25 %) et le deuxième pour les fœtus avec HCD « modérée », définie par un LHR/a entre 25 et 35 % ou entre 36 et 45 % et foie intrathoracique.

L'évaluation de cette technique est en cours, cependant les résultats sont très encourageants en termes de mortalité. Depuis deux ans, cette technique est réalisée dans le cadre du Centre maladie rare hernie de coupole diaphragmatique au Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal Bécclère-Bicêtre à Paris.

Questions

Question de MP Vasquez

1. Quelle est la taille du fibroscope ?
2. Quelle est, dans le projet de recherche clinique européen, l'approche éthique, et y a-t-il l'accord du comité d'éthique ?

Réponse

1. Le fibroscope mesure 1,2 mm et la gaine 3 mm.
2. Oui, bien sur accord du CPP.

Références

1. Puri P. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia. In: Puri P. Congenital diaphragmatic hernia. New-York : Kerger ; 1989. p. 22-7.
2. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Nakayama DK, Manning FA, de Lorimier AA. Diaphragmatic hernia in the fetus: prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. *J Pediatr Surg* 1985 ; 20 : 357-61.
3. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Marrison MR, Adzick N. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 : 148-52.
4. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaidis KH, Favre R, et al. Antenatal-CDH-Registry Group. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 27 : 18-22.
5. Jani JC, Cordier AG, Martinovic J, Peralta CF, Senat MV, et al. Antenatal ultrasound prediction of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia : correlation with pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 ; 38 : 344-9.
6. Jani J, Nicolaidis KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, et al. Antenatal-CDH-Registry Group. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 ; 30 : 67-71.
7. Jani JC, Benachi A, Nicolaidis KH, Allegaert K, Gratacós E, et al. Antenatal-CDH-Registry group Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ; 33 : 64-6.
8. Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, Sonigo P, Chaumoitre K, et al. Groupe Radiopédiatrique de Recherche en Imagerie Foetale (GRRIF). Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 ; 26 : 738-44.
9. Harrison MR, Adzick NS, Longaker MT, Goldberg JD, Rosen MA, et al. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1582-4.
10. Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, Farrell JA, Howell LJ, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII : a prospective trial. *J Pediatr Surg* 1997 ; 32 : 1637-42.
11. Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, Bealer JF, Kitterman JA, et al. Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg* 1994 ; 29 : 612-17.
12. Deprest JA, Evrard VA, Van Ballaer PP, Verbeken E, Vandenberghe K, et al. Endoscopic tracheal plugging using an inflatable balloon in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol SPO Abstract* 1996 ; 23 : 311.
13. Benachi A, Dommergues M, Delezoide AL, Bourbon J, Dumez Y, Brunnelle F. Tracheal obstruction in experimental diaphragmatic hernia: an endoscopic approach in the fetal lamb. *Prenat Diagn* 1997 ; 17 : 629-34.
14. Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 1059-66.
15. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1916-24.
16. Quintero RA, Morales WJ, Bornick PW. Minimally invasive intraluminal tracheal occlusion in a human fetus with left congenital diaphragmatic hernia at 27 weeks gestation via direct fetal laryngoscopy. *Prenat Neonat Med* 2000 ; 5 : 134-40.
17. Jani J, Gratacos E, Greenough A, Pieró JL, Benachi A, et al. FETO Task Group. Percutaneous Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion (FETO) for severe left sided congenital diaphragmatic hernia. *Clin Obstet Gynecol N Am* 2005 ; 48 : 910-22.
18. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 ; 34 : 304-11.
19. Fayoux P, Hosana G, Devisme L, Deprest J, Jani J, et al. Neonatal tracheal changes following in utero fetoscopic balloon tracheal occlusion in severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2010 ; 45 : 687-92.
20. Peralta CF, Jani JC, Van Schoubroeck D, Nicolaidis KH, Deprest JA. Fetal lung volume after endoscopic tracheal occlusion in the prediction of postnatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 60.e1-5.