

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1654

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Mélanie KORSAKISSOK

Le 09/11/2017

MORBIMORTALITE ET PRONOSTIC
NEURODEVELOPPEMENTAL DU SYNDROME
TRANSFUSEUR-TRANSFUSE APRES FOETOSCOPIE
LASER

Directrice de thèse : Dr Corinne AZOGUI-ASSOULINE

JURY

Madame la Professeure Charlotte CASPER

Présidente

Monsieur le Professeur Yves CHAIX

Assesseur

Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE

Assesseur

Madame la Docteure Corinne AZOGUI-ASSOULINE

Assesseure

Madame la Docteure Marion GROUSSOLLES

Suppléante

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHE Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
 Dr CHICOULAA Bruno
 Dr IRI-DELAHAYE Motoko
 Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
 Dr ANE Serge
 Dr BIREBENT Jordan

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

A Madame la Professeure Charlotte CASPER,

Charlotte, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, pour tes conseils de rédaction, et merci de m'avoir encouragée à en faire un article. Merci également pour ton enseignement lors de mon stage en néonatalogie et maternité, pour ta pédagogie pendant les gardes.

A Monsieur le Professeur Yves CHAIX,

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse, et de juger ce travail qui clôture mon internat de pédiatrie. Vous avez été présent tout au long de ce parcours, en tant que coordinateur de DES, merci de m'avoir accompagnée dans mon apprentissage et mes choix professionnels.

A Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous portez à mon travail et pour avoir accepté de le juger lors de ma soutenance.

A Madame la Docteure Corinne AZOGUI-ASSOULINE,

Corinne, merci de m'avoir accompagnée et encadrée dans la réalisation de ce travail, merci pour ta patience et pour tes conseils, concernant aussi bien le fond que la forme. Merci également pour ton enseignement pratique durant mon stage en maternité, pour ton soutien, ta patience et ta pédagogie pendant nos gardes communes.

A Madame la Docteure Marion GROUSSOLLES,

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. Merci également pour ton aide durant la rédaction de l'article. Enfin, merci de m'avoir invitée à présenter les résultats préliminaires de mon travail lors de la journée « STT » en avril dernier, les discussions et les interventions ont été très enrichissantes.

A ma famille,

A mes parents,

Vous m'avez soutenue durant toutes ces années d'études, je n'aurais pas pu en arriver là ce soir sans votre présence et votre aide indéfectibles. Un grand merci, du fond du cœur.

A mes frères,

Florian, merci de m'avoir accueillie tant de fois et toujours dans la bonne humeur à Paris, je vous souhaite à tous les deux tout le bonheur possible dans vos projets professionnels et personnels !
Aurélien, merci pour ta joie communicative et ton enthousiasme lors de nos rencontres au restaurant/tennis/escalade... Et un grand merci à tous les deux d'avoir fait le déplacement pour ma soutenance !

A ma grand-mère Gilou, toujours disponible, toujours de bonne humeur, merci pour tous ces repas impromptus et ces échanges toujours intéressants !

A toute ma famille, que je vois plus ou moins régulièrement, dont le soutien et la sympathie me sont précieux !

A mes ami(e)s,

A mes amies longue date (depuis le lycée, c'est dire !) : Marlène, Agnès, Margaux, Alicia, Sévy, Jenny : merci pour votre présence, votre disponibilité, votre écoute attentive lorsque je me plains et surtout pour tous ces bons moments, discussions, fous rires, partagés autour d'une tasse de thé !

Marion, merci pour tous ces super moments qu'on a partagés, à Toulouse ou ailleurs, et bonne continuation dans ta prochaine aventure au pays du soleil levant !

Léa, merci de ta présence, ta compréhension, ton soutien (et aussi pour les secrets d'excellence que tu m'as révélés quand je faisais mes stats...).

A mes collègues,

Merci à tous mes co-internes et ami(e)s, pour m'avoir supportée en stage même dans les moments difficiles, l'internat sans vous aurait été bien triste... Marie (je suis ravie qu'on se recroise en libéral maintenant qu'on a fini toutes les deux !), Charlène et Sophie (pionnières du stage en libéral, je crois qu'on est toutes les trois aussi mordues ! A très vite en ville...), Lucie (profite bien de ton voyage !), Florian (de Albi à Achille Viadieu... ça fait un bout de chemin !).

Merci à tous ceux qui ont contribué à ma formation lors de mes stages, qui m'ont conseillée, accompagnée, encouragée : auxi, infirmières, puéricultrices, co-internes, médecins séniors... Le travail en équipe est l'aspect que j'ai le plus aimé durant mon internat, travailler avec vous a contribué à me faire devenir celle que je suis aujourd'hui.

Odile, un énorme merci pour ton aide pour les statistiques de cette thèse, merci pour ton temps et tes explications.

Merci à mes maîtres de stage en libéral (Anne, Catie, Thiébaud-Noël) et en PMI (Valérie, Catherine, Anne), vous avez su me communiquer votre enthousiasme pour cet exercice passionnant qu'est la pédiatrie de ville. Merci pour votre investissement, votre temps, votre motivation, votre volonté de partage... Je suis certaine que votre engagement saura convaincre bien des internes de suivre vos voies !

Table des matières

Liste des abréviations	2
Contexte	3
Gémellité	3
Syndrome Transfuseur-Transfusé	4
Définition et classification	4
Physiopathologie et complications	5
Prise en charge	7
Séquence anémie polyglobulie	8
Suivi des enfants vulnérables	9
Article	11
Auteurs	11
Résumé	12
Mots clés	13
Introduction.....	14
Population et méthode	14
Résultats	17
Discussion	19
Conclusion	22
Figures et tableaux	23
Bibliographie.....	29

Liste des abréviations

MFIU Mort Fœtale In Utero

STT Syndrome Transfuseur-Transfusé

TAPS Twin Anemia-Polycythemia Sequence

MCA Middle Cerebral Artery

PSV Peak Systolic Velocity

MoM Multiples of Median

CHU Centre Hospitalier Universitaire

ASQ Ages and Stages Questionnaire

CER Comité d’Ethique et de Recherche

CNIL Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés

SA Semaines d’Aménorrhée

HIV Hémorragie Intra Ventriculaire

LPV Leucomalacie Périventriculaire

EIPAGE Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels

GSA Global School Adaptation

NDI NeuroDevelopmental Impairment

Contexte

Gémellité

La gémellité concerne environ 13 000 grossesses par an en France, son incidence est actuellement de 1.75% des grossesses, et est variable selon les origines ethniques. ^{1,2}

La répartition d'incidence entre dizygote et monozygote est de 70/30%. Parmi les grossesses monozygotes, la séparation de l'œuf se fait au stade de blastomère (J1-J3) dans 30% des cas, il s'agit des formes bichoriales biamniotiques. Dans environ 70% des grossesses la division s'effectue entre les 3^e et 7^e jour (stade bouton embryonnaire), le placenta est commun aux deux fœtus, il s'agit des formes monochoriales biamniotiques. Dans un très petit nombre de cas, 1 à 2%, la séparation se fait après J8, et la grossesse est alors monochoriale monoamniotique. ^{3 4}

Les grossesses multiples comportent plusieurs risques. Le risque de mort fœtale in utero (MFIU) est connu, il augmente avec le terme. La morbidité néonatale qui accompagne la prématurité, quant à elle, diminue avec l'avancée de la grossesse. Dans la revue de Cheong-See et al, le point d'équilibre entre le risque de MFIU et de mortalité néonatale est atteint au cours de la 36^e semaine d'aménorrhée pour les grossesses monochoriales et la 37^e semaine d'aménorrhée pour les grossesses bichoriales. Au-delà de ce point, le risque de décès in utero est supérieur au risque de décès néonatal, et les auteurs de cette revue proposent donc de programmer la naissance des jumeaux issus d'une grossesse non compliquée durant ces fenêtres de moindre risque. ⁵

Le risque de décès par anoxie anté- et périnatale des jumeaux est plus élevé que pour les singletons, et il est surtout présent pour le 2^e jumeau dans les accouchements par voie basse. ⁶

Les capacités cognitives des enfants issus de grossesses multiples sont significativement altérées par rapport aux enfants issus de grossesses uniques (déficit relatif de 1.4 à 5.1 points de quotient intellectuel), et la présence d'une infirmité motrice cérébrale est plus fréquente (risque relatif de 4 à 7.4). Une association entre trouble du spectre autistique et gémellité a pu être également décrite. ⁷

Ce mauvais pronostic des grossesses gémellaires est en partie expliqué par de nombreux facteurs : prématurité, retard de croissance intra-utérin (RCIU) menant à un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), malformations cardiaques (les anomalies congénitales étant plus fréquentes en cas de grossesse multiple), âge parental, niveau éducatif et socioéconomique parental, nombre d'enfants dans la fratrie. ⁷

La chorionicité d'une grossesse gémellaire doit être déterminée le plus tôt possible au cours d'une grossesse gémellaire, afin d'adapter le suivi obstétrical. Il est notamment recommandé pour une grossesse gémellaire monochoriale d'effectuer un contrôle échographique bimensuel afin de détecter le plus tôt possible les complications d'origine placentaire : le syndrome transfuseur-transfusé, mais également la séquence anémie-polyglobulie.

Le pronostic des enfants dont le jumeau décède in utero est très différent selon le type de chorionicité : en cas placenta commun, la morbimortalité du second jumeau a été montrée comme altérée en comparaison aux grossesses bichoriales. ⁸ La mortalité et le pronostic neurologique sont les conséquences d'une hypovolémie par fuite sanguine vers le jumeau décédé et d'embolies cérébrales dus au transfert de molécules prothrombogènes vers le jumeau survivant. La morbidité neurologique chez le jumeau survivant au décès de sa fratrie atteint 18% des patients dans la revue de Ong et al. ⁹

Syndrome Transfuseur-Transfusé

Définition et classification

Le Syndrome Transfuseur-Transfusé (STT) est une complication particulièrement redoutée des grossesses multiples, survenant dans 15% (10 à 20 %) des grossesses monochoriales biamniotiques. ³

¹⁰ Cette fréquence est seulement de 2 à 3% parmi les grossesses monoamniotiques. ⁴

Son incidence globale est de 1-2/2000 grossesses, et environ 1% des grossesses gémellaires (mais il rendrait compte de plus de 10% de la mortalité de ces grossesses). ^{10,11}

Le STT est défini par la présence lors d'une grossesse monochoriale biamniotique d'une discordance de liquide amniotique. On recherche un oligoamnios d'un jumeau (diamètre de la plus grande citerne inférieur à 2 cm) et un hydramnios de l'autre (grande citerne de plus de 8 cm avant 20 semaines d'aménorrhée- SA, 10cm après 20 SA) : ces valeurs représentant les 5^e et 95^e percentiles de cette variable. La discordance de poids ne fait pas partie des critères diagnostiques. ^{12 11}

Le STT peut être classé en 5 stades selon Quintero et al, résumés dans le tableau suivant : ¹²

Stade	Caractéristiques
I	Vessie visible chez le donneur
II	Vessie non visible chez le donneur pendant 60 minutes d'observation
III	Au moins une anomalie Doppler : diastole nulle ou inversée de l'artère ombilicale du donneur, diastole nulle ou inversée du ductus venosus du receveur
IV	Anasarque d'un jumeau
V	Décès d'un jumeau

Tableau I- Stades selon Quintero

La répartition des stades au moment du diagnostic est difficile à évaluer dans les études en raison d'un biais d'adressage dans les centres référents, on estime que les proportions au moment du diagnostic du STT seraient de 11-15% pour les stades I, 20-40% pour les stades II, 38-60% pour les stades III, 6-7% pour les stades IV, 2% pour les stades V. ¹²

Physiopathologie et complications

Dans la majorité des grossesses monochoriales, des anastomoses placentaires relient les deux circulations fœtales. Elles peuvent être de plusieurs types : les anastomoses superficielles d'une part, artério-artérielles ou veino-veineuses, en majorité sans déséquilibre circulatoire ; et les anastomoses profondes, artério-veineuses, où la différence de pression sanguine entre les deux vaisseaux entraîne un flux de sang d'une circulation fœtale vers l'autre. S'il n'existe pas d'autre(s) anastomose(s) en sens inverse pour rééquilibrer le transfert sanguin, la conséquence est le STT. Les anastomoses artério-artérielles ont une action protectrice contre l'apparition du STT. Dans les grossesses monoamniotiques, la fréquence plus importante des anastomoses artério-artérielles ainsi que la fréquence plus rare des anastomoses artérioveineuses profondes expliqueraient l'incidence réduite du STT. ^{3 4}

Chez le donneur, la spoliation sanguine induit une hypovolémie chronique, avec oligurie donc oligoamnios, et avec un RCIU. Une anémie pas spoliation est possible, qui, combinée l'hypovolémie peut aboutir à une insuffisance cardiaque (bien que plus rare que chez le receveur) avec anasarque. Chez le receveur, le transfert de masse sanguine entraîne une hypervolémie, donc une augmentation de la précharge, une augmentation du flux rénal entraînant une polyurie, donc un hydramnios. L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) chez le donneur entraîne un passage de ces hormones chez le receveur, d'où une vasoconstriction avec une hypertension artérielle, donc une augmentation de la post charge. Ces augmentations des pré- et post-charges sont responsables d'une hypertrophie myocardique (cardiomyopathie hypertensive) puis d'une insuffisance cardiaque. Une polyglobulie fait également partie du tableau avec hyperviscosité sanguine, donc diminution du débit de vascularisation rénale et cérébrale. ³

Les conséquences du STT non pris en charge sont dramatiques : la mortalité atteint 50-90% selon les études. ^{3 11} Chez les survivants, la morbidité néonatale comprend celle liée à la prématurité, mais une morbidité spécifique se surajoute, liée à l'hypoxie tissulaire induite par les troubles hémodynamiques du STT.

Ainsi, chez le donneur, l'hypoxie est la conséquence de l'anémie, l'hypovolémie, voire l'incompétence cardiaque secondaire. Les complications néonatales des survivants sont liées aux troubles hémodynamiques : entérocolite ou entéropathie par bas débit mésentérique, lésions rénales ischémiques, lésions cérébrales (hémorragie intraventriculaire, leucomalacie périventriculaire).

Chez le receveur, les premières heures et jours du nouveau-né sont à haut risque cardiovasculaire (hypertension artérielle) et par conséquent rénal, mais également digestif avec un risque accru d'entérocolite et d'entéropathie (hyperviscosité sanguine au niveau mésentérique). La polyglobulie entraîne également un risque accru d'ictère à bilirubine libre par hémolyse aigue, avec le risque inhérent d'ictère nucléaire.

Chez les deux jumeaux, la morbidité à long terme est essentiellement neurologique, d'origine ischémique : anémie et hypovolémie chez le donneur, polyglobulie chez le receveur, insuffisance cardiaque chez les deux jumeaux. Elle concernerait entre 21 et 56% des enfants.¹³⁻¹⁷

Outre les troubles hémodynamiques du STT, le mauvais pronostic vital et neurologique est également lié aux conséquences néfastes du décès d'un jumeau monochorial sur son jumeau survivant, comme mentionné au chapitre précédent.

Les anomalies cardiaques congénitales sont plus fréquentes chez les jumeaux, plus fréquentes encore en cas de grossesse monochoriale biamniotique, et encore plus en cas de STT. Des anomalies génétiques et de la division de l'œuf pourraient être responsables d'une partie de ces anomalies. Dans le cas du STT, ces anomalies sont en partie secondaires aux modifications hémodynamiques, notamment chez le receveur : l'augmentation de la précharge induit une accélération du flux aortique et pulmonaire, une cardiomyopathie hypertrophique, un obstacle sur la voie d'éjection du ventricule droit (sténose voire atrésie pulmonaire secondaire à l'hypertrophie ventriculaire), une insuffisance des valves atrio-ventriculaires (surtout tricuspide), jusqu'à l'insuffisance cardiaque.^{18,19}

Prise en charge

Les traitements proposés en présence d'un STT ont évolué dans le temps : amnioréduction, septostomie, fœticide sélectif, photocoagulation laser des anastomoses.

Le premier traitement historiquement utilisé (1967) a été le fœticide sélectif, permettant une survie du fœtus restant de 79% soit une survie globale de 39.5%.²⁰ L'amnioréduction, qui peut être itérative, consiste en la pratique d'un drainage du liquide amniotique de la poche du receveur. Elle a été décrite au début des années 1980. Elle a permis l'amélioration de la morbimortalité de manière significative : la survie fœtale est passée à 50-65% et la morbidité neurologique est descendue à environ 19% (14-24%). La septostomie, décrite dans la deuxième moitié des années 1990, permet une survie périnatale similaire à l'amnioréduction itérative, pour un nombre d'interventions moins

important. Elle a cependant été abandonnée en raison du risque d'enchevêtrement des cordons. ¹¹

21 20

La technique de photocoagulation des anastomoses choriales est apparue en 1990, d'abord sous laparo- et hystérotomie, puis par voie percutanée sous contrôle échographique et endoscopique. Elle a permis une amélioration de la survie fœtale globale, variant de 55 à 77%. ²²⁻²⁴ Cette technique est donc devenue le traitement de référence, excepté pour les STT de stade I pour lesquels le bénéfice n'a pas été démontré par rapport à un traitement conservateur, un essai randomisé est actuellement en cours.

Même traité par photocoagulation laser, le STT entraîne une morbidité neurologique à long terme significative, évaluée entre 4 et 18% dans la revue de Van Klink et al. Des lésions cérébrales sont retrouvées chez 8-18% des nouveau-nés, aussi fréquentes chez les donneurs que les receveurs. Dans cette revue, le critère de jugement de la morbidité neurologique est un critère composite (« NDI », NeuroDevelopmental Impairment) incluant infirmité motrice d'origine cérébrale (3-12%), retard développemental sévère (cognitif ou moteur), ou déficit neurosensoriel sévère (cécité bilatérale, déficit auditif avec appareillage).²⁵

Séquence anémie polyglobulie

Le TAPS (Twin Anemia Polycythemia Sequence) est une autre conséquence possible d'une transfusion chronique entre jumeaux monochoriaux. Il est la conséquence d'un passage de sang par de très petites et peu nombreuses anastomoses artérioveineuses choriales, permettant un passage lent des cellules sanguines d'une circulation vers l'autre sans provoquer de différence de volémie, contrairement au STT. L'absence de déséquilibre hormonal dans le TAPS, et la vitesse très lente du transfert sanguin expliqueraient cette différence. ²⁶

Le TAPS peut survenir spontanément (3-5% des grossesses monochoriales) ou après une photocoagulation laser pour STT (2-13% des grossesses avec STT traité). Lorsque le TAPS survient

après un laser pour STT, les statuts donneur/receveurs s'inversent le plus souvent (l'ex-receveur du STT devient le plus souvent anémié).²⁶

Il est défini par une discordance de valeur d'hémoglobine entre les jumeaux, qui est évaluée en anténatal par la différence de vitesse du flux dans l'artère cérébrale moyenne (Middle Cerebral Artery, MCA).²⁷ En postnatal, le diagnostic est posé devant une discordance de chiffre d'hémoglobine de naissance de plus de 8g/dL associée au témoin biologique du caractère chronique de la transfusion : rapport du nombre de réticulocyte donneur/receveur supérieur à 1.7 ou bien présence d'anastomoses choriales de petite taille (<1mm) à l'examen du placenta.^{28 26}

Selon Slaghekke et al, les stades du TAPS diagnostiqué en anténatal sont les suivants :

Stade	Caractéristiques
I	MCA-PSV du donneur supérieure à 1,5 fois la médiane (Multiple of Median, MoM) et MCA-PSV du receveur inférieure à la MoM
II	MCA-PSV donneur supérieure à 1,7 MoM, MCA-PSV receveur inférieure à 0,8 MoM
III	Dysfonction cardiaque du donneur
IV	Anasarque du donneur
V	Décès d'au moins un jumeau

Tableau II- Stades du TAPS

Il existe plusieurs options de traitement d'un TAPS : simple surveillance, coagulation laser des anastomoses choriales, transfusion in utero du donneur (intraveineuse ou intrapéritonéale), déclenchement du travail, fœticide sélectif.

La prévention du TAPS post-laser consiste à réduire le nombre d'anastomoses résiduelles, par une coagulation de tout l'équateur chorial : il s'agit de la technique de Solomon, décrite en 2014, qui réduit le risque de récurrence de STT et d'apparition de TAPS post laser sans modifier la morbidité.

23

Suivi des enfants vulnérables

En parallèle à l'amélioration du pronostic vital des prématurés ces dernières décennies, les préoccupations concernant le pronostic fonctionnel de ces enfants ont gagné en importance. En effet, le pronostic neurologique à long terme est particulièrement lié aux événements anté-, péri-, ou

néonataux. Afin de mieux les prendre en charge, des réseaux de soin ont été créés à l'échelle régionale, permettant la coordination des divers intervenants.

Le réseau de suivi des enfants dits « vulnérables » en Midi Pyrénées porte le nom de Réseau P'titMip. Il peut inclure (sur consentement des parents) notamment les prématurés de moins de 34 semaines d'aménorrhée et 6 jours inclus, et les enfants avec une pathologie induisant un risque neurologique à long terme (chirurgie cardiaque en période néonatale, encéphalopathie anoxo-ischémique par exemple). Le STT ne fait pas partie des critères d'inclusion dans ce réseau, cependant une partie de nos patients y sont inclus en raison de leur prématurité. Le suivi dans ce réseau comporte des consultations au minimum annuelles, effectuées par un médecin spécifiquement formé au dépistage, à l'exploration et à l'orientation de ces enfants. Les évaluations en consultation aux âges de 2, 3, 4 et 5 ans sont notamment complétées par une hétéroévaluation parentale des acquisitions de l'enfant par le questionnaire ASQ (Age and Stage Questionnaire).

L'ASQ est un outil de dépistage des retards d'acquisition de l'enfant, qui est effectué par les parents. Les domaines d'acquisition évalués sont les suivants : motricité globale, motricité fine, langage oral, résolutions de problèmes, capacités individuelles et sociales. Le test a trois résultats possibles : capacités dans la norme pour l'âge, altération à surveiller ou anomalie à prendre en charge. Il a été validé dans la population pédiatrique générale comme dans la population prématurée.^{29,30}

L'objectif de notre étude était d'évaluer le devenir neurologique des enfants issus d'une grossesse marquée par un STT, traitées dans le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, depuis 2008.

Article

En vue d'une soumission au Journal of Gynecology, Obstetrics and Human Reproduction.

Auteurs

Mélanie Korsakissok

Marion Groussolles

Odile Dicky

Corinne Alberge

Charlotte Casper

Corinne Azogui-Assouline

Résumé

Objectif : Décrire la morbidité et le devenir neurodéveloppemental à long terme des enfants issus d'une grossesse avec syndrome transfuseur-transfusé (STT) traités par fœtoscopie laser à Toulouse.

Population et Méthode : Toutes les grossesses avec STT traitées par fœtoscopie laser dans notre centre ont été incluses. La mortalité anténatale et postnatale, la morbidité néonatale ont été relevées dans les dossiers médicaux de manière rétrospective. Le devenir neurodéveloppemental a été étudié à l'aide des Ages and Stages Questionnaires (ASQ) envoyés aux parents, d'un entretien oral avec les parents et avec le médecin traitant de l'enfant (dernier examen neurologique objectif, besoin rééducatif, difficultés scolaires).

Résultats : Soixante et onze grossesses soit 144 fœtus ont été inclus de 2008 à 2014, la survie globale à 2 ans était de 72.9% et la survie d'au moins un enfant à 2 ans de 91.5%, la morbidité néonatale sévère concernait 11.2% des enfants, les lésions cérébrales sévères concernaient 3.6% des enfants admis en service hospitalier. Le devenir neurodéveloppemental a pu être étudié pour 58 enfants (55.3%), âgés de 24 à 95 mois d'âge corrigé. Cinq enfants (8.6%) présentaient des anomalies neurologiques sévères et 17 (29.3%) des anomalies neurologiques modérées.

Discussion : La mortalité, la morbidité néonatale et la morbidité neurologique à long terme de notre cohorte sont supérieures à celles des prématurés (cohorte française EPIPAGE-2), ce qui confirme la gravité de ce syndrome, et sont comparables à celles des cohortes de STT décrites dans la littérature.

Mots clés

Syndrome transfuseur-transfusé

Fœtoscopie laser

Morbidité néonatale

Mortalité

Neurodéveloppement à long terme

Prématurité

Introduction

Le STT survient dans 15% des grossesses monochoriales biamniotiques.¹⁰

Le pronostic du STT non pris en charge est péjoratif puisque la mortalité globale se situe entre 50 et 90%, la mortalité augmentant avec le stade selon Quintero et al. Les survivants ont un pronostic neurologique fortement grevé : la morbidité neurologique concerne 21-56% des enfants survivants à un STT non traité.¹³⁻¹⁷ Cette morbidité est plurifactorielle : prématurité, instabilité hémodynamique, hypovolémie chez le donneur, hyperviscosité sanguine chez le receveur, décès d'un jumeau in utero entraînant des lésions cérébrales ischémiques chez le survivant

La technique de photocoagulation des anastomoses choriales a permis une amélioration de la survie foetale globale, actuellement évaluée entre 55 et 77%.²²⁻²⁴ Cette technique est devenue le traitement de référence, excepté pour les STT de stade I pour lesquels le bénéfice n'a pas été démontré par rapport à un traitement conservateur. Même pris en charge, le STT garde une morbidité neurologique variant de 4 à 18% selon les études, et notamment retard de développement psychomoteur, infirmité motrice d'origine cérébrale, déficit sensoriel.²⁵

L'objectif de notre étude est de décrire la morbimortalité immédiate et le devenir neurologique à long terme des patients issus d'une grossesse avec un STT traité par fœtoscopie laser dans notre centre.

Population et méthode

Notre étude est prospective, monocentrique, de cohorte, non interventionnelle.

Nous avons recruté tous les enfants issus d'une grossesse avec un STT ayant bénéficié d'un laser au CHU de Toulouse depuis 2008. L'objectif principal est d'étudier la morbimortalité immédiate et la morbidité neurologique à au moins 2 ans d'âge corrigé.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : enfant issu d'une grossesse marquée par un STT, dont la mère a bénéficié d'une fœtoscopie laser au CHU de Toulouse, et âgé d'au moins 2 ans d'âge corrigé au moment de l'étude. La cohorte regroupe des enfants nés de 2009 à 2015. La liste des grossesses ayant bénéficié d'une photocoagulation laser a été obtenue grâce au registre local des fœtoscopies laser.

Ont été exclus les enfants qui ne présentaient pas de STT (laser pour TAPS par exemple) et ceux dont les informations collectées n'étaient pas suffisantes (laser dans notre centre puis suivi ultérieur dans un autre centre avec impossibilité d'obtenir les informations suffisantes). Les patientes ayant bénéficié du laser sont originaires des anciennes régions Midi-Pyrénées ou Aquitaine.

Les données anténatales, périnatales et néonatales ont été recueillies dans les dossiers médicaux informatisés des patients à l'aide des logiciels médicaux Orbis® et View Point®. La morbidité néonatale sévère a été définie par la présence d'un parmi : bronchodysplasie sévère, entérocolite ulcéronécrotique de stade II ou III selon Bell et al, lésion cérébrale sévère : hémorragie intraventriculaire (HIV) grade III ou IV, leucomalacie périventriculaire (LPV) cavitaire, rétinopathie de prématuré de stade III.

L'évaluation neurologique s'est appuyée sur un questionnaire rempli par les parents : l'Agès and Stages Questionnaire (ASQ), version 3, en français pour les enfants de 5 ans ou moins. Il s'agit d'un outil validé de dépistage des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant, prématuré ou non.^{29 30}

Pour tous les enfants, un interrogatoire des parents (oral téléphonique puis écrit) a porté sur les antécédents de l'enfant : épilepsie, difficultés dans les acquisitions scolaires, nécessité d'une rééducation (orthophonie, kinésithérapie ou psychomotricité), suivi en centre multidisciplinaire à orientation neuropédiatrique. Enfin, les médecins traitants des enfants ont été joints par téléphone ou messagerie électronique afin de recueillir des informations sur les antécédents de l'enfant, et le dernier examen neurologique pratiqué lors du suivi systématique.

Pour les enfants inclus dans le réseau P'titMip (réseau régional de suivi des enfants vulnérables, proposant des consultations régulières avec un pédiatre spécifiquement formé, et incluant également la réalisation des ASQ par les parents), les questionnaires n'ont pas été envoyés aux parents et seul leur consentement a été recueilli.

Etant donné le caractère très hétérogène des données que nous recueillons et l'impossibilité de mener une même évaluation chez tous les enfants d'âges différents (ASQ applicable jusqu'à 5 ans, difficultés en milieu scolaire ne concernant que les enfants de plus de 3 ans), nous avons tenté de donner un point de vue global sur notre cohorte en créant un critère composite prenant en compte les différents items étudiés.

Trois profils ont ainsi été définis :

- « Profil 1 », normal : aucune difficulté, ASQ normal, examen neurologique normal
- « Profil 2 », altération modérée : besoin rééducatif au moment de l'étude, difficulté scolaire modérée mais niveau de classe correspondant à l'âge, ASQ avec un ou deux domaines de difficultés, examen neurologique légèrement altéré, pas de retentissement important sur la vie quotidienne
- « Profil 3 » altération sévère : retard psychomoteur important, association de plusieurs besoins rééducatifs, prise en charge en structure spécialisée, niveau de classe ne correspondant pas à l'âge corrigé ou scolarisation en milieu scolaire classique impossible, retentissement important sur la vie quotidienne

Le Comité d'Éthique de la Recherche (CER) du centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse a donné un avis favorable concernant notre étude (étude n° 03-1116, séance du CER du 03/11/2016).

Les données ont été recueillies dans un fichier informatisé (tableur EXCEL®) qui a été déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, déclaration n° 2071848v0).

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel EXCEL© pour les calculs des moyennes, médianes, écart-types, pourcentages, de même que l'analyse catégorielle à l'aide de tableaux croisés dynamiques. Pour comparer deux populations, lorsque cela était pertinent, nous avons effectué un test de Chi 2 lorsque les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5 et un test exact de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5. Lorsque les variables comparées étaient quantitatives les tests de Student ou de Man Whitney ont été utilisés en respectant leurs conditions d'applicabilité. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA© version 11. Les différences observées avec une p-value inférieure à 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

Soixante et onze patientes avec une grossesse multiple ont bénéficié d'un traitement par laser pour STT à Toulouse entre 2008 et 2014. Cent seize (80.6%) enfants sont nés vivants, 105 (72.9%) enfants étaient vivants à 2 ans d'âge corrigé, et 58 d'entre eux ont pu être évalués sur le plan neurologique (figure 1). La survie d'au moins un enfant à 2 ans est de 91.5% (figure 2). La mortalité était de 4/24 (16.7%) pour les stade I, 9/49 (18.4%) pour les stades II, 24/62 (38.7%) pour les stades III, 2/9 (22.2%) pour les stades IV. Selon le terme de naissance, la mortalité postnatale était de 6/6 (100%) pour les moins de 26 semaines d'aménorrhée (SA), 3/40 (7.5%) pour les 27-31 SA, 1/29 (3.4%) pour les 32-34 SA, 1/23 (4.3%) pour les 35-36 SA, aucun décès après 37 SA (n=9).

Les caractéristiques anténatales et la morbidité péri- et néonatale sont décrites dans les tableaux 1 et 2. Quarante-trois pour cent des enfants nés vivants étaient nés à un terme inférieur à 32 SA et 31% avaient un petit poids (inférieur au 10^e percentile) pour l'âge gestationnel (PAG). La morbidité néonatale sévère concernait 13 enfants parmi les 116 nés vivants soit 11.2%. Les pathologies retrouvées étaient les suivantes : bronchodysplasie sévère (n=9), entérocolite ulcéronécrotique (n=1), lésions cérébrales sévères (n=4). Parmi ces 13 enfants, 8 étaient nés entre 27 et 31 SA (20%), 3 entre 32 et 34 SA (10.3%) et 2 entre 35 et 36 SA (8.7%). Aucun enfant n'était porteur d'une rétinopathie du prématuré.

Le groupe suivi à long terme est significativement plus âgé que le groupe perdu de vue ($p=0.02$). Le poids de naissance différait également (poids moyen dans le groupe suivi 1886g, dans le groupe perdu de vue 1623g, $p=0.01$) ainsi que la morbidité néonatale sévère (20.7% dans le groupe suivi, 2.1% dans le groupe perdu de vue, $p=0.004$). Il n'y avait pas de différence sur la répartition des stades selon Quintero ($p=0.15$), la répartition donneur/receveur ($p=0.51$), l'âge gestationnel au laser ($p=0.49$), le terme de naissance ($p=0.28$), le nombre de PAG ($p=0.82$), le score d'Apgar à 5 minutes ($p=0.09$), le décès in utero du jumeau ($p=0.2$).

Les 58 enfants évalués sur le plan neurologique étaient âgés de 24 à 95 mois d'âge corrigé (moyenne 59.3 mois). Parmi eux, 5 (8.6%) présentaient des anomalies neurologiques majeures (profil 3) qui sont détaillées dans le tableau 4, et 17 (29.3%) présentaient des anomalies modérées (profil 2). Parmi les 17 patients avec des anomalies modérées, 11 avaient une rééducation orthophonique, 6 avaient une rééducation motrice, 7 avaient des difficultés en milieu scolaire, pour lesquels les troubles de la concentration étaient constants et tous bénéficiaient d'une rééducation orthophonique. Les autres difficultés scolaires concernaient par ordre de fréquence la lecture, la sociabilité, le calcul, le langage oral, le dessin.

Trois enfants (5.2%) étaient porteurs d'une infirmité motrice d'origine centrale : un était porteur d'une quadriparésie spastique (classé « profil 3 ») et 2 étaient porteurs d'une spasticité d'un membre inférieur sans retentissement fonctionnel (classés « profil 2 »), les 3 étaient nés entre 32 et 34 SA.

Aucun enfant (quel que soit le profil) n'était porteur d'un déficit neurosensoriel. Deux enfants étaient porteurs d'une cataracte congénitale bilatérale opérée, nés à 30 et 33 SA, le jumeau de l'un n'était pas atteint, celui du deuxième est décédé en période néonatale.

La variation du poids de naissance était statistiquement liée à une différence du résultat neurodéveloppemental (tableau 3).

Trente et un enfants ont été évalués par l'ASQ : les enfants qui n'en ont pas bénéficié soit étaient trop âgés ($n=24$) soit les parents ont refusé de remplir le questionnaire ($n=3$) mais les informations

d'une consultation récente en milieu hospitalier étaient suffisamment détaillées pour caractériser leur profil et les inclure. Parmi les 31 enfants, 6 (19.3%) avaient au moins un domaine altéré. Le domaine le plus souvent touché était la motricité globale (5/31) puis la motricité fine (4/31), la résolution de problèmes (3/31), la communication (2/31). Parmi les 8 enfants nés à 27-31 SA, 1 avait un ASQ altéré (4 domaines), parmi les 13 enfants nés à 32-34 SA, 3 avaient un score altéré dont 1 avec 4 domaines touchés. Parmi les 4 enfants nés à 35-36 SA, aucun n'avait un ASQ altéré, parmi les 6 enfants nés après 37 SA, 2 avaient un ASQ altéré. Les enfants qui avaient une spasticité à l'examen clinique n'avaient pas d'altération du score moteur de l'ASQ.

Dans notre cohorte de 58 patients suivis au moins 2 ans 22 (37.9%) étaient suivis par un médecin généraliste, 15 (25.9%) par un pédiatre, 21 (36.2%) par un pédiatre surspécialisé : neuropédiatre ou pédiatre du réseau P'titMip. Parmi les 22 enfants sans suivi spécialisé, 11 avaient des difficultés modérées (« profil 2 ») et la plupart (9/11) étaient déjà pris en charge (orthophonie ou rééducation motrice) ; aucun n'avait de difficulté majeure (« profil 3 »).

Discussion

On retrouve dans notre cohorte : une mortalité de 27.1%, un taux de prématurité inférieure à 32 SA de 39.7%, un taux de morbidité néonatale sévère (bronchodysplasie sévère, entérocolite ulcéronécrosante, lésion cérébrale de haut grade) de 20% pour les 27-31 SA, 10.3% pour les 32-34 SA, 8.7% pour les 35-36 SA ; un taux de morbidité neurologique à plus de 2 ans d'âge corrigé de 29.3% d'anomalies modérées et 8.6% d'anomalies sévères soit au total 37.9%.

Notre étude comporte plusieurs limites : son petit effectif induisant une faible puissance, son fort taux de perdus de vue, un possible biais de recrutement par défaut d'adressage de certains STT dans notre centre. Un biais d'information est probable à plusieurs niveaux : le recueil des données anté- et périnatales, l'évaluation neurologique à long terme par les parents (notamment concernant les difficultés scolaires, par un questionnaire non standardisé) et par les médecins (médecins traitants non spécialisés).

Par rapport à la cohorte de prématurés français EPIPAGE-2, la mortalité postnatale semble supérieure puisque ce taux est à 31.6% pour les 25-26 SA de la cohorte de prématurés français (100% dans notre cohorte de STT), 6.4% pour les 27-31 SA (7.5% dans la nôtre), 1% pour les 32-34 SA (10.3% dans la nôtre).³¹ Le taux de mortalité globale (anté- et postnatale) de 27.1% de notre cohorte est dans l'intervalle de valeurs qu'on peut retrouver dans les différentes études de cohorte de STT (16-50%), et est similaire à celui retrouvé dans l'étude de Slaghekke et al en 2014 (27%).^{23 32,33}

Concernant la morbidité, dans la cohorte EPIPAGE-2, la morbidité néonatale sévère concernait 10.3% des 28-31 SA (versus 20% dans la nôtre) et 2.1% des 32-34 SA (versus 12.5% parmi les 32-35 SA).³¹ Dans l'étude de Slaghekke et al, on retrouvait 13% de morbidité néonatale sévère, soit un taux similaire à celui de notre cohorte.

Une revue de la littérature des enfants issus d'une grossesse avec STT publiée par Van Klink et al en 2016 a retrouvé une incidence de troubles neurodéveloppementaux (« neurodevelopment impairment », NDI) de 4-18%.²⁵ Ce « NDI » est défini par la présence d'au moins un parmi : infirmité motrice d'origine centrale, retard moteur ou cognitif sévère, cécité bilatérale, surdité nécessitant un appareillage. Sept de nos patients peuvent être inclus dans cette catégorie (les 5 patients « profil 3 » et 2 des patients « profil 2 » qui étaient porteurs d'une infirmité motrice d'origine centrale, même si le retentissement fonctionnel était minime), soit un taux de 12.1% (7/58), ce qui est dans l'intervalle cité ci-dessus. Les anomalies modérées et notamment les besoins rééducatifs ou les difficultés scolaires ne sont pas ou très peu mentionnées dans la littérature.

Deux enfants étaient porteurs d'une cataracte congénitale bilatérale opérée, soit 3.4% de la cohorte. Aucun lien n'a été décrit entre cataracte congénitale et prématurité ni syndrome transfuseur-transfusé. La cataracte congénitale bilatérale est d'origine génétique dans plus de la moitié des cas.³⁴

Nous n'avons aucun déficit neurosensoriel sévère dans notre cohorte, ceux-ci sont rares dans la cohorte de prématurés EPIPAGE-2 (moins de 1%).³⁵ Rossi et al rapportent une incidence de 3.3% de déficit sensoriel dans leur revue de STT.³⁶

Le taux d'infirmité motrice d'origine centrale était de 5.2% ; mais les 3 enfants atteints étant nés entre 32 et 34 SA, le taux dans ce sous-groupe serait de 15% (3/20) ce qui est supérieur à celui retrouvé dans la cohorte EPIPAGE-2 (1%).³⁵ Dans les cohortes d'enfants issus de grossesses avec STT traité par laser, le taux global varie entre 3 et 12%.²⁵

Les lésions cérébrales sévères touchent 3.6% des enfants de notre étude, ce qui est inférieur au taux retrouvé dans la revue de Van Klink et al (8-18%), les résultats étant toujours tributaires de notre faible effectif.²⁵

Le seul facteur anté- ou périnatal associé à une différence neurodéveloppementale était le poids de naissance. Les autres facteurs que nous avons évalués n'étaient pas significativement associés à un résultat péjoratif. Les facteurs de risque de morbidité neurologique qui ont cependant pu être identifiés dans d'autres études sont les suivants : stade selon Quintero, terme de naissance précoce, poids de naissance bas, terme avancé au moment du laser.^{32,33}

Nos résultats pourraient suggérer que l'étude de la prévalence des troubles des apprentissages serait un complément à l'évaluation du développement psychomoteur pour les enfants d'âges scolaire. Notre méthode d'évaluation des difficultés en milieu scolaire étant subjective (ressenti des parents), un questionnaire standardisé tel que le Global School Adaptation score (GSA) pourrait augmenter la fiabilité des résultats pour les études ultérieures. Le GSA a été validé pour le dépistage à 5 ans des troubles neurodéveloppementaux de l'enfant prématuré.³⁷

Notre étude, bien que de petit effectif, nous permet de soulever la problématique de cette pathologie rare mais induisant une altération du pronostic neurologique à long terme, pour laquelle il serait licite de proposer un suivi spécifique, par exemple via une inclusion dans un réseau de soin quel que soit le terme de l'enfant.

Conclusion

Le STT est une pathologie rare mais sévère, dont les moyens thérapeutiques ont fait de considérables progrès durant ces dernières années. La photocoagulation laser des anastomoses choriales en est désormais le traitement de référence. Dans notre étude nous retrouvons une survie globale à 2 ans de 72.9% et une morbidité neurologique sévère à au moins 2 ans de 8.6%. Cette morbimortalité est supérieure à celle de la cohorte de prématurés français EPIPAGE-2 et est comparable à celle des cohortes de STT publiées dans la littérature.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan


Didier CARRIÉ

Toulouse, le 18 octobre 2017


Pr Charlotte CASPER
Service de Néonatalogie
CHU Toulouse - Hôpital des Enfants
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

Figures et tableaux

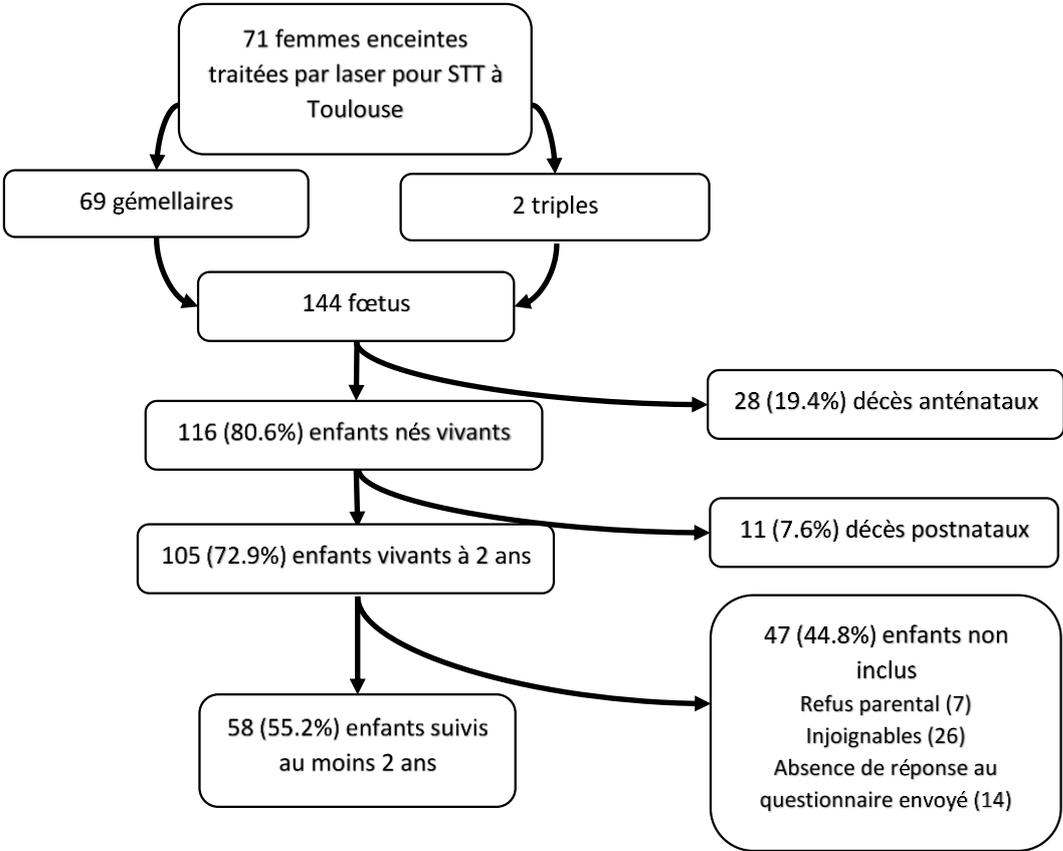


Figure 1- Diagramme de flux

Pourcentages d'enfants vivants ou décédés calculés par rapport à 144 fœtus, pourcentages d'enfants suivis et non inclus calculés par rapport à 105 enfants vivants à 2 ans.

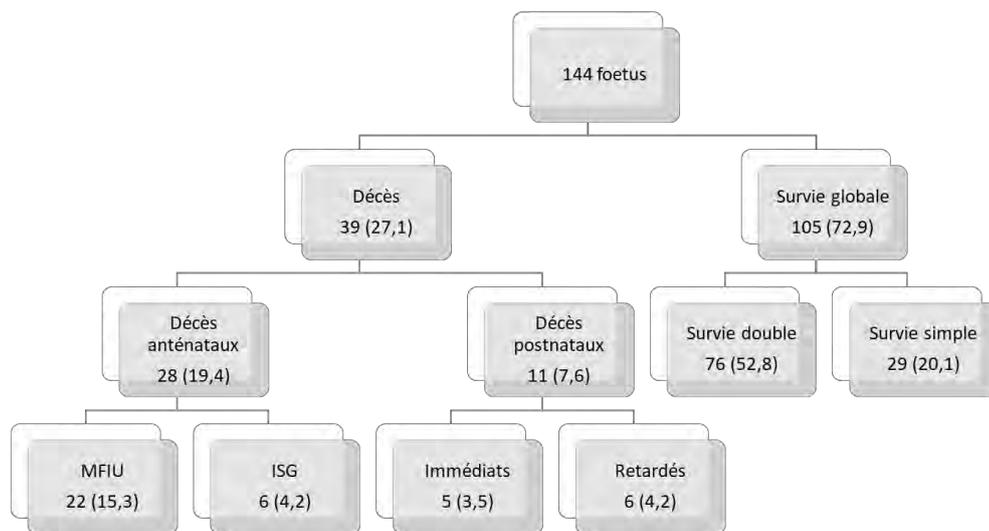


Figure 2- Mortalité et survie : n (%)

MFIU : mort fœtale intra utérine, ISG : interruption sélective de grossesse pratiquée au cours de l'intervention laser pour STT, Décès postnatal immédiat : nouveau-né né vivant mais décès en salle de naissance, Décès postnatal retardé : au cours de l'hospitalisation en service (réanimation ou néonatalogie). Parmi les 29 enfants qui ont survécu à leur fratrie, 25 étaient issus d'une grossesse gémellaire et 4 enfants de 2 grossesse triples dont un fœtus est décédé

	Population totale (nombre de grossesses)	Population suivie au moins 2 ans (nombre d'enfants)
Nombre total, n	71	58
Stade selon Quintero		
I, n (%)	12 (16.9)	13 (22.4)
II, n (%)	24 (33.8)	24 (41.4)
III, n (%)	31 (43.6)	16 (27.6)
IV, n (%)	4 (5.6)	5 (8.6)
TAPS préexistant, n (%)	9 (12.7)	16 (27.6)
TAPS post laser, n (%)	4 (5.6)	3 (5.2)
Récidive de STT post laser, n (%)	1 (1.4)	0
2^e laser, n (%)	4 (5.6)	2 (3.4)
TIU, n (%)	3 (2.1)	2 (3.4)

Tableau 1- Caractéristiques anténatales

TAPS : twin anemia-polycythemia sequence ; TIU : transfusion in utero- Les 4 lasers effectués en seconde intention après un premier laser ont un délai de 1 à 8 semaines après le premier laser. Dans 3 cas le laser était indiqué pour TAPS post laser, dans 1 cas pour persistance du STT et du TAPS préexistant. Les TAPS préexistants au laser étaient répartis comme suit : 4 stades I, 2 stades II, 2 stades III, 1 stade IV.

	Population entière n=144			Population suivie au moins 2 ans n=58		
	moyenne (écart type)	maximum/ minimum	nombre absolu (%)	moyenne (écart type)	maximum/ minimum	nombre absolu (%)
Age gestationnel	32.9 (3.3)	41/25	107	33.7 (3.1)	41/28	58
24-26			6 (5.6)			0
27-31			40 (37.4)			19 (32.8)
32-34			29 (27.1)			20 (34.5)
35-36			23 (21.5)			11 (19)
>37			9 (8.4)			8 (13.8)
Poids de naissance (g)	1690 (586)	3350/350	100	1886 (560)	3350/820	53
PAG			31 (31)			15 (28.3)
Discordance de poids			13 (32.5)			
Discordance d'hémoglobine			5 (20)			
Apgar < 7 à 5 minutes			7 (10.1)			2 (4.3)
EAI			0			0
Bronchodysplasie			9 (8.1)			9 (15.5)
Convulsion néonatale			1 (1)			0
Infection sévère			3 (2.7)			2 (3.4)
Entérocolite			1 (1)			0
Myocardiopathie			4 (3.6)			4 (6.9)
HIV			17 (15.3)			13 (22.4)
I			15			11
II			1			1
III			1			1
IV			0			0
LPV			9 (8.1)			9 (15.5)

Tableau 2- Morbidité néonatale

PAG : Petit poids pour l'Age Gestationnel, EAI : Encéphalopathie Anoxo-Ischémique, HIV : Hémorragie IntraVentriculaire, LPV : Leucomalacie PériVentriculaire- Age gestationnel exprimé en semaines d'aménorrhée. 116 enfants sont nés vivants, le poids de naissance était disponible pour 100 enfants sur les 116 (86%), les pourcentages de PAG ont été calculés par rapport aux 100 enfants pour lesquels le poids était disponible. L'âge gestationnel était disponible pour 107 enfants nés vivants, les pourcentages ont été calculés par rapport à 107 enfants. Les deux poids étaient disponibles pour 40 paires de jumeaux (pourcentage de discordance de poids). La présence postnatale d'un TAPS a pu être évalué pour 25 paires de jumeaux dont les hémoglobinémies étaient disponibles et sont des stades suivants : 2 stade I, 1 stade II, 1 stade IV, 1 stade V. Les Apgar étaient disponibles pour 69 nouveau-nés parmi les 144 et 47 parmi les 58. HIV et LPV, myocardiopathie, bronchodysplasie : pourcentages calculés sur 111 enfants vivants après la salle de naissance.

	Profil 2	Profil 3	comparaison profil 1 versus 2 versus 3	comparaison profil 1 versus 2 ou 3	comparaison profil 1 ou 2 versus 3
Cohorte entière n=58	17 (29.3)	5 (8.6)			
Age gestationnel			0.53 (f)	0.6 (f)	0.18 (f)
27-31 n=19	6 (31.6)	4 (21)			
32-34 n=20	5 (25)	1 (5)			
35-36 n=11	3 (27.3)	0			
>37 n=8	3 (37.5)	0			
Poids de naissance			0.045* (f)	0.56 (f)	0.01* (f)
<1500g n=12	2 (16.7)	4 (33.3)			
1500-2500g n=36	14 (38.9)	1 (2.8)			
>2500g n=5	1 (20)	0			
PAG n=15	3 (20)	2 (13.3)	0.53 (f)	0.67 (c2)	0.6 (f)
Quintero			0.29 (f)	0.31 (f)	0.99 (f)
I n=13	5 (38.5)	1 (7.7)			
II n=24	9 (37.5)	2 (8.3)			
III n=16	1 (6.3)	2 (12.5)			
IV n=5	2 (40)	0			
Statut transfusion			0.38 (f)	0.56 (c2)	0.18 (f)
Donneur n=24	7 (29.2)	4 (16.7)			
Receveur n=26	9 (34.6)	1 (3.8)			
TAPS n=16	6 (37.5)	1 (6.3)	0.74 (f)	0.57 (c2)	0.99 (f)
Survivants au décès anténatal de la fratrie n=10	3 (30)	0	0.87 (f)	0.73 (f)	0.58 (f)

Tableau 3- Morbidité neurologique à long terme

Critère composite profil 2 : anomalie modérée, profil 3 : anomalie sévère. Comparaisons : p calculés par le test de Chi2 (c2) si effectifs théoriques supérieurs à 5, par le test de Fisher (f) si effectifs théoriques inférieurs à 5.

*Valeur significative avec $p < 0.05$.

	Quintero	Statut	TAPS	Cardiopathie	Laser	Terme	PN	Apgar 5'	Imagerie cérébrale	Anomalie clinique
cas 1	3	r			25+2	31+1	1950	10		TSA, retard développemental global sévère
cas 2 (jumeau de 1)	3	d		surcharge biventriculaire, FEVG conservée	25+2	31+1	1460	10	asymétrie ventriculaire	TSA, retard développemental global sévère
cas 3	2	d			21+1	28+4	830*	9	LPV frontale droite, ischémie cérébelleuse gauche	TSA, retard développemental global sévère
cas 4	2	d			20	30+5	1400	6	immaturité de résorption du LCR	dysharmonie développementale, trouble de l'oralité, retard développemental sévère
cas 5	1	d	4		25+5	33+3	1340*	ND	lésions ischémiques cavitaires, pétéchies des noyaux gris et périventriculaires	retard développemental global sévère, quadriparésie spastique, épilepsie, trouble de l'oralité sévère (nutrition entérale)

Tableau 4- Caractéristiques des 5 enfants avec une altération sévère

d/r statut donneur/receveur- FEVG fraction d'éjection ventriculaire globale- AG âge gestationnel en semaines d'aménorrhée + jours- PN poids de naissance en grammes, *indiquant les PAG, Apgar 5' : score d'apgar à 5 minutes de vie- Imagerie cérébrale : IRM ou échographie transfontanellaire- TSA trouble du spectre autistique- LCR liquide céphalo rachidien LPV leucomalacie périventriculaire

Bibliographie

1. INSEE. Accouchements multiples en France de 1902 à 2015. (2016).
2. Pison, G. & Couvert, N. La fréquence des accouchements gémellaires en France. *Popul. Française* **59**, 877 (2004).
3. Cavé, F. Le Syndrome de Transfusion foeto-foetale. (1992).
4. Post, A. & Heyborne, K. Managing Monoamniotic Twin Pregnancies. *Clin Obs. Gynecol* **58**, 643–653 (2015).
5. Cheong-See, F. *et al.* Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **354**, i4353 (2016).
6. Smith, G. C. S., Pell, J. P. & Dobbie, R. Birth order, gestational age, and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. *Bmj* **325**, 1004–1004 (2002).
7. Lorenz, J. M. Neurodevelopmental Outcomes of Twins. *Semin. Perinatol.* **36**, 201–212 (2012).
8. Hillman, S. C., Morris, R. K. & Kilby, M. D. Co-Twin Prognosis After Single Fetal Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. Coll. Obstet. Gynecol.* **118**, 928–940 (2011).
9. Ong, S. S. C., Zamora, J., Khan, K. S. & Kilby, M. D. Prognosis for the co-twin following single-twin death: A systematic review. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **113**, 992–998 (2006).
10. Vayssière, C., Groussolles, M. & Sartor, A. Le syndrome transfuseur-transfusé en 2011. *La Lett. du gynécologue* **367**, 26–29 (2011).
11. Ville, Y. Etude Eurofoetus- Syndrome transfuseur transfusé. *J Gynecol Obs. Biol Reprod* **27**, 255–257 (1998).
12. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) & Simpson, L. L. SMFM Clinical Guideline: Twin-twin transfusion syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 3–18 (2013). doi:10.1016/j.ajog.2012.10.880
13. Berghella, V. & Kaufmann, M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J. Reprod. Med.* **46**, 480–4 (2001).
14. Quarello, E., Molho, M. & Ville, Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J. Matern. Neonatal Med.* **20**, 589–597 (2007).
15. Haverkamp, F., Lex, C., Hanisch, C., Fahnenstich, H. & Zerres, K. Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: Preliminary findings. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **5**, 21–27 (2001).
16. Bejar, R. *et al.* Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **162**, 1230–1236 (1990).
17. Wagner, M. M. *et al.* Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **201**, 286.e1-286.e6 (2009).
18. Karatza, A. A. *et al.* Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin

- pregnancies. *Heart* **88**, 271–7 (2002).
19. Martins, Y., Silva, S., Matias, A. & Blickstein, I. Cardiac morbidity in twin-twin transfusion syndrome. *J. Perinat. Med.* **40**, 107–114 (2012).
 20. Glennon, C. L., Shemer, S. A., Palma-Dias, R. & Umstad, M. P. The History of Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res. Hum. Genet.* **19**, 168–174 (2016).
 21. Salomon, L. & Ville, Y. [Twin-to-twin transfusion syndrome: diagnosis and treatment]. *Bull. Acad. Natl. Med.* **196**, 450.e1-7 (2008).
 22. Senat, M.-V. *et al.* Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **351**, 136–144 (2004).
 23. Slaghekke, F. *et al.* Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: An open-label randomised controlled trial. *Lancet* **383**, 2144–2151 (2014).
 24. Rossi, A. C. & D’Addario, V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **198**, 147–152 (2008).
 25. van Klink, J. M. M. *et al.* Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res. Hum. Genet.* **19**, 1–7 (2016).
 26. Slaghekke, F. *et al.* Twin anemia-polycythemia sequence: Diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn. Ther.* **27**, 181–190 (2010).
 27. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, *et al.* Noninvasive diagnosis of fetal anemia by Doppler ultrasonography. *N. Engl. J. Med.* **343**, 66-67-68 (2000).
 28. Slaghekke, F. *et al.* Neurodevelopmental outcome in twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **44**, 316–21 (2014).
 29. Charkaluk, M.-L. *et al.* Ages and Stages Questionnaire at 3 Years for Predicting IQ at 5–6 Years. *Pediatrics* **139**, e20162798 (2017).
 30. Flamant, C. *et al.* Parent-completed developmental screening in premature children: A valid tool for follow-up programs. *PLoS One* **6**, 4–9 (2011).
 31. Ancel, P.-Y. & Goffinet, F. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks’ Gestation in France in 2011 Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* **169**, 230–238 (2015).
 32. Salomon, L. J. *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.* **203**, 444.e1-7 (2010).
 33. Lopriore, E. *et al.* Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet. Gynecol.* **113**, 361–366 (2009).
 34. Roche, O., Beby, F., Orssaud, C., Monod, S. D. & Dufier, J. L. Cataracte congénitale. 443–455 (2017).
 35. Pierrat, V. *et al.* Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to

- 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *The BMJ* **358**, (2017).
36. Rossi, A. C., Vanderbilt, D. & Chmait, R. H. Neurodevelopmental Outcomes After Laser Therapy for Twin–Twin Transfusion Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* **118**, 1145–1150 (2011).
37. Bouscaillet, G. *et al.* The global school adaptation score: A new neurodevelopmental assessment tool for very preterm children at five years of age. *J. Pediatr.* **163**, (2013).

Morbimortalité et pronostic neurodéveloppemental du syndrome transfuseur-transfusé après foetoscopie laser

RESUME EN FRANÇAIS :

OBJECTIF : Décrire la morbidité et le devenir neurodéveloppemental à long terme des enfants issus d'une grossesse avec syndrome transfuseur-transfusé (STT) traité par foetoscopie laser à Toulouse.

POPULATION ET METHODE : Toutes les grossesses avec STT traitées par foetoscopie laser dans notre centre ont été incluses. La mortalité anténatale et postnatale, la morbidité néonatale ont été relevées dans les dossiers médicaux de manière rétrospective. Le devenir neurodéveloppemental a été étudié à l'aide des Ages and Stages Questionnaires (ASQ) envoyés aux parents, d'un entretien oral avec les parents et avec le médecin traitant de l'enfant (dernier examen neurologique objectif, besoin rééducatif, difficultés scolaires).

RESULTATS : Soixante et onze grossesses soit 144 fœtus ont été inclus de 2008 à 2014, la survie globale à 2 ans était de 72.9% et la survie d'au moins un enfant à 2 ans de 91.5%, la morbidité néonatale sévère concernait 11.2% des enfants, les lésions cérébrales sévères concernaient 3.6% des enfants admis en service hospitalier. Le pronostic neurodéveloppemental a pu être étudié pour 58 enfants (55.3%), âgés de 24 à 95 mois d'âge corrigé. Cinq enfants (8.6%) présentaient des anomalies neurologiques sévères et 29.3% des anomalies neurologiques modérées.

DISCUSSION : La morbidité de notre cohorte est supérieure à celle des prématurés (cohorte française EPIPAGE-2) et est comparable à celle des cohortes de STT décrites dans la littérature. La morbidité neurologique à long terme sévère (8.6%) est comparable aux données de la littérature (4-18%).

TITRE EN ANGLAIS: Morbidity, mortality, and neurodevelopmental outcome of twin-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser surgery

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pédiatrie

MOTS-CLÉS : Syndrome transfuseur-transfusé, Foetoscopie laser, Morbidité néonatale, Mortalité néonatale, Neurodéveloppement à long terme, Prématurité

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Corinne AZOGUI-ASSOULINE