

Hernie de coupole diaphragmatique : évaluation prénatale et traitement in utero

J. JANI¹, M. GUIZANI¹, C. VOTINO¹, A. VUCKOVIC², L. BALEPA¹, L. TECCO¹, T. COS¹, M. CANNIE³

¹ Service de Gynécologie et Obstétrique, Unité de Médecine Foetomaternelle, CHU Brugmann,

² Service de Néonatalogie, Hôpital Universitaire des Enfants,

³ Service de Radiologie, CHU Brugmann, BRUXELLES, Belgique

Malgré les progrès en médecine périnatale, le taux de mortalité des nouveau-nés porteurs d'une hernie de coupole diaphragmatique (HCD) isolée reste aujourd'hui élevé, de 30 à 50 %. Cette mortalité est liée au développement à des degrés variables d'une hypoplasie pulmonaire et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [1-3].

De nombreux facteurs pronostiques en prénatal ont déjà été décrits tels que la présence de l'estomac en intrathoracique, le retentissement sur le cœur, la présence de polyhydramnios, mais aucun de ces facteurs n'a montré une bonne valeur prédictive positive.

Ces facteurs pronostiques en prénatal sont d'autant plus nécessaires qu'aujourd'hui nous proposons aux patientes porteuses d'un fœtus avec HCD isolée sévère un traitement prénatal par occlusion trachéale (OT) [4], une interruption médicale de grossesse ou une expectative avec prise en charge postnatale uniquement.

Le but de cet article est une revue des facteurs pronostiques proposés aujourd'hui en prénatal chez les fœtus atteints d'une HCD isolée ainsi que la détermination du groupe qui pourrait potentiellement bénéficier d'un traitement in utero.

DIAGNOSTIC D'UNE HERNIE DE COUPOLE DIAPHRAGMATIQUE

Une HCD peut être aujourd'hui aisément diagnostiquée en prénatal à l'échographie bidimensionnelle (2D). L'absence du diaphragme est indirectement suspectée devant la présence en intrathoracique d'organes abdominaux. Pour les HCD gauches, un déplacement du cœur à droite est vu, une image anéchogène est souvent présente en intrathoracique représentant l'estomac, ainsi que des intestins. Pour les HCD droites, le lobe droit du foie est souvent hernié en

intrathoracique combiné avec une déviation médiastinale à gauche. En cas de doute, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être très utile pour un diagnostic différentiel avec d'autres pathologies thoraciques et surtout, en cas de HCD, détecter s'il existe ou pas une hernie intrathoracique du foie.

PREDICTION DE LA SURVIE POSTNATALE A L'AIDE DE L'ECHOGRAPHIE 2D

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 LHR ou "lung-to-head ratio", autrement dit rapport surface pulmonaire sur périmètre crânien. Cette méthode a d'abord été décrite par Metkus *et al.* en 1996 et consistait donc à mesurer la surface pulmonaire controlatérale à la HCD sur une coupe 4-cavités du cœur et diviser cette surface par le périmètre crânien (*fig. 1*) [5]. La logique d'exprimer la surface pulmonaire en fonction du périmètre crâ-

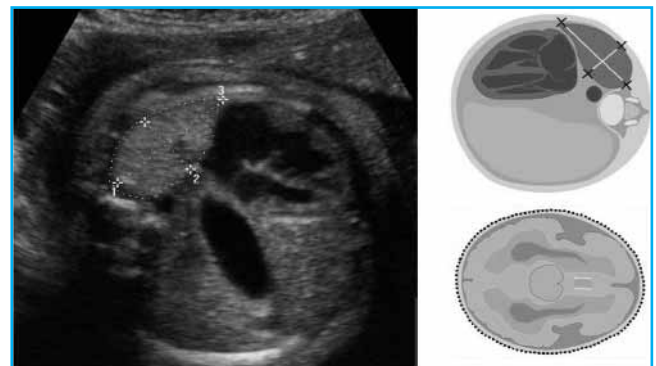


Fig. 1 : Mesure du Lung-to-Head Ratio (LHR) au niveau de la coupe de 4-cavités. L'image échographique à gauche ainsi que l'image schématique en haut à droite montrent la mesure de la surface pulmonaire par la mesure du plus grand axe. La multiplication des deux mesures perpendiculaire du plus grand axe en mm est ensuite divisée par le périmètre crânien ce qui permet d'obtenir le LHR.

nien était de corriger l'effet de l'âge gestationnel sur la taille pulmonaire. Une série d'études ont examiné l'apport du LHR dans la prédiction de la survie postnatale et ont reporté des résultats contradictoires probablement dus au petit nombre de cas examinés dans chaque étude ainsi qu'à des erreurs méthodologiques dans l'utilisation du LHR [5-11].

Récemment, une série d'études ont été menées et ont permis la validation du LHR comme marqueur pronostique dans la prédiction prénatale de la survie ainsi que de la morbidité postnatale à court terme de fœtus atteints de HCD. Dans une première étude multicentrique qui concernait 10 centres de niveaux III entre 1995 et 2004, 184 fœtus avec HCD gauches isolés ont été examinés entre 22-28 semaines de grossesse, et la prise en charge était uniquement postnatale [12]. La mesure du LHR a été pratiquée comme décrite par Metkus *et al.* Une analyse multivariée a été menée pour déterminer l'effet sur la survie postnatale du LHR, de la position du foie en intrathoracique, de l'année de prise en charge, de l'âge gestationnel à l'accouchement ainsi que du centre où la prise en charge a eu lieu. Il a été montré que le LHR et la position intrathoracique du foie étaient les seuls marqueurs prédictifs de la survie postnatale.

Dans un deuxième temps, il a été montré que le LHR était dépendant de l'âge gestationnel mesuré et 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 [13]. Dans une série de 650 fœtus normaux et 354 fœtus avec HCD isolés, le LHR a été mesuré et le LHR o/a a été calculé. Il a été montré que le LHR augmentait avec l'âge gestationnel chez les fœtus normaux et chez les fœtus avec HCD, alors que le LHR o/a était indépendant de l'âge gestationnel dans les deux groupes. Une analyse multivariée a démontré que le LHR o/a, le côté de la HCD ainsi que l'âge gestationnel à la naissance étaient prédictifs de la survie en postnatal.

Finalement, la valeur du LHR o/a ainsi que la position intrathoracique du foie ont été évaluées en fonction de la prédiction postnatale de la morbidité à court terme. Il est bien connu que les survivants avec HCD souffrent à des degrés variables de morbidité à long terme, y compris entre autres de problèmes respiratoires chroniques et de problèmes d'alimentation. Lors d'une étude multicentrique, 100 fœtus atteints d'une HCD isolés, nés vivants et ayant survécu en postnatal au moment de la sortie de l'hôpital, ont été étudiés. Le LHR o/a et la position du foie en intrathoracique évalués en prénatal ont été corrélés à des indicateurs de morbidité

durant la période postnatale [14]. Il a été démontré qu'une réparation secondaire du diaphragme nécessitant une prothèse était corrélée à la mesure prénatale du LHR o/a ainsi qu'à la position intrathoracique du foie. Ainsi, quand le LHR o/a est de $\leq 25\%$, une réparation primaire du diaphragme en postnatal n'a lieu que dans 25 % des cas alors qu'elle a lieu dans presque 92 % des cas quand le LHR o/a est de $> 45\%$. Le LHR o/a était également un marqueur prédictif de la durée de la ventilation assistée en postnatal, du besoin en O₂ à 28 jours de vie ainsi que l'âge auquel le nouveau-né est en alimentation parentérale totale.

Outre l'hypoplasie pulmonaire, les nouveau-nés atteints de HCD décèdent en postnatal parfois suite à des complications liées à l'HTAP. C'est ainsi que des études récentes ont suggéré qu'une amélioration de la prédiction prénatale de la survie postnatale des fœtus avec HCD pourrait être apportée par l'évaluation Doppler de la vascularisation pulmonaire, elle-même prédictive d'HTAP.

Une étude menée sur 21 fœtus avec HCD à 23-33 semaines de grossesse utilisant le 3D power Doppler pour mesurer des index de vascularisation pulmonaire a reporté que les index Dopplers étaient significativement plus bas chez ceux qui sont décédés en postnatal que chez ceux qui ont survécu, avec une sensibilité de 100 % et un taux de faux positifs de 0 % [15]. Dans une autre étude, la résistance artérielle pulmonaire avant et 10 minutes après hyperoxygénation maternelle a été évaluée chez 10 fœtus avec HCD à 30-36 semaines de grossesse. L'hyperoxygénation maternelle a résulté d'une chute de plus de 20 % au niveau de la résistance artérielle chez tous les 6 bébés ayant survécu alors qu'une chute de résistance de moins de 20 % a été observée dans 4 cas, et 2 sont décédés alors que les 2 autres bébés ont survécu [16]. Alors que ces tests sont très prometteurs, les résultats ont besoin d'être validés dans d'autres études. En attendant, le LHR o/a reste la méthode standard en échographie 2D prénatale pour la prédiction postnatale de la survie ainsi que de la morbidité chez les fœtus avec HCD isolée.

PREDICTION DE LA SURVIE POSTNATALE A L'AIDE DE L'ECHOGRAPHIE 3D ET L'IRM

Le poumon fœtal, la trachée et l'arbre trachéal sont principalement constitués d'eau et montrent un signal élevé en IRM avec une séquence pondérée T2 par comparaison avec les structures avoisinantes, ce qui permet donc une évaluation morphologique mais aussi volumétrique. L'IRM fœtale montre une réso-

lution spatiale élevée, peut être utilisé sans limites chez les patientes obèses et surtout les deux poumons controlatéral et ipsilatéral à la HCD peuvent être visualisés et être mesurés de façon précise, ce qui n'est pas le cas pour la visualisation et la mesure du poumon ipsilatéral en échographie 3D.

Lors d'une première étude comparative entre l'échographie 3D et l'IRM chez 78 fœtus porteurs d'une HCD isolée, nous avons montré qu'il y avait une bonne corrélation entre les deux techniques de mesure du volume pulmonaire en ce qui concerne le poumon controlatéral à la hernie mais pas pour le poumon ipsilatéral. Pour le poumon ipsilatéral et dans environ 40 % des cas, le poumon n'était pas visualisé à l'échographie alors que dans 100 % il l'était à l'IRM. Finalement, la variabilité inter- et intra-observateurs était meilleure pour la mesure de volume pulmonaire par IRM par rapport à l'échographie 3D [17].

C'est la raison pour laquelle, pour le moment, nous avons abandonné l'évaluation du poumon ipsilatéral à l'échographie 3D. Lors d'une étude supplémentaire où nous avons comparé dans 47 cas de HCD isolé la valeur prédictive de la mesure du poumon controlatéral à l'échographie 3D par rapport à la mesure du LHR o/a, nous avons montré que la mesure du volume pulmonaire par échographie 3D n'apportait pas plus en valeur prédictive de survie postnatale que le LHR o/a [18].

Par conséquent, les études suivantes ont été centrées sur la mesure du volume pulmonaire total à l'IRM et la valeur prédictive de celle-ci a donc été comparée à la mesure du LHR o/a. Lors d'une étude multicentrique et rétrospective, nous avons comparé la valeur prédictive de la mesure du volume pulmonaire à l'IRM par rapport au LHR o/a chez 76 fœtus porteurs d'une HCD isolée. Nous avons montré une tendance à une meilleure prédiction basée sur l'IRM par rapport au LHR o/a [19]. Des études prospectives et plus larges sont actuellement en cours pour valider ces données.

Jusqu'à ce jour, les courbes normatives de volume pulmonaire fœtal étaient basées sur le calcul de l'âge gestationnel et excluaient les grossesses multiples et les fœtus en dessous du 5^e ou au-dessus du 95^e percentile [20]. Plusieurs marqueurs biométriques avaient été proposés comme alternative à l'âge gestationnel pour pouvoir calculer le volume pulmonaire relatif [21]. Nous avons récemment introduit le volume du corps fœtal (VCF) comme marqueur biométrique dans un algorithme pour permettre le calcul du volume pulmonaire relatif (fig. 2) [22]. L'idée était donc de prendre en compte la

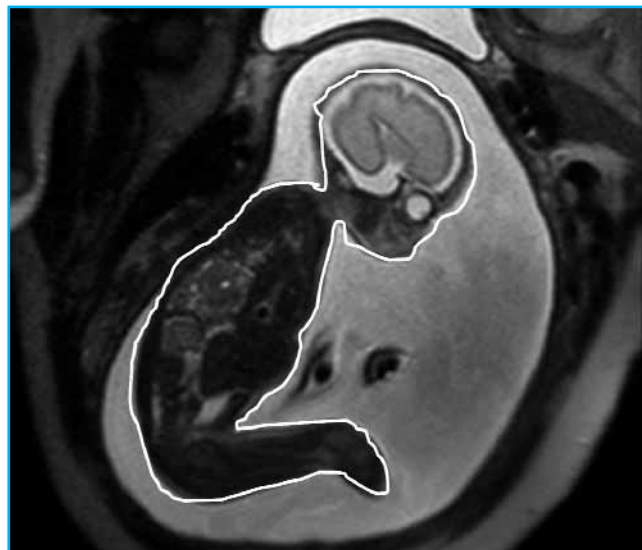


Fig. 2: Exemple d'une coupe sagittale en IRM avec séquence pondérée T2 montrant chez un fœtus normal la délinéation du contour du corps qui servira par sommation de toutes les coupes au calcul du volume total du corps fœtal.

biométrie fœtale dans le calcul du volume pulmonaire relatif, ce qui permettrait d'améliorer la prédiction de la survie chez les fœtus avec HCD.

Nous avons effectivement montré sur 200 fœtus sans pathologie pulmonaire que le VCF avait une meilleure corrélation avec le volume pulmonaire fœtal que l'âge gestationnel avec ce dernier [23]. Nous avons ensuite montré que le calcul du volume pulmonaire relatif en tenant compte du VCF était indépendant de la biométrie fœtale, ce qui n'était pas le cas pour le calcul basé sur l'âge gestationnel. Finalement, nous avons conduit une étude sur 53 fœtus avec HCD isolés et nous avons montré qu'il existait une tendance à une meilleure prédiction quand un algorithme basé sur la biométrie fœtale était utilisé, en l'occurrence ici il s'agissait du VCF, par rapport à un algorithme basé sur l'âge gestationnel [24].

L'évaluation non invasive de la microstructure pulmonaire en IRM reste encore peu étudiée. Nous avons récemment mené des études sur l'intensité ainsi que sur le coefficient de diffusion du tissu pulmonaire dans le but de prédire la maturation pulmonaire mais également des paramètres plus fonctionnels en postnatal. Les résultats sont prometteurs, cependant, ces études sont encore limitées en nombre et contiennent pas mal de limites méthodologiques qui doivent être résolues avant une implantation large de leur utilisation.

TRAITEMENT IN UTERO DE LA HERNIE DE COUPOLE DIAPHRAGMATIQUE

L'évaluation prénatale par échographie 2D des fœtus avec HCD isolée permet d'isoler un groupe à pronostic très sévère si traité uniquement en postnatal. Il s'agit de fœtus avec LHR de < 1,0 ou LHR o/a de $\leq 25\%$ et foie hernié en intrathoracique qui comporte une survie prédite de plus ou moins 10 à 15% [13]. Chez ce groupe de fœtus un traitement prénatal par OT a été proposé par voie endoscopique et consiste à placer un ballon détachable en dessous des cordes vocales à environ 26 à 28 semaines de grossesse et le retirer à environ 34 semaines de grossesse [25]. La procédure se fait sous anesthésie locale ou locorégionale et le fœtus est immobilisé par injection intramusculaire échoguidée de curarisants. Les données préliminaires suite à l'OT dans ce groupe de fœtus à pronostic sévère sont très prometteuses avec une amélioration significative de la survie jusqu'à environ 50%.

Jusqu'il y a peu de temps, ce traitement in utero de la HCD n'était proposé que par trois équipes dont une en Belgique à Louvain, une au Royaume-Uni à Londres et une en Espagne à Barcelone. Aujourd'hui, ce traitement est également proposé en Belgique à Bruxelles mais aussi depuis environ 1 an en France à Paris dans le service du Pr Y. Ville suite aux efforts de la mise en place du Centre de Référence des Maladies Rares par le Dr A. Benachi.

Des efforts sont également fournis pour débiter un essai randomisé qui permettrait de comparer le traitement par OT à 26-28 semaines de grossesse chez ces fœtus avec HCD sévère par rapport à un traitement postnatal standard en termes de survie postnatale. Il est également question de mener une étude randomisée sur un groupe de fœtus avec HCD "modérée" défini avec un LHR o/a de 25-34,9% ou un LHR o/a de 35-44,9% et foie en intrathoracique. Cet essai aurait comme objectif primaire de comparer le traitement par OT à 30-32 semaines de grossesse par rapport à un traitement postnatal standard en termes de survenue de broncho-dysplasie pulmonaire.

Préalablement à la mise en route de tels essais randomisés, il est impératif d'harmoniser la prise en charge postnatale des nouveau-nés avec HCD. Ce travail est actuellement mené également dans le cadre du Centre de Référence par le Pr L. Storme, néonatalogue à l'Hôpital Jeanne de Flandre à Lille. □

BIBLIOGRAPHIE

1. STEGE G, FENTON A, JAFFRAY B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 2003; 112: 532-5.

2. GALLOT D, COSTE K, FRANCCANNET C, LAURICHESSE H, BODA C, UGHETTO S, VANLIEFERINGHEN P, SCHEYE T, VENDITTELLI F, LABBE A, DECHELOTTE PJ, SAPIN V, LEMERY D. Antenatal detection and impact on outcome of congenital diaphragmatic hernia: A 12-year experience in Auvergne (France). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005; 11 [Epub ahead of print].

3. COLVIN J, BOWER C, DICKINSON J, SOKOL J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics*, 2005; 116: 356-63.

4. DEPREST J, GRATACOS E, NICOLAIDES KH; THE FETO TASK GROUP. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004; 24: 121-6.

5. METKUS AP, FILLY RA, STRINGER MD, HARRISON MR, ADZICK NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 1996; 31: 148-52.

6. LIPSHUTZ GS, ALBANESE CT, FELDSTEIN VA, JENNINGS RW, HOUSLEY HT, BEECH R, FARRELL JA, HARRISON MR. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatric Surg*, 1997; 32: 1 634-6.

7. HARRISON MR, MYCHALISKA GB, ALBANESE CT, JENNINGS RW, FARRELL JA, HAWGOOD S, SANDBERG P, LEVINE AH, LOBO E, FILLY RA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX. Fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg*, 1998; 33: 1 017-23.

8. 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: 1 059-66.

9. SBRAGIA L, PAEK B, FILLY RA, HARRISON MR, FARRELL JA, FARMER DL, ALBANESE CT. Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: Does the Lung-to-Head Ratio predict survival? *J Ultrasound Med*, 2000; 19: 845-8.

10. LAUDY JAM, VAN GUCHT M, VAN DOOREN MF, WLADIMIROFF JW, TIBBOEL D. Congenital diaphragmatic hernia. an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diag*, 2003; 23: 634-9.

11. HELING KS, WAUER RR, HAMMER H, BOLLMANN R, CHAOUI R. Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome and neonatal ventilation parameters in fetus with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005; 25: 112-8.

12. JANI J, KELLER RL, BENACHI A, NICOLAIDES KH, FAVRE R, GRATACOS E, LAUDY J, EISENBERG V, EGGINK A, VAAST P, DEPREST J. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006; 27: 18-22.

13. JANI J, NICOLAIDES KH, KELLER RL, BENACHI A, PERALTA CFA, FAVRE R, MORENO O, TIBBOEL D, LIPITZ S, EGGINK A, VAAST P, ALLEGAERT K, HARRISON M, DEPREST J ON BEHALF OF THE 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.

14. JANI J, BENACHI A, NICOLAIDES KH, ALLEGAERT K, GRATACOS E, MAZKERETH R, MATIS J, TIBBOEL D, VAN HEIJST A, STORME L, ROUSSEAU V, GREENOUGH A, DEPREST JA AND THE ANTENATAL-CDH-REGISTRY GROUP. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008 [Epub ahead of print].

15. RUANO R, AUBRY MC, BARTHE B, MITANCHEZ D, DUMEZ Y, BENACHI A. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 195: 1 720-8.

16. BROTH RE, WOOD DC, RASANEN J, SABOGAL JC, KOMWILAISAK R, WEINER S, BERGHELLA V. Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia: the hyperoxygenation test for pulmonary artery reactivity. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187: 940-5.

17. JANI J, CANNIE M, PERALTA CFA, DEPREST J, NICOLAIDES KH, DYMARKOWSKI S. Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR Imaging assessments. *Radiology*, 2007; 244: 575-82.
18. JANI J, PERALTA CFA, RUANO R, BENACHI A, DONE E, NICOLAIDES KH, DEPREST J. Comparison of fetal lung area to head circumference ratio with lung volume in the prediction of postnatal outcome in diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007; 30: 850-4.
19. JANI J, CANNIE M, SONIGO P, ROBERT Y, MORENO O, BENACHI A, VAAST P, GRATACOS E, NICOLAIDES K, DEPREST J. Prenatal prediction of survival in diaphragmatic hernia by fetal lung volume measured by magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008; 32: 793-9.
20. RYPENS F, METENS T, ROCOURT N, SONIGO P, BRUNELLE F, QUERE MP, GUIBAUD L, MAUGEY-LAULOM B, DURAND C, AVNI FE, EURIN D. Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results. *Radiology*, 2001; 219: 236-41.
21. COAKLEY FV, LOPOO JB, LU Y, HRICAK H, ALBANESE CT, HARRISON MR, FILLY RA. Normal and hypoplastic fetal lungs: volumetric assessment with prenatal single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR imaging. *Radiology*, 2000; 216: 107-11.
22. CANNIE M, JANI J, DE KEYZER F, DEVLIEGER R, VAN SCHOUBROECK D, WITTERS I, MARCHAL G, DYMARKOWSKI S, DEPREST J. Fetal body volume: use at MR imaging to quantify relative lung volume in fetuses suspected of having pulmonary hypoplasia. *Radiology*, 2006; 241: 847-53.
23. CANNIE M, JANI J, VAN KERKHOVE F, MEERSCHAERT J, DE KEYZER F, LEWI L, DEPREST J, DYMARKOWSKI S. Fetal body volume at MR imaging to quantify total fetal lung volume – normal ranges. *Radiology*, 2008; 247: 197-203.
24. CANNIE M, JANI J, MEERSCHAERT J, ALLEGAERT K, DONE'E, MARCHAL G, DEPREST J AND DYMARKOWSKI S. Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia with observed over expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based either on gestational age or fetal body volume. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008; 32: 633-9.
25. JANI J, GRATACOS E, GREENOUGH A, PIERO JL, BENACHI A, HARRISON M, NICOLAIDES K, DEPREST J; 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.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.