

# TRAITEMENT IN UTERO: POUR QUI? COMMENT?

---



**Dr Daniela Laux**

UE3C – Lowendal Paris  
Hôpital Marie Lannelongue  
Hôpital Necker Enfants Malades



# Plan du cours

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

# Ce qui existe...

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

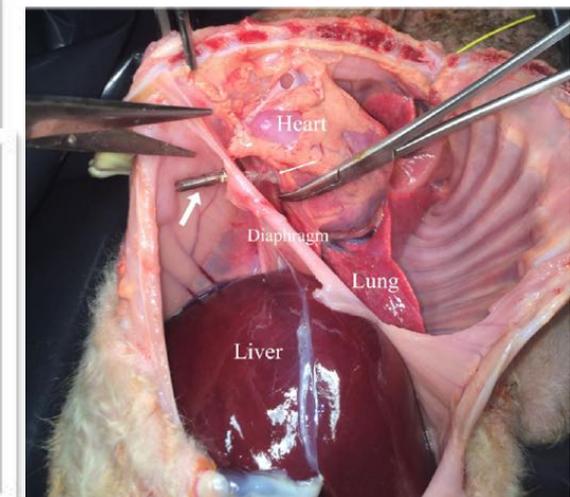
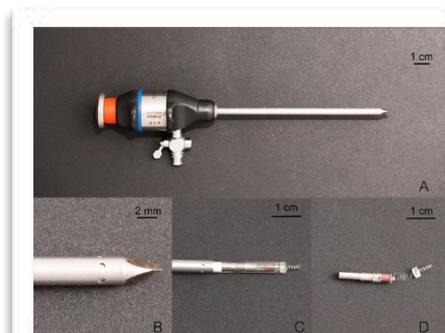
# Ce qui n'existe pas ...encore ?!

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

## Difficulté:

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

Preclinical Testing and Optimization of a Novel Fetal Micropacemaker



# TRAITEMENT IN UTERO DES TROUBLES DU RYTHME

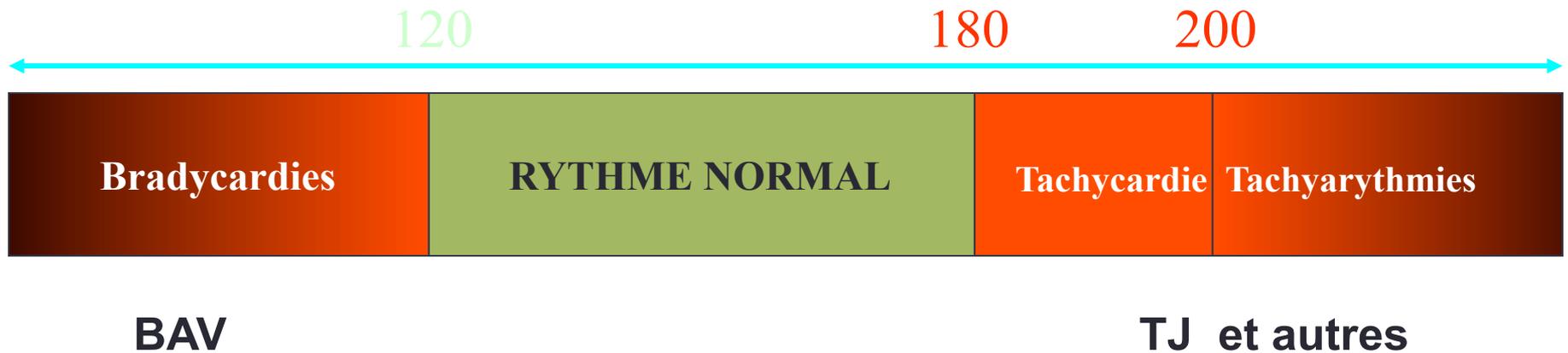
---

# TACHYCARDIES FOETALES

---

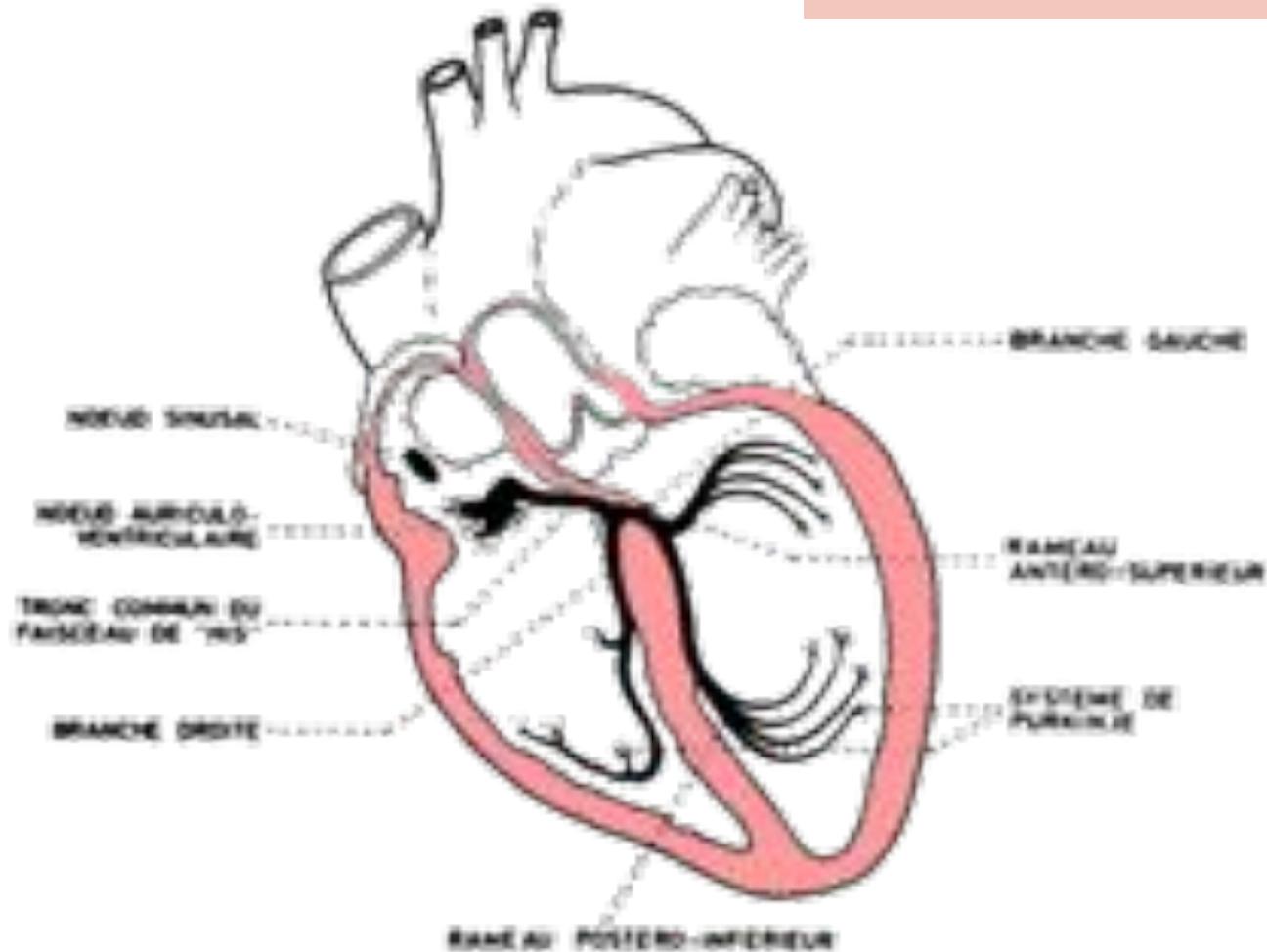
# Le rythme cardiaque foetal

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

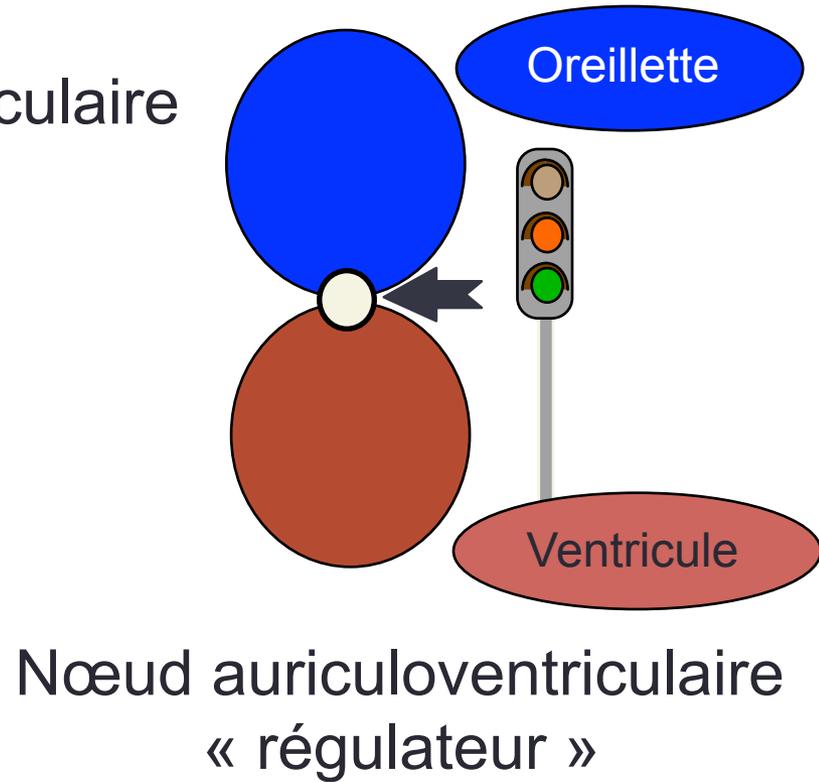
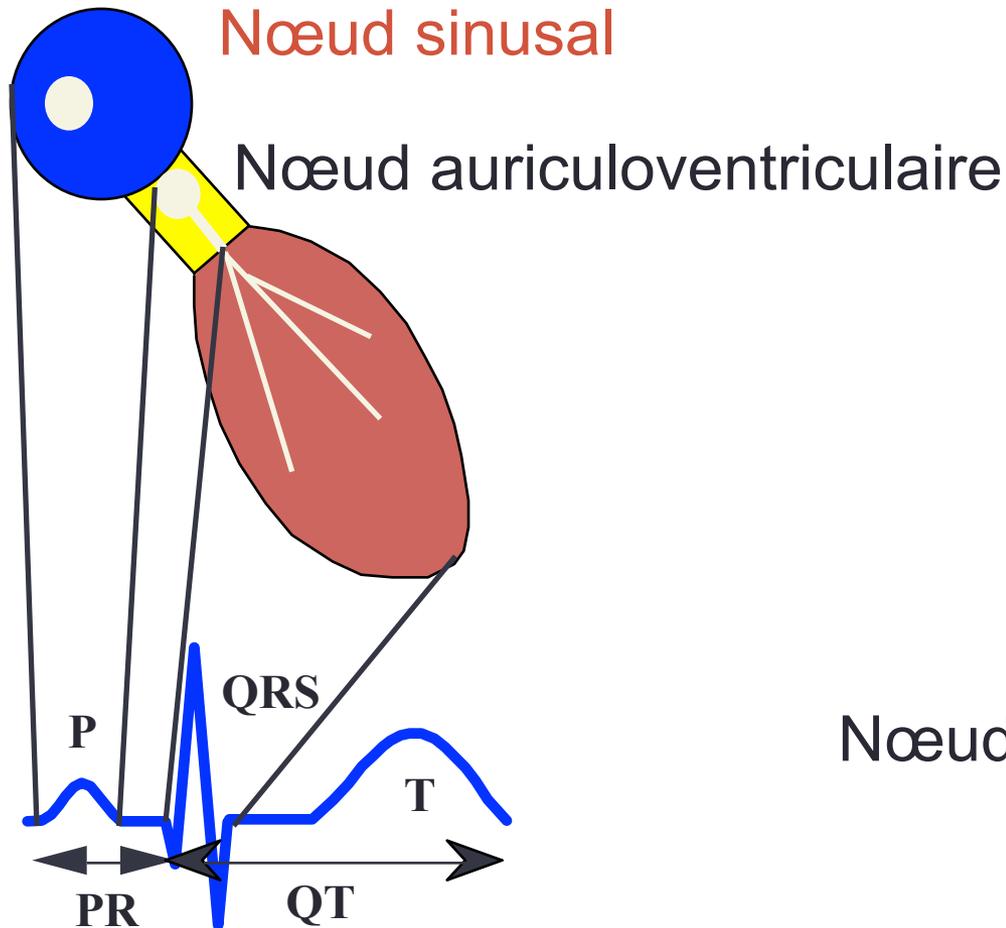


# Rappel anatomique

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

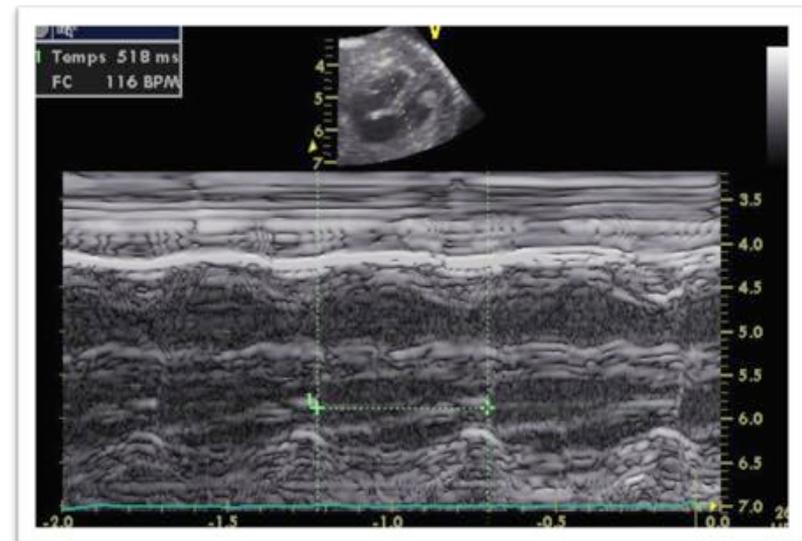


# Rappel : la séquence atrioventriculaire



# Aspects techniques en prénatal

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



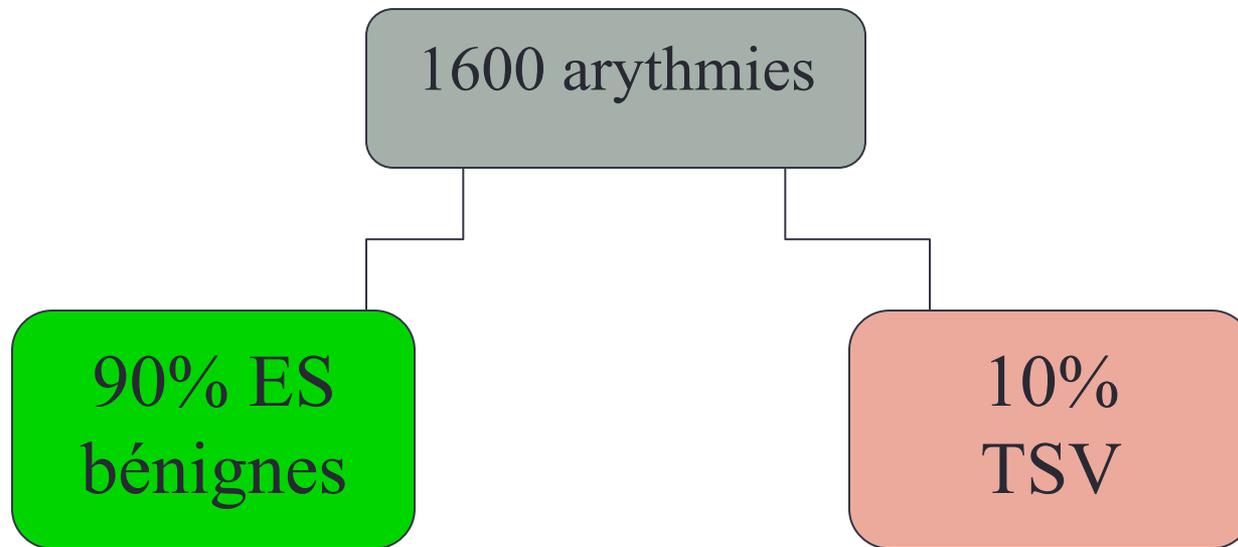
# Les arythmies foetales

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

# Arythmies IPP-UE3C : 2002-2012

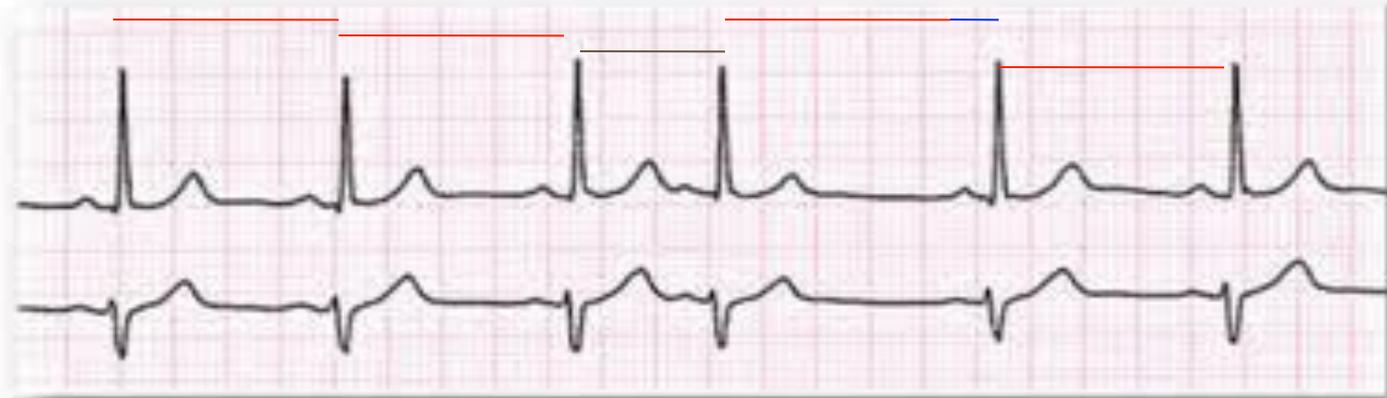
(n=1600)

8% des indications d' échocardiographie foetales



# Les extrasystoles

- **Extrasystole** : battement prématuré



- Pause compensatrice

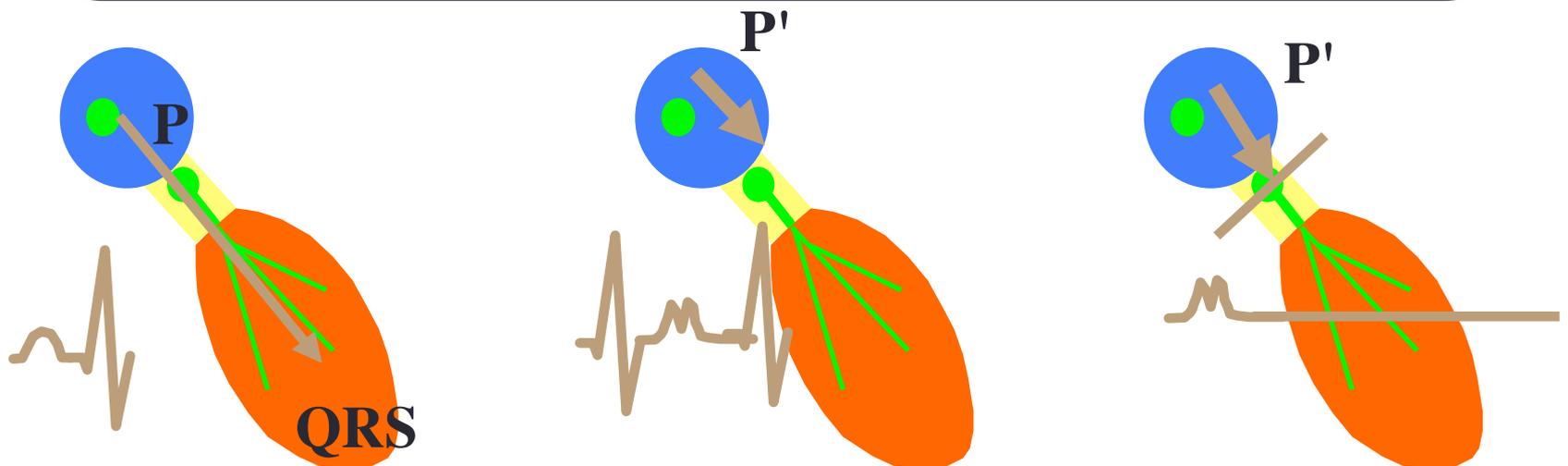
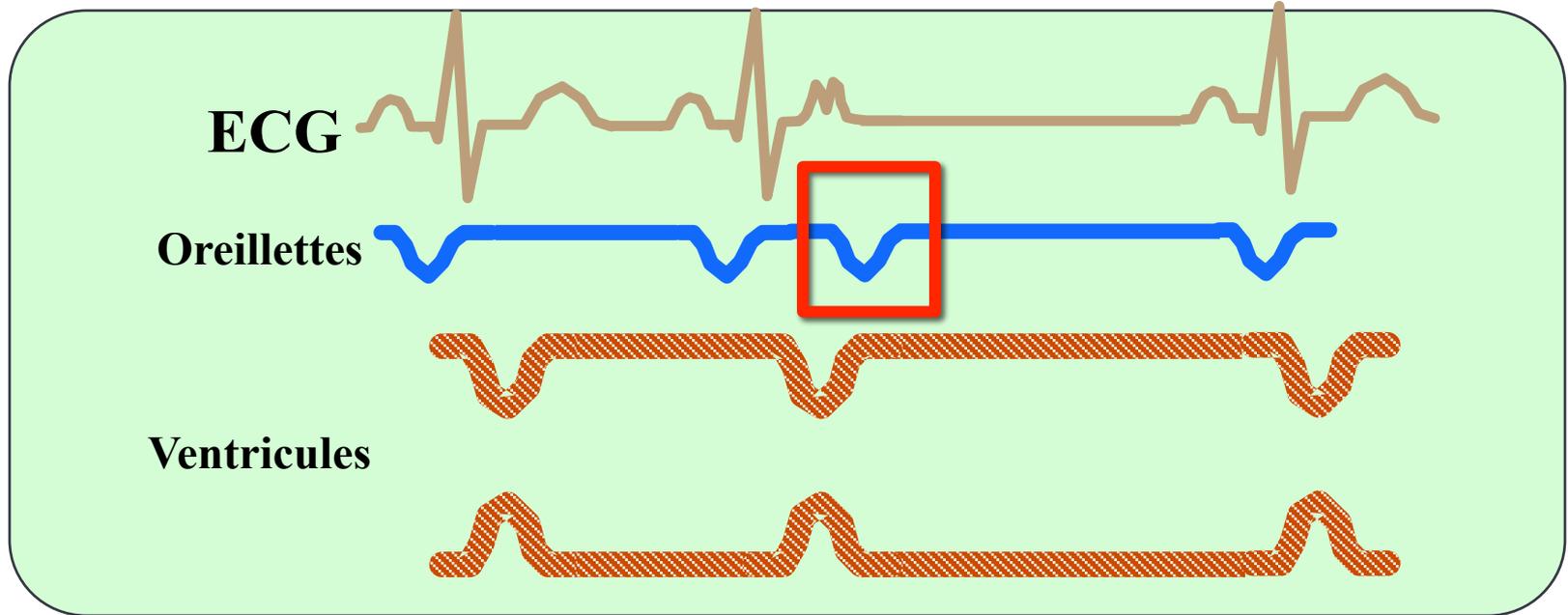
# Les extrasystoles



# Les extrasystoles

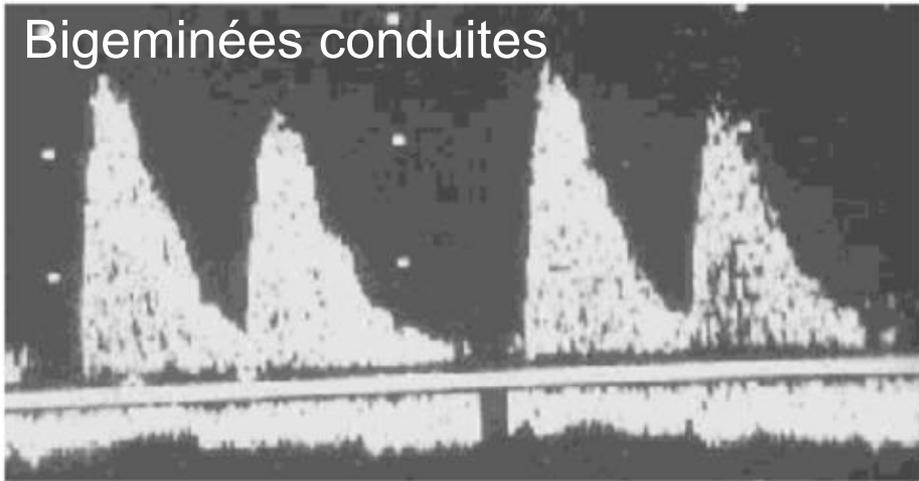
- Le plus souvent:
  - résolutive, isolée, non dangereuse, pas de traitement
- Rarement : risque de survenue de tachycardie
  - surveillance hebdomadaire tant qu'elles persistent
- Prévoir un ECG en néonatal :
  - WPW, QT long

# Extrasystole auriculaire bloquée

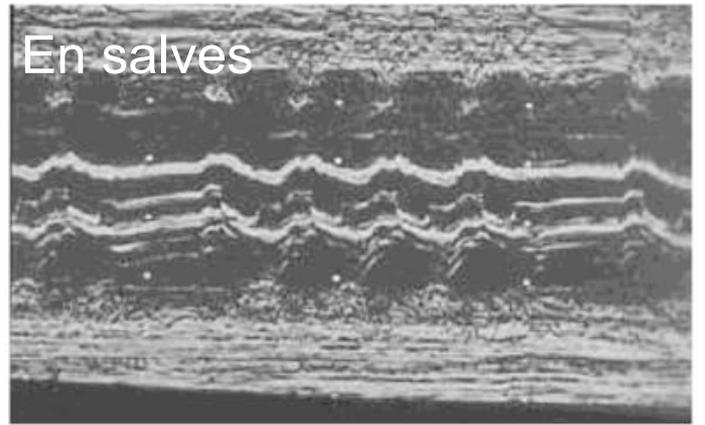


# Extrasystoles

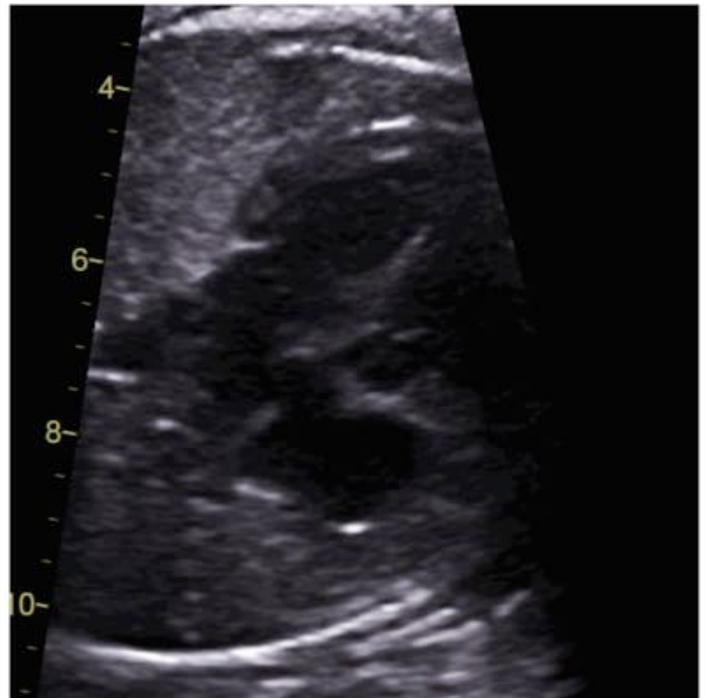
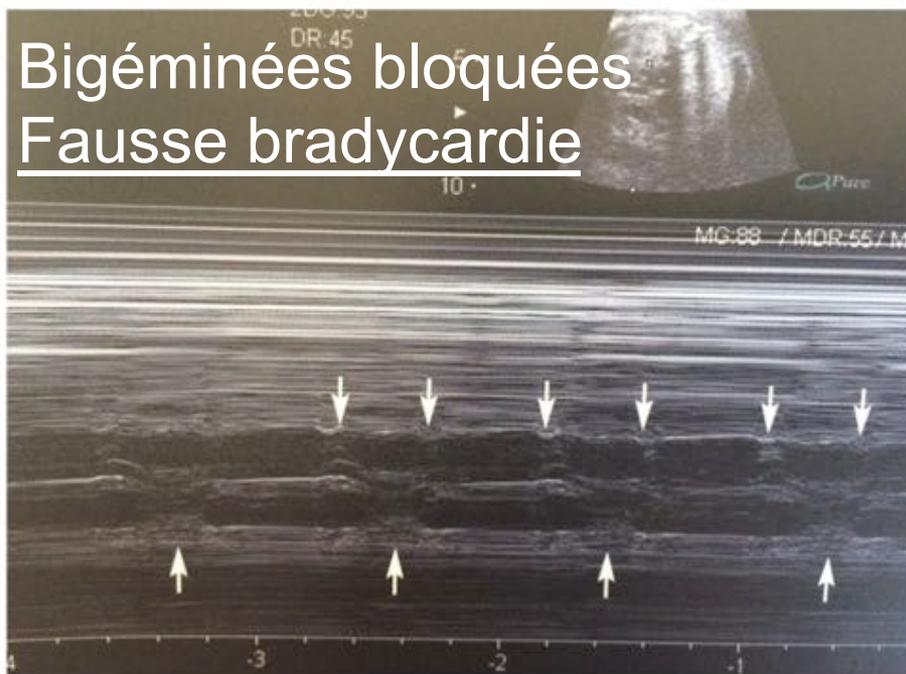
Bigeminées conduites



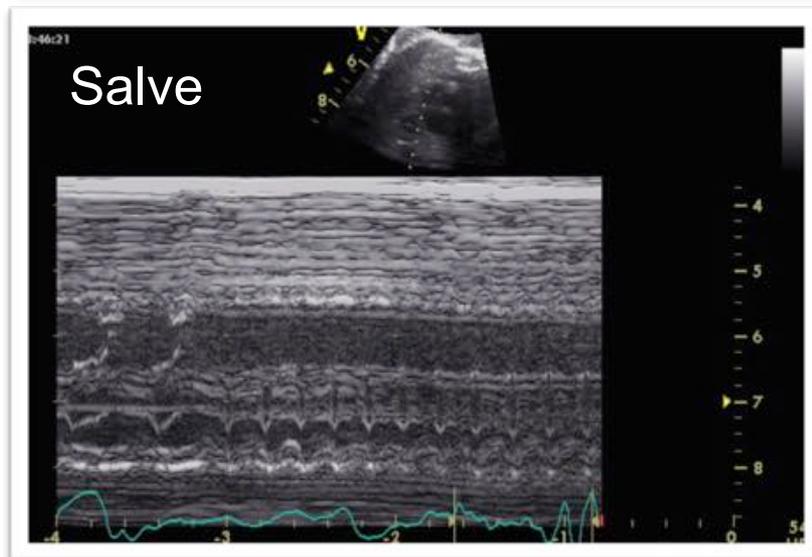
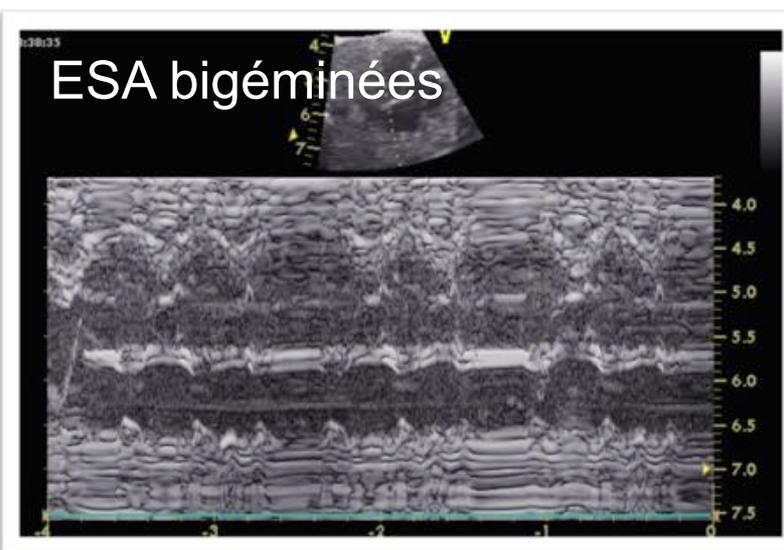
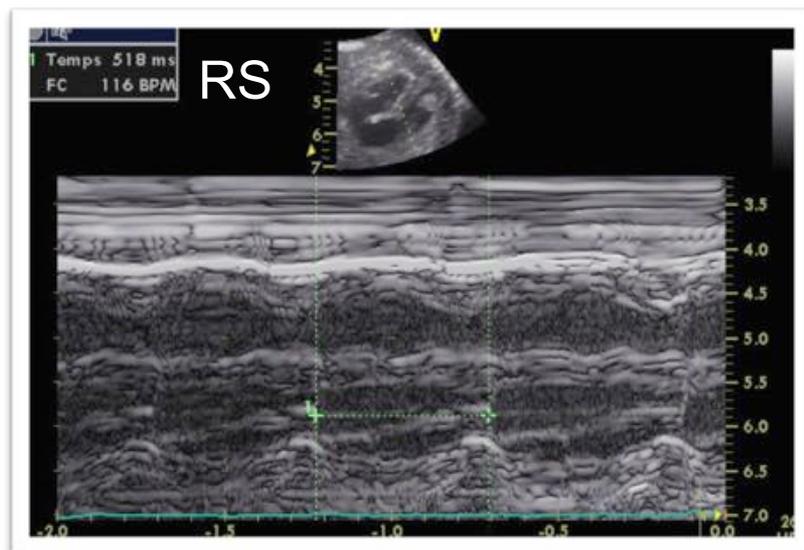
En salves



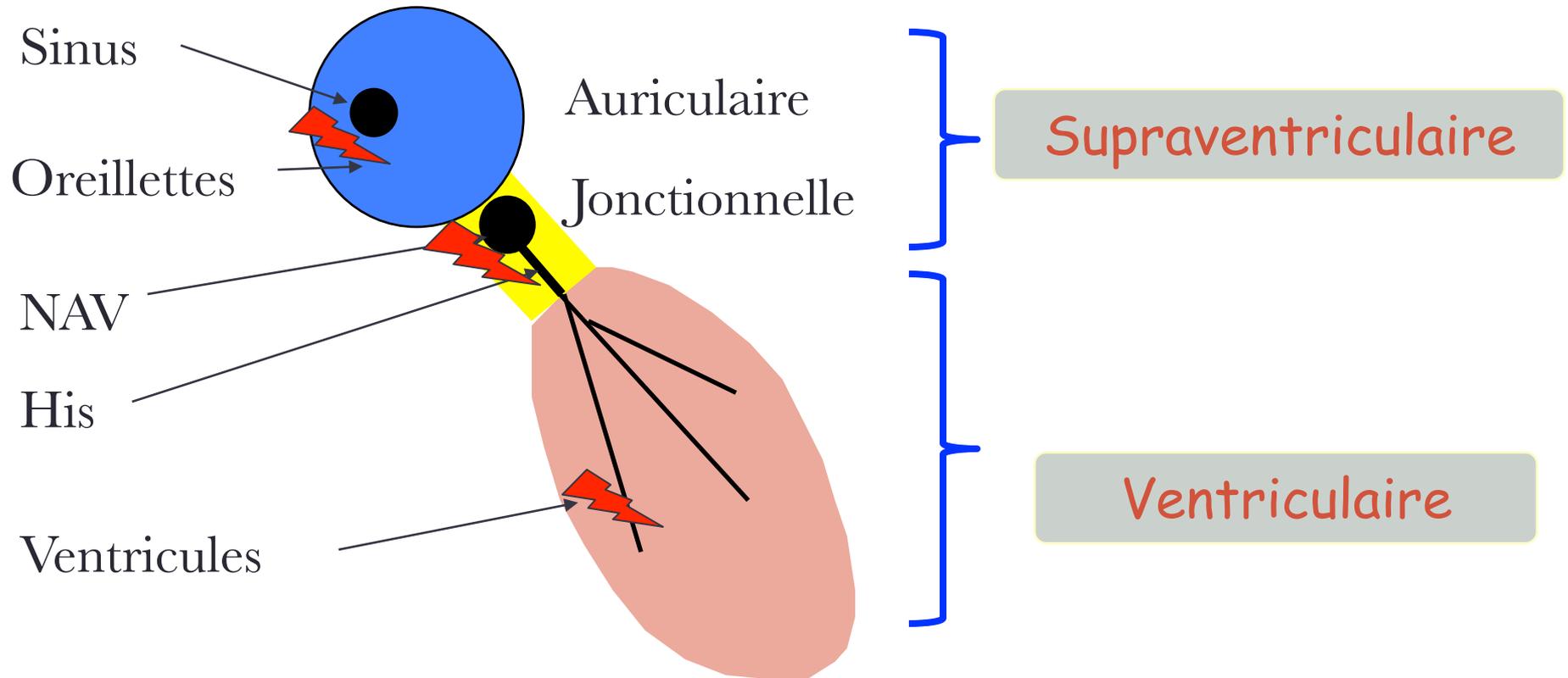
Bigémínées bloquées  
Fausse bradycardie



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



# Tachycardies



# Tachycardies : classification

## Tachycardies auriculaires

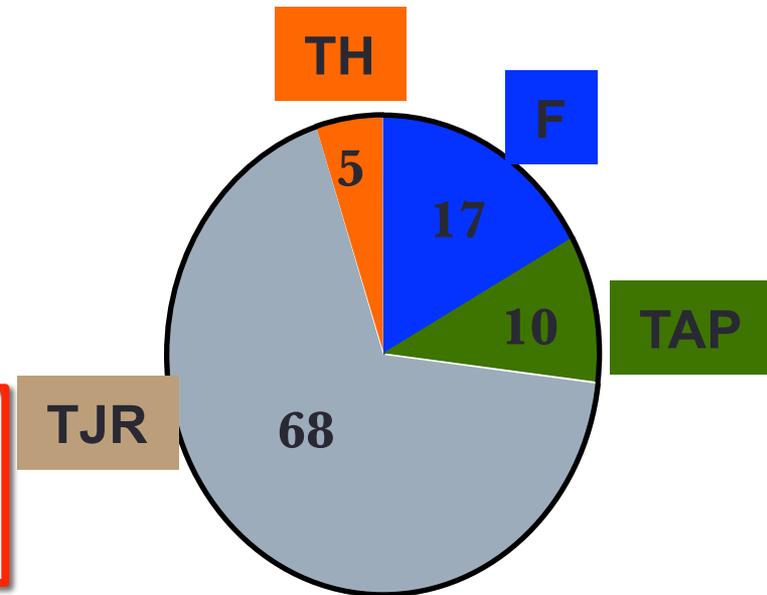
- Flutter (F)
- Tachysystolie auriculaire
- Tachycardie atriale polymorphe (TAP)

## Tachycardies jonctionnelles

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

## Tachycardies ventriculaires

- TV monomorphe
- Torsades de pointes (QT long)



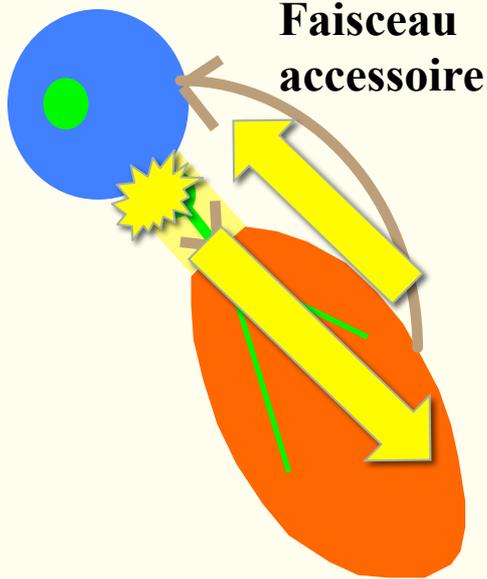
% TSV néonatales

# TACHYCARDIES SUPRA-VENTRICULAIRES

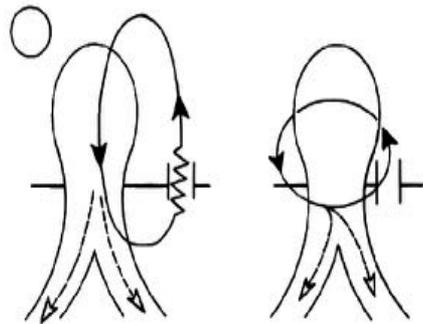
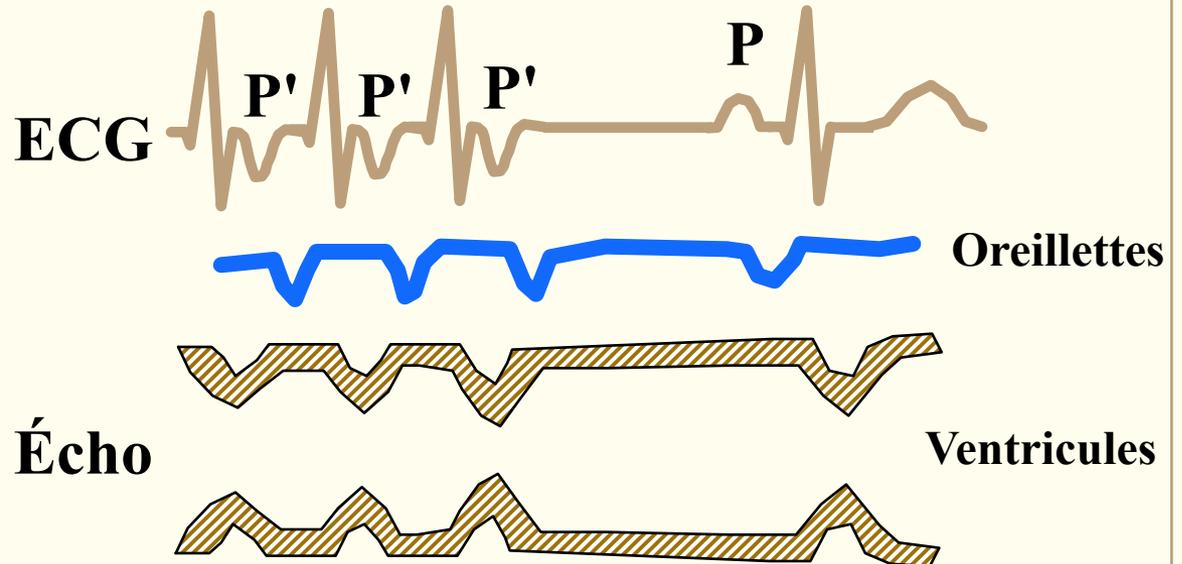
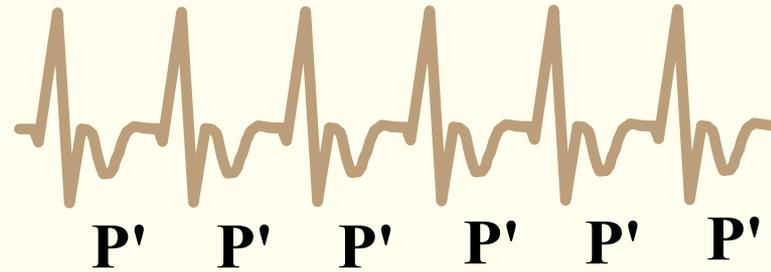
N = 164

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

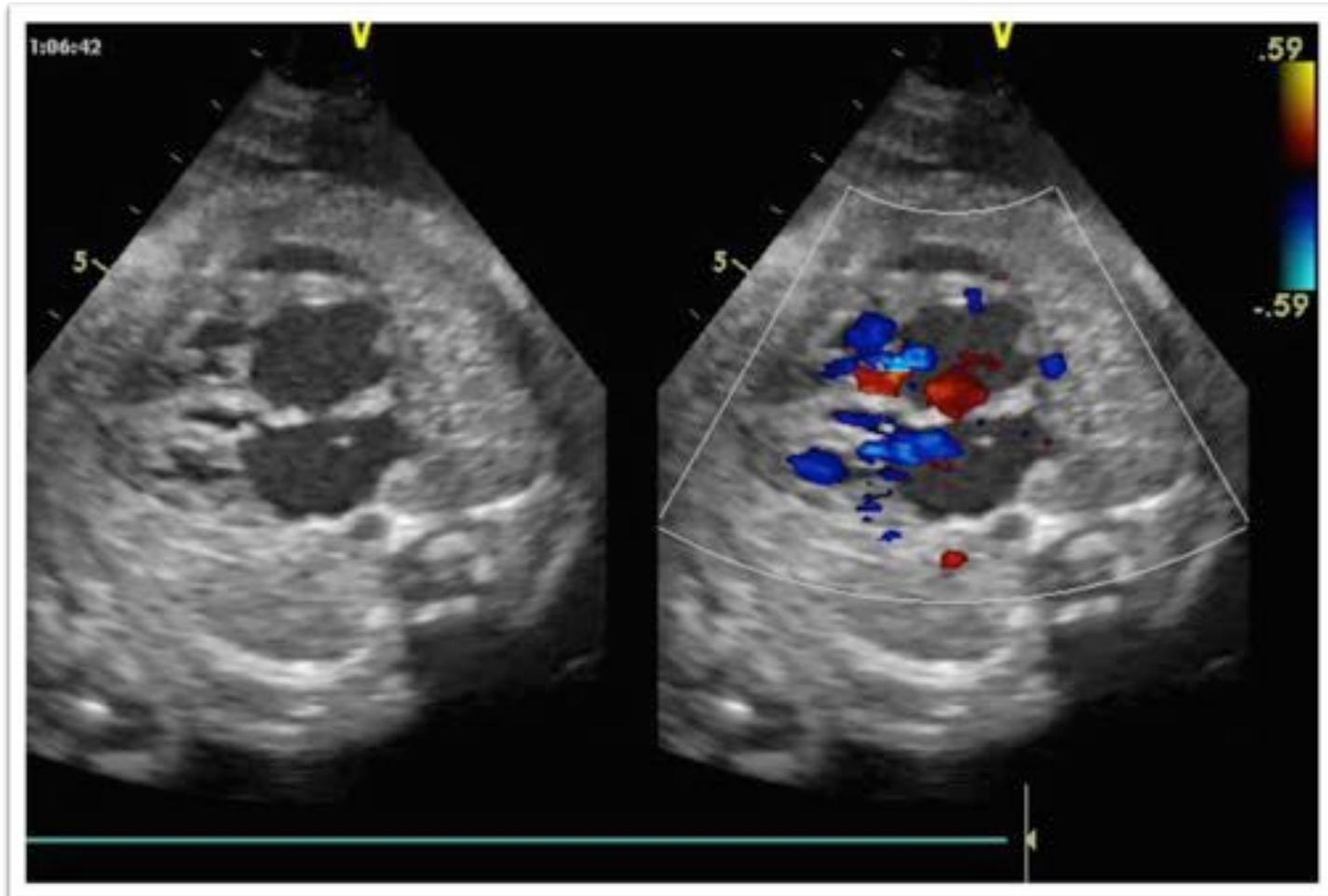
# Rythme jonctionnel réciproque



Fréquence : 280



# Tachycardie jonctionnelle

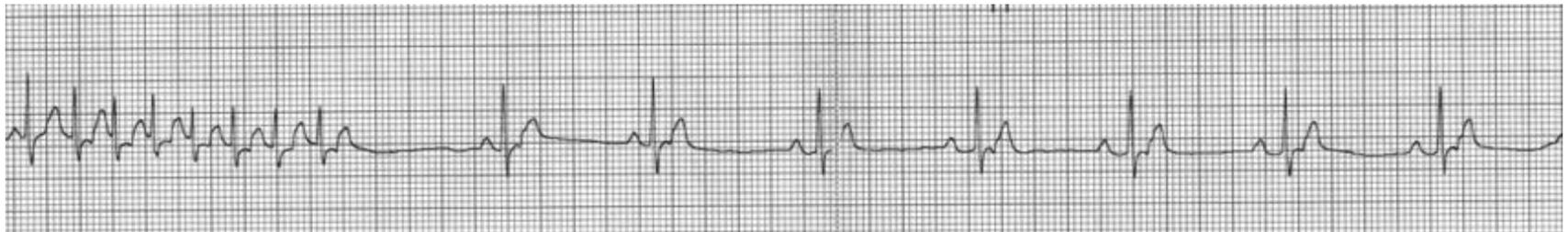
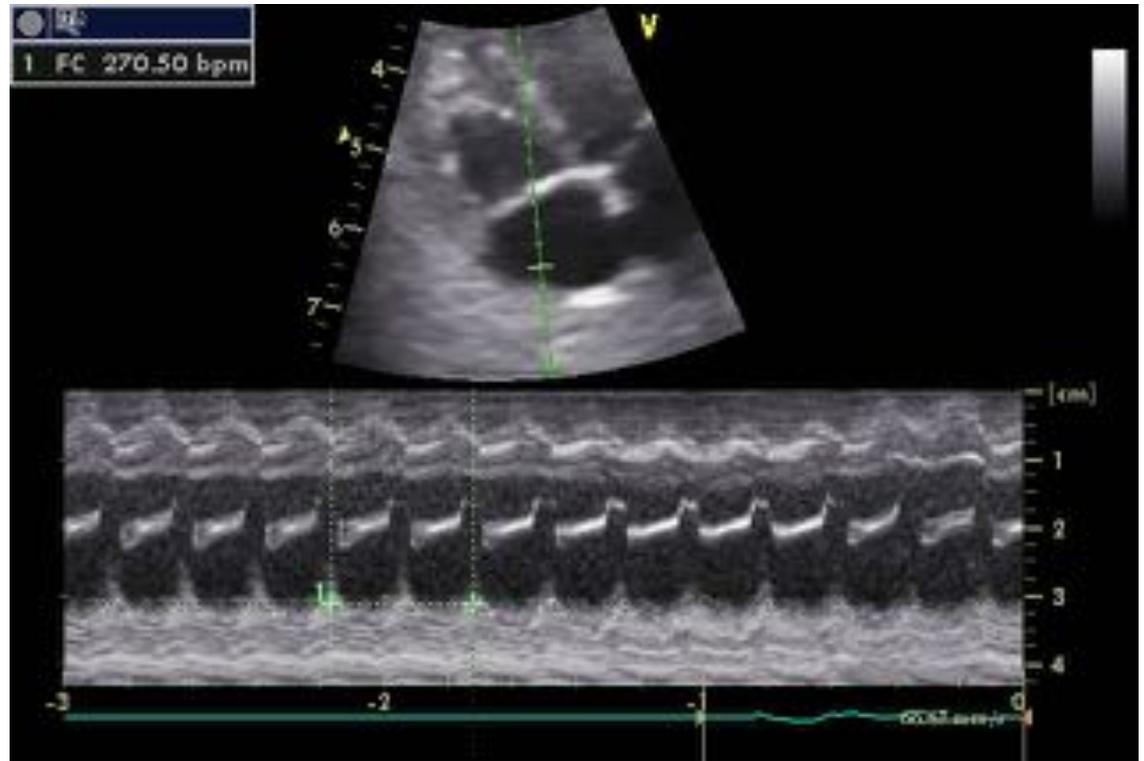
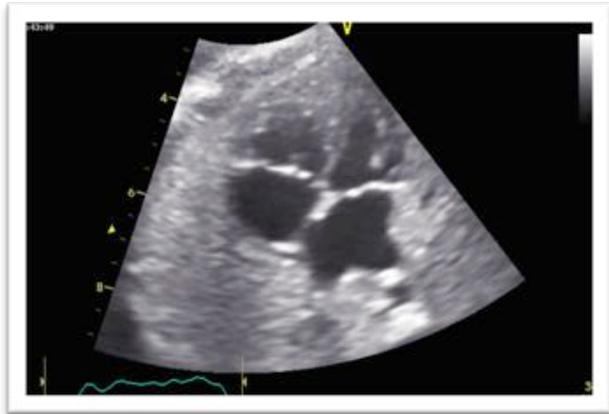


# TJ avec anasarque

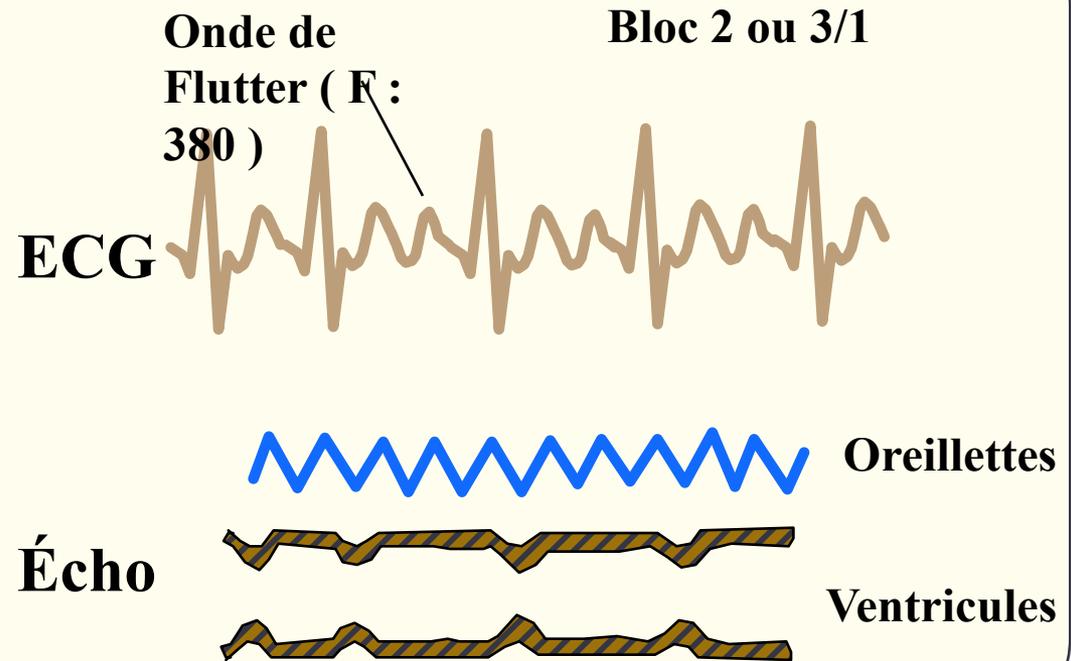
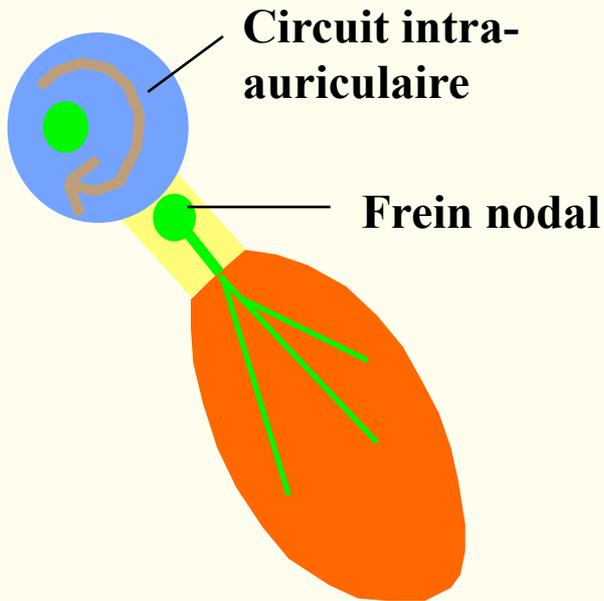


# Tachycardie Jonctionnelle par Rythme Réciproque

**O = V**



# Flutter

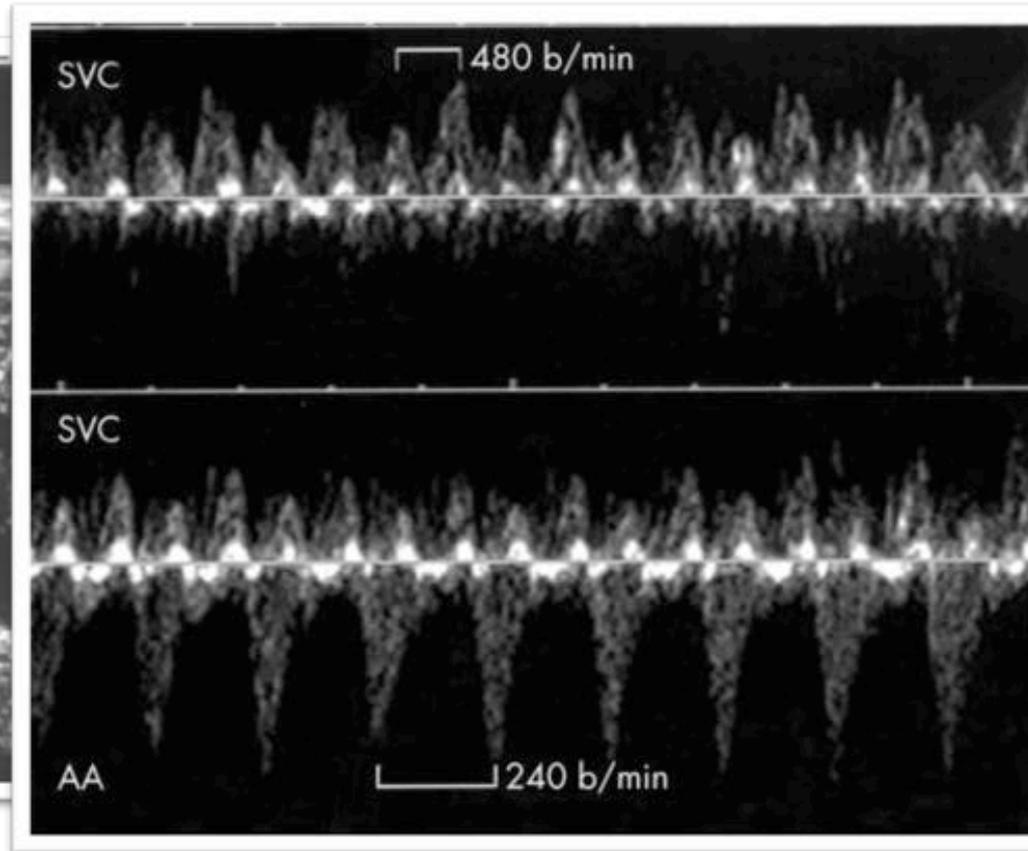
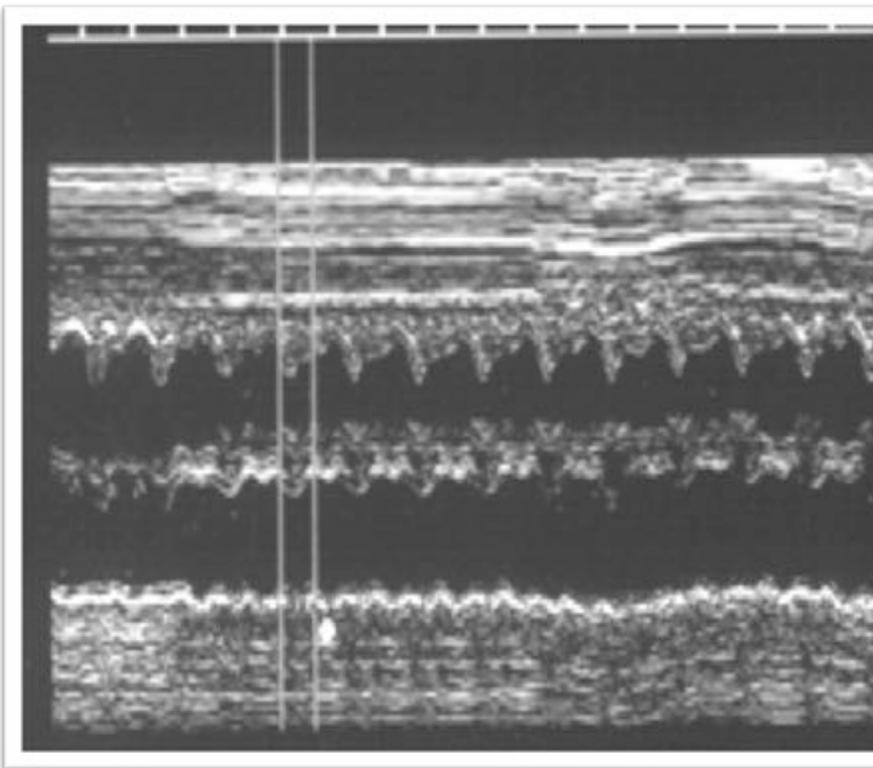


- $O > V$  mais multiple de  $V$
- 2 ou 3  $O$  pour 1  $V$

# Flutter



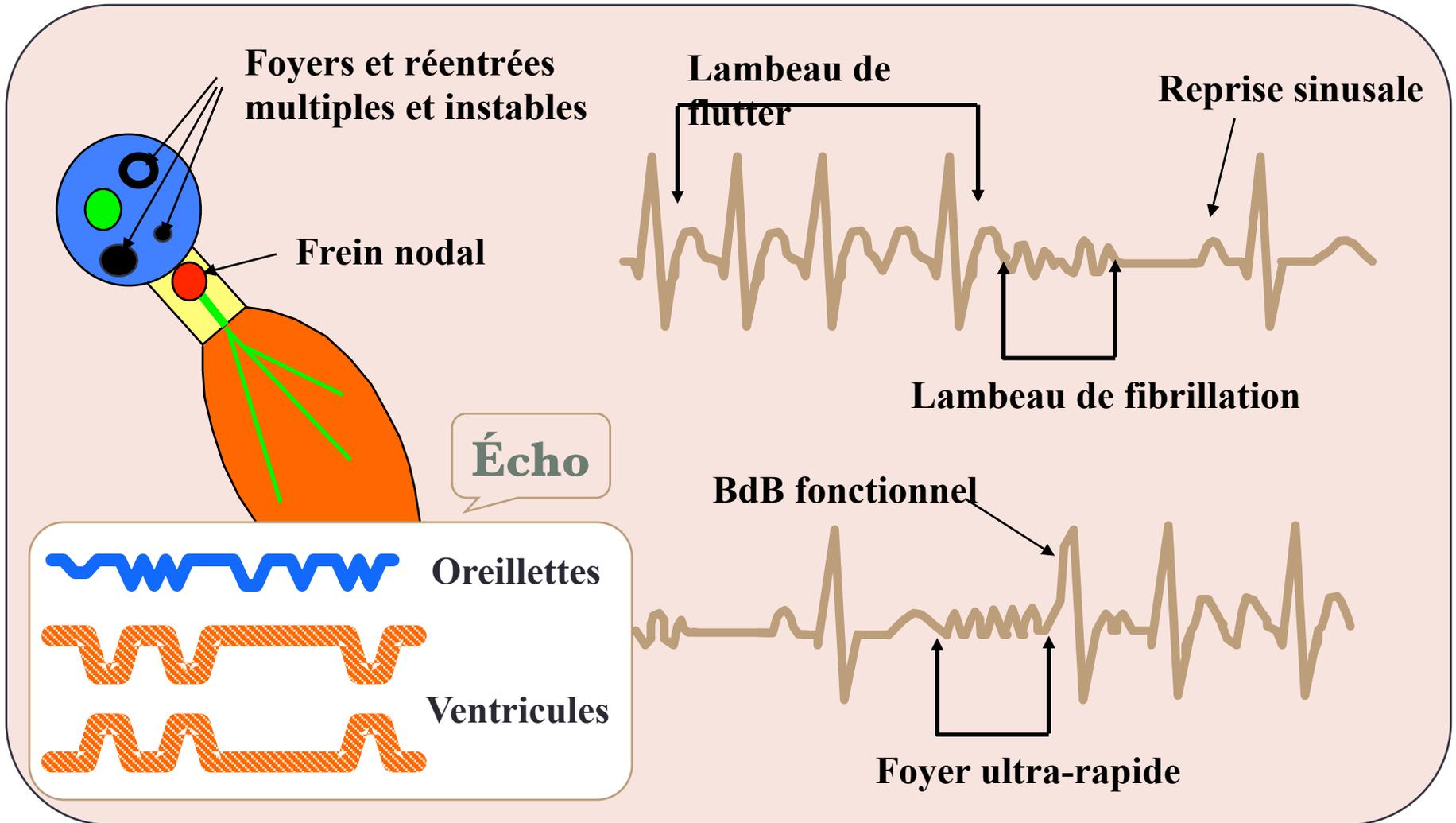
# Flutter en Mode TM



TM passant par Or et V

Doppler fenêtre VCS/Ao

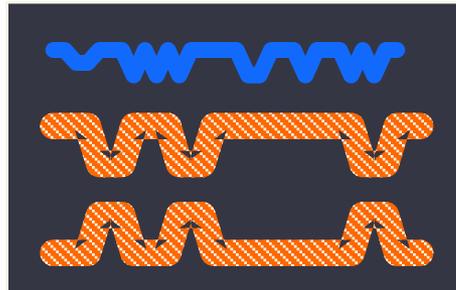
# Tachycardie atriale polymorphe



# En pratique

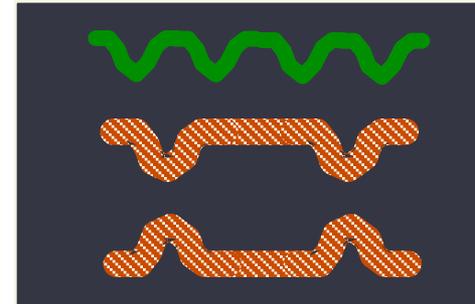
$$O > V$$

O irrégulières



T. atriale polymorphe

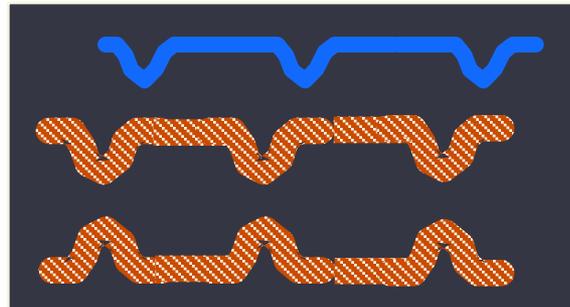
O Régulières à 400



Flutter

$$O = V$$

Rythme jonctionnel réciproque



# TSV : CONDUITE PRATIQUE

- ANATOMIE CARDIAQUE (oreillettes dilatées? cardiopathie?)

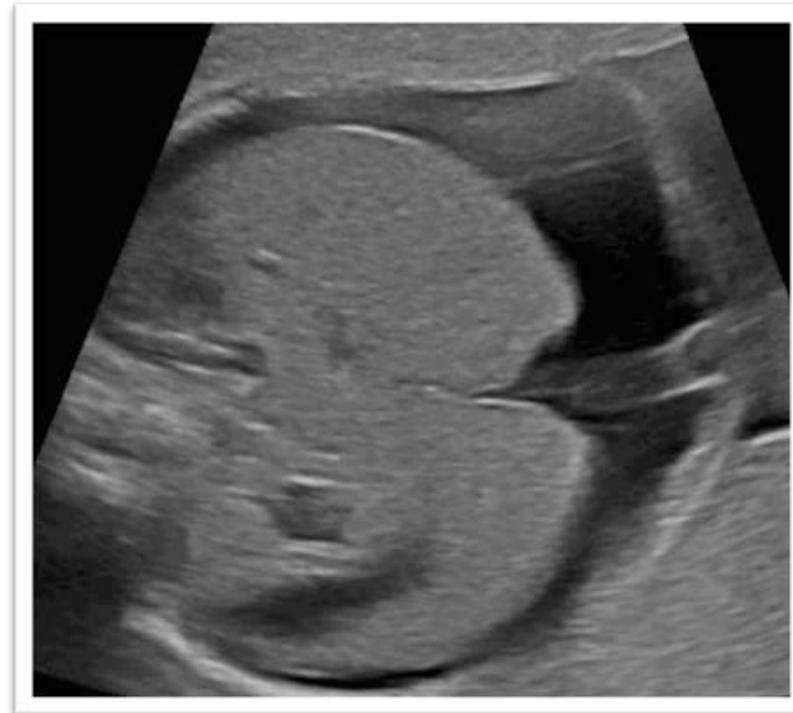
- RETENTISSEMENT HEMODYNAMIQUE ? :

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

- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE MATERNEL :

- Iono, ECG

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



# Traitement foetal des tachyarythmies

## Les critères de choix du médicament

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

# TSV : LES TRAITEMENTS (1)

## DIGOXINE: FIRST LINE

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

# TSV : LES TRAITEMENTS (2)

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

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

### **Utilisation si :**

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

# TSV : LES TRAITEMENTS (3)

## SOTALOL

- Beta-bloquant
- **Ralentit conduction AV et voie accessoire**
- Excellent passage transplacentaire
- Traitement électif du flutter auriculaire
- Possible effet pro-arythmique (allongement QT)
  
- Effets néonataux possible: RCIU, hypoglycémie
- Posologie: 160-480 mg/j

# TSV : LES TRAITEMENTS (4)

## **AMIODARONE: 3eme intention**

- Classe III – très puissant antiarythmique
- Passage transplacentaire médiocre
- Actif à l' étage auriculaire et ventriculaire
- **Demi-vie longue: 30-110 jours**
- **Interaction avec la digoxine**
  
- **Effets indésirables (mère et enfant):**
  - Atteinte thyroïdienne
  - Dépôts cornéens, cutanés
  - Fibrose hépatique, pulmonaire, rétropéritonéale

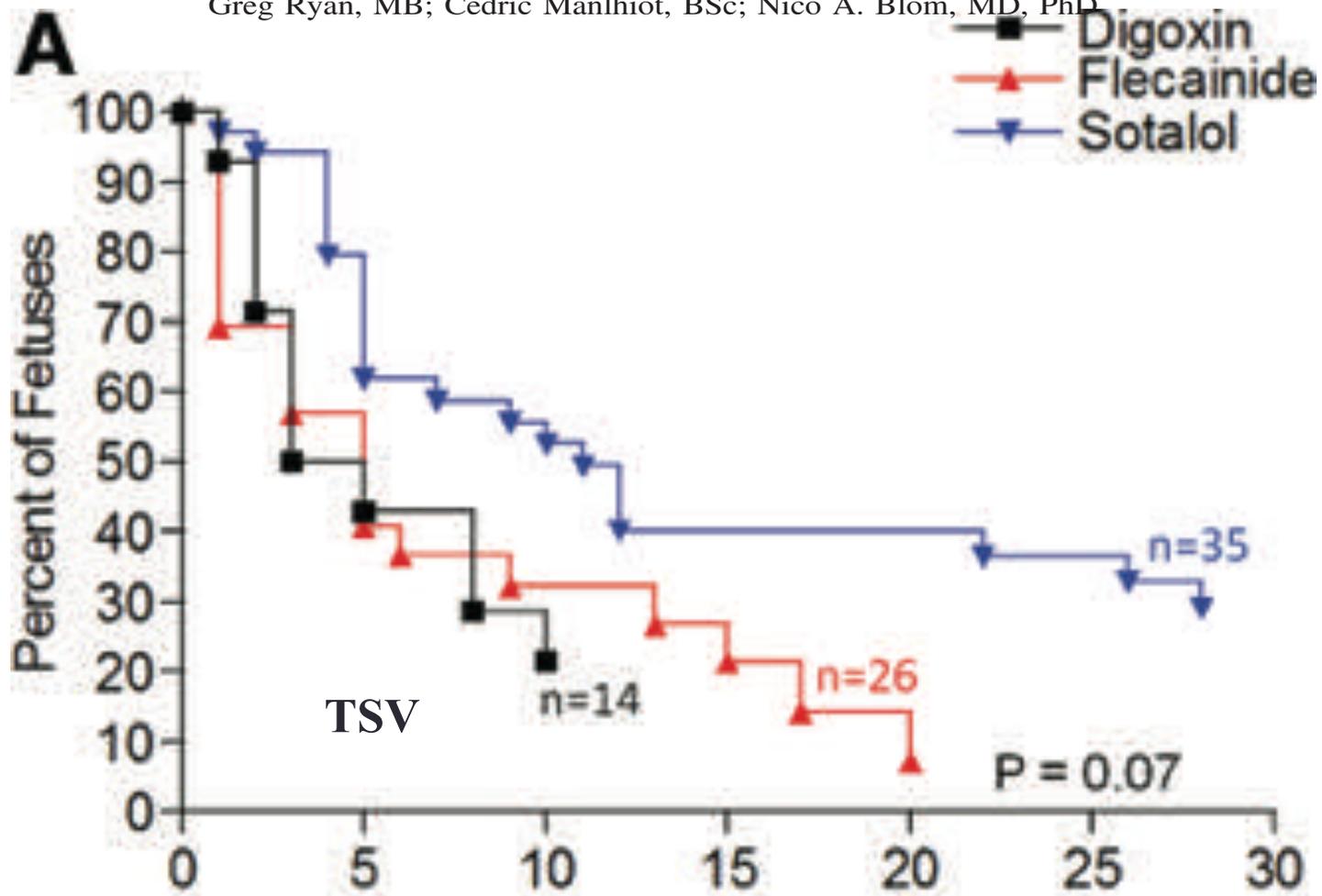
# TSV: LES TRAITEMENTS – EFFICACITÉ

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

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

## Results of a Nonrandomized Multicenter Study

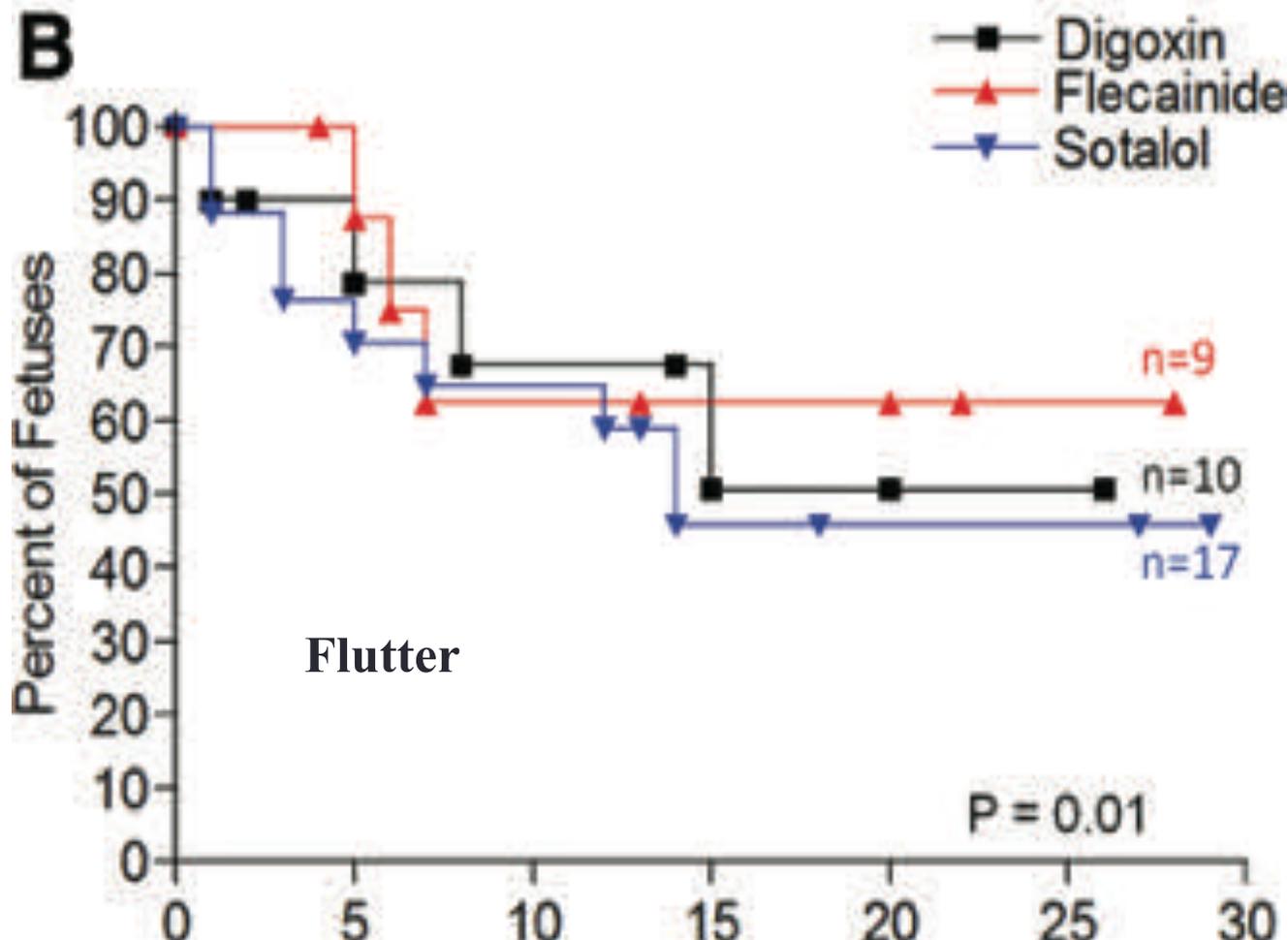
Edgar T. Jaeggi, MD, FRCPC; Julene S. Carvalho, MD, PhD; Ernestine De Groot, MD; Olus Api, MD; Sally-Ann B. Clur, MBBCh, MSc, FCP; Lukas Rammeloo, MD; Brian W. McCrindle, MD, FRCPC; Greg Ryan, MB; Cedric Manlhiot, BSc; Nico A. Blom, MD, PhD



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

## Results of a Nonrandomized Multicenter Study

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



# Les associations?

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

- **Digoxine + Flécaïne:**

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

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

# Notre attitude aujourd'hui

## **TSV sans retentissement hémodynamique :**

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

## **TSV avec épanchement :**

- Flécaïne (TJ) ± digoxine (Flutter)

## **TSV résistante :**

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

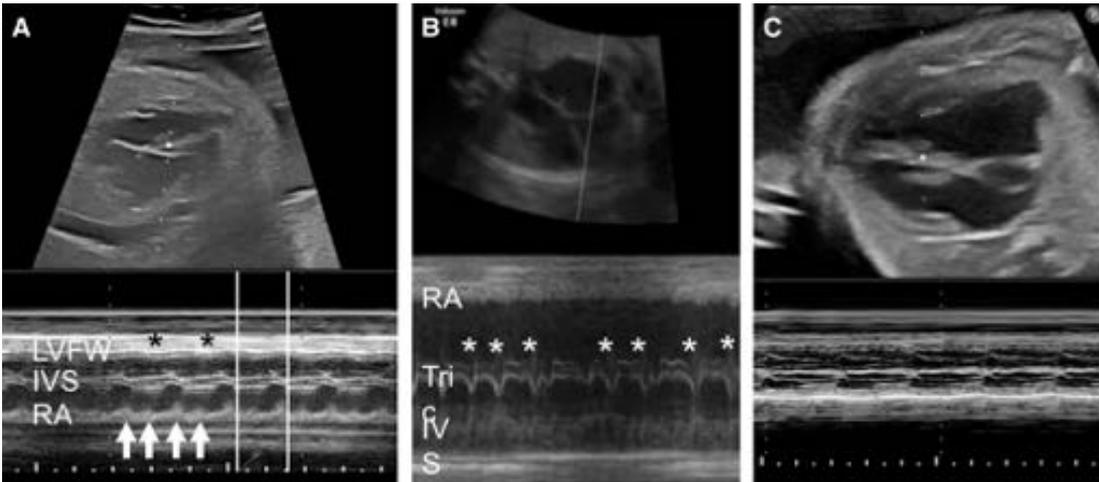
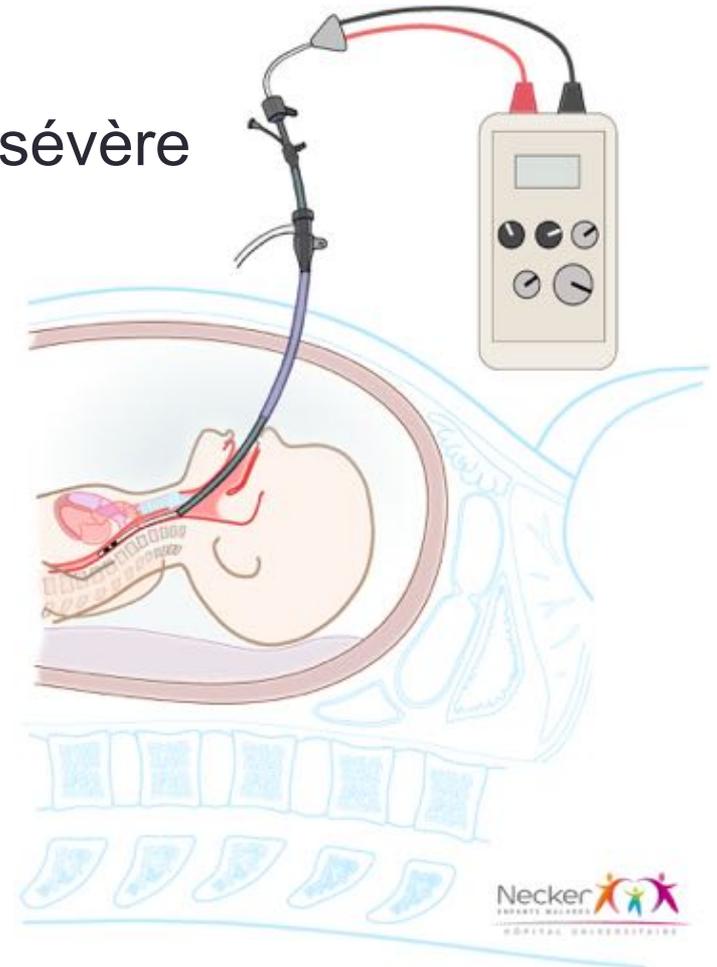
*En dehors du flutter facilement réduit, poursuivre le traitement (flécaïne arrêt à 36 SA, relayé par digoxine)*

# Successful in utero transesophageal pacing for severe drug-resistant tachyarrhythmia



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

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



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

# Algorithme de PEC pratique

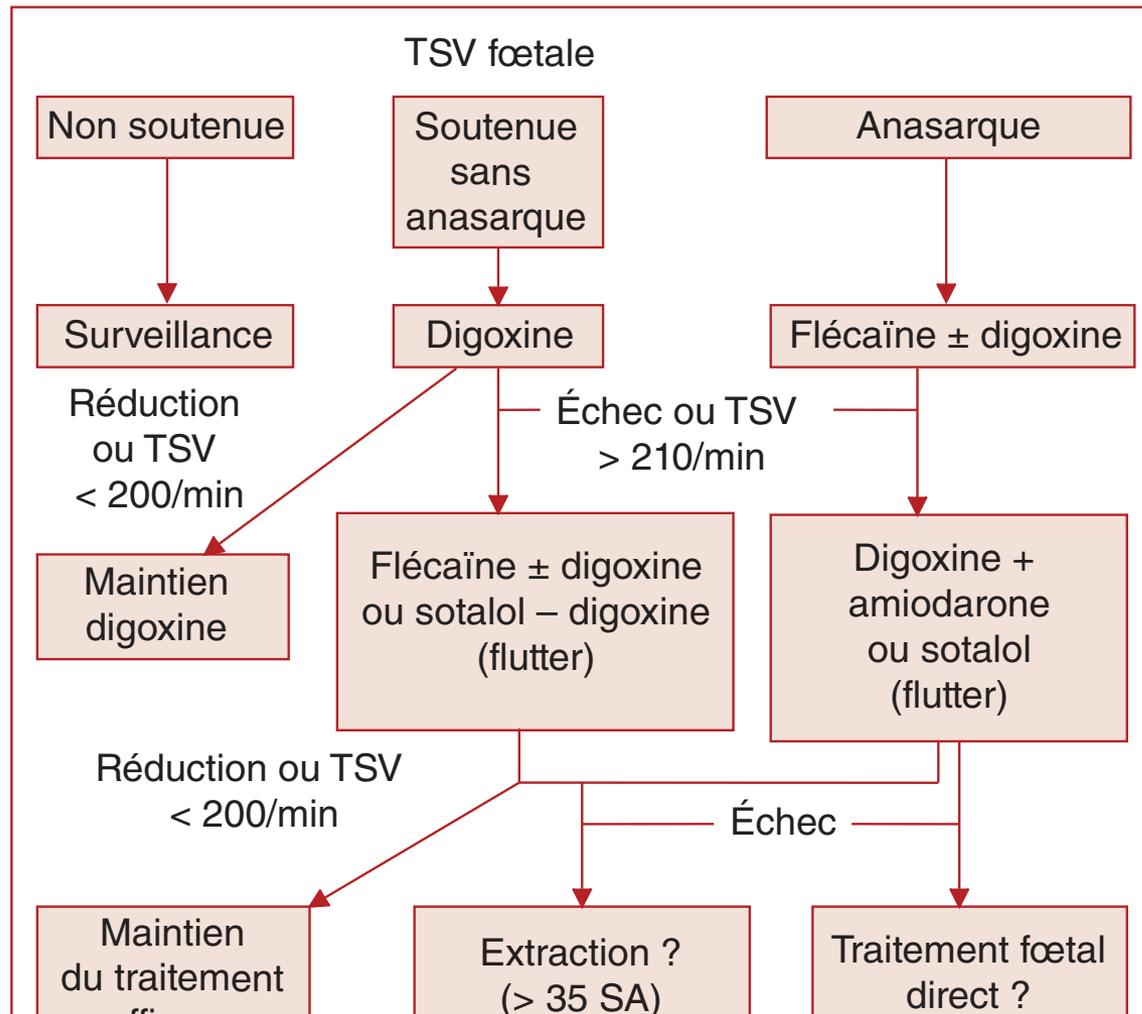


Figure 4. Traitement des TSV foetales : exemple d'algorithme.

# Troubles du rythme ventriculaires

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

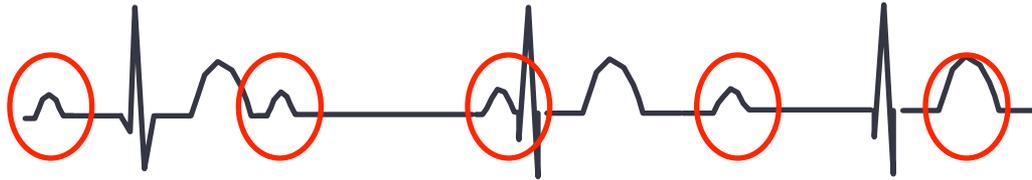
# TROUBLES DE LA CONDUCTION

---

# Les bradycardies

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

# Blocs auriculoventriculaires



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

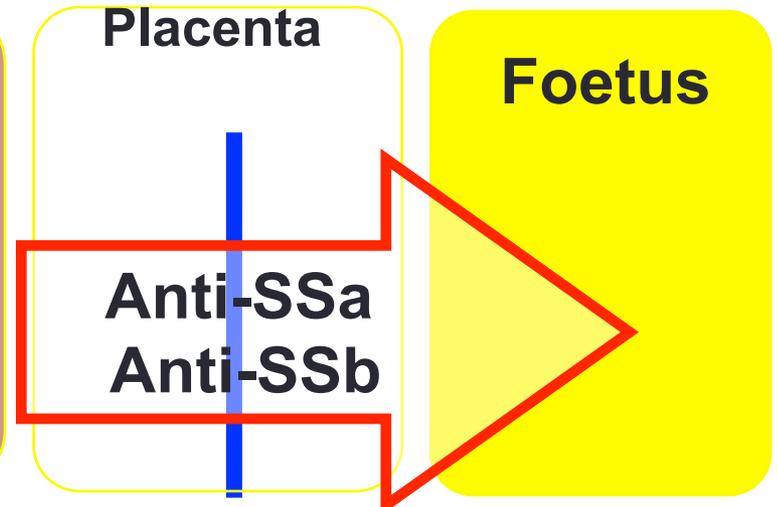
## Mère

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

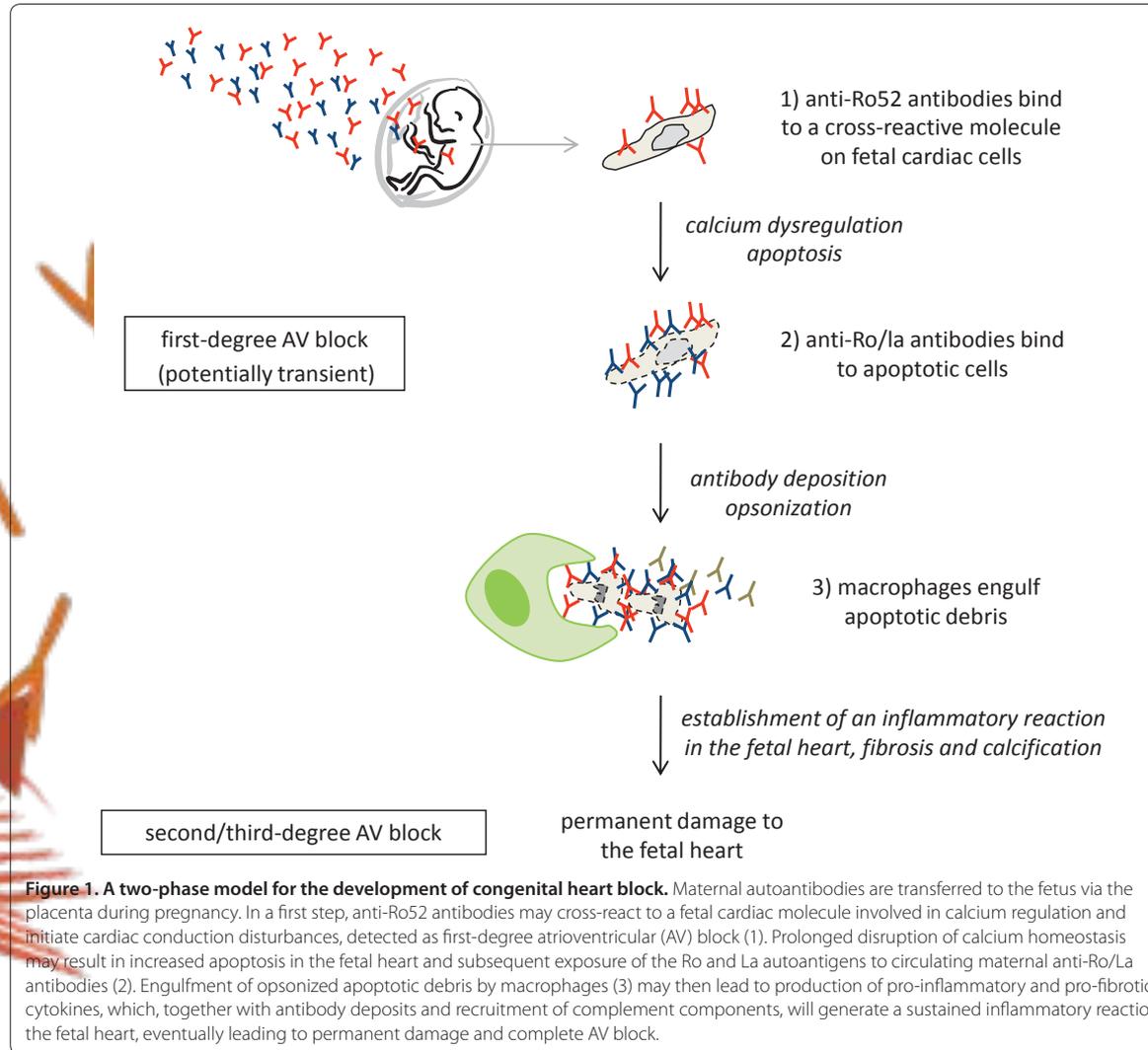
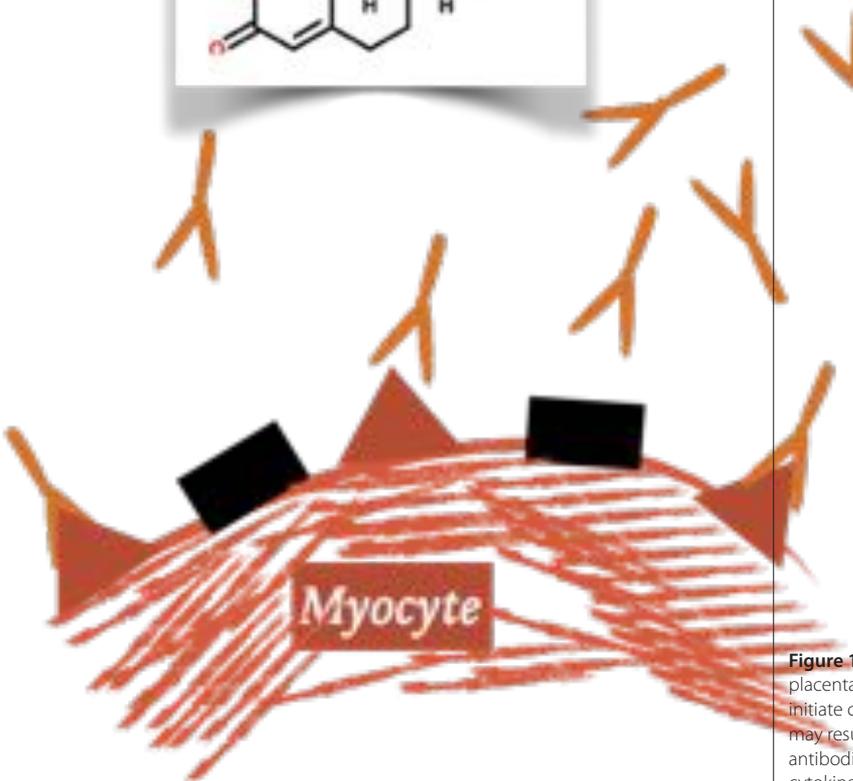
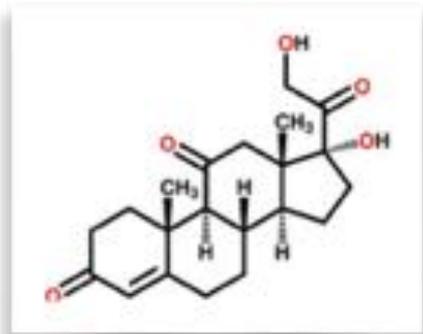
## Placenta

Anti-SSa  
Anti-SSb

## Foetus



# Pathophysiologie supposée



# BLOCS AURICULO-VENTRICULAIRES

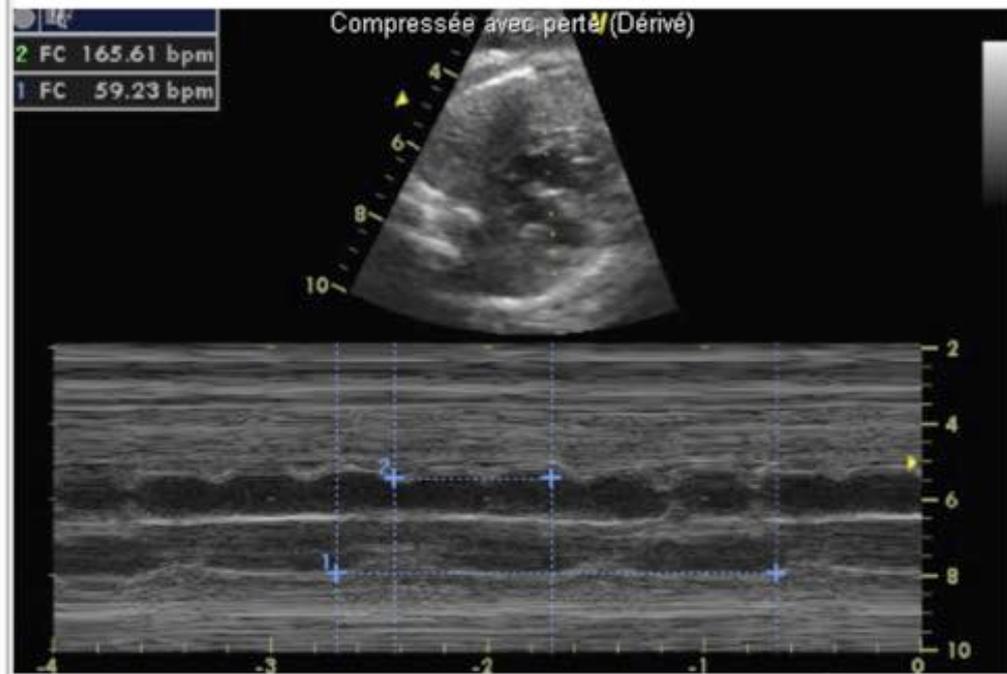
## **Lupus maternel** (anticorps anti SSA et SSB)

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

## **Cardiopathies associées**

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

# BLOC AURICULO-VENTRICULAIRE



# Classification BAV

## **BAV 1:**

- allongement du PR ou du délais AV

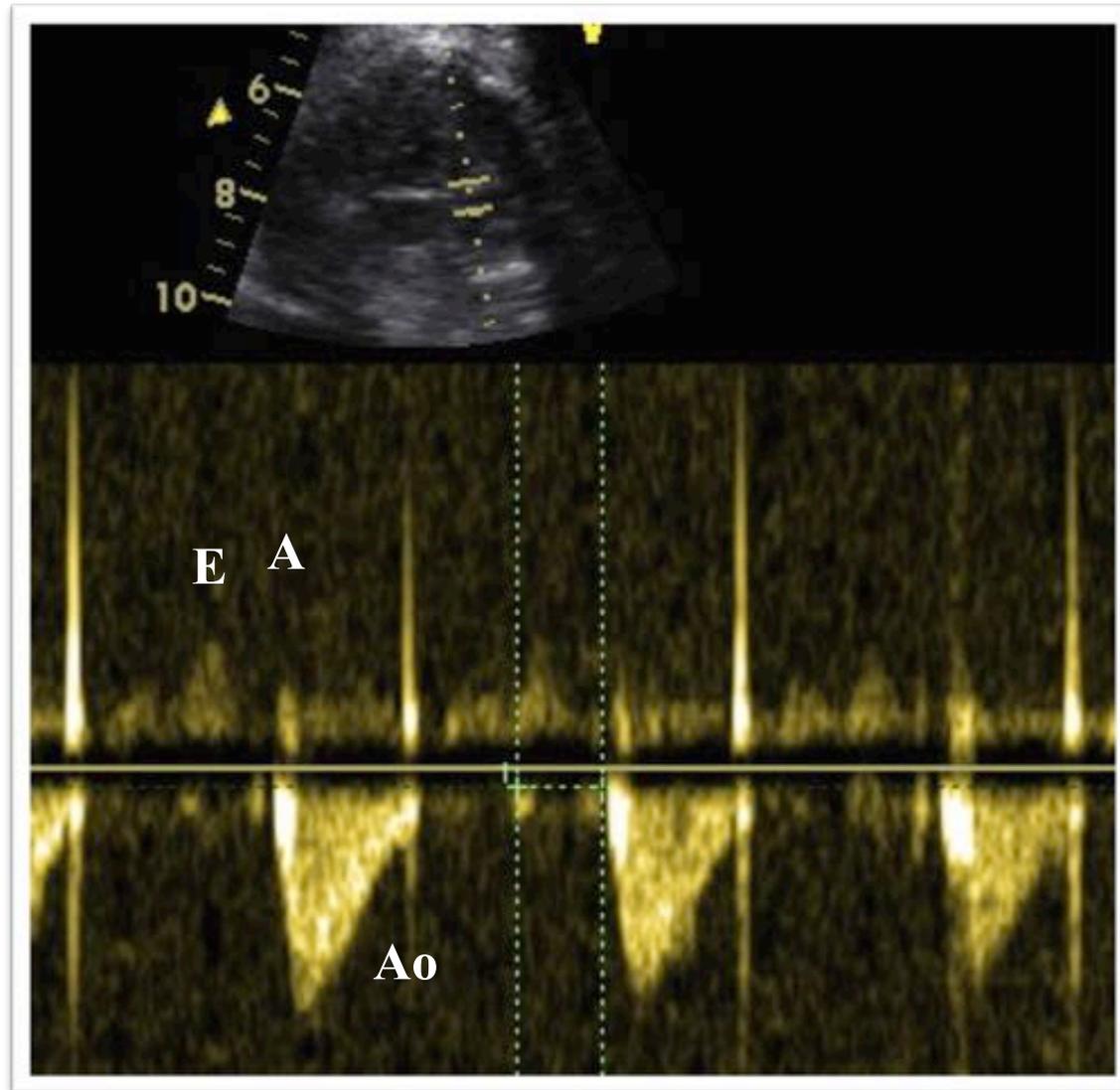
## **BAV 2 :**

- Luciani Wenckebach ou blocage inopiné d'une onde P

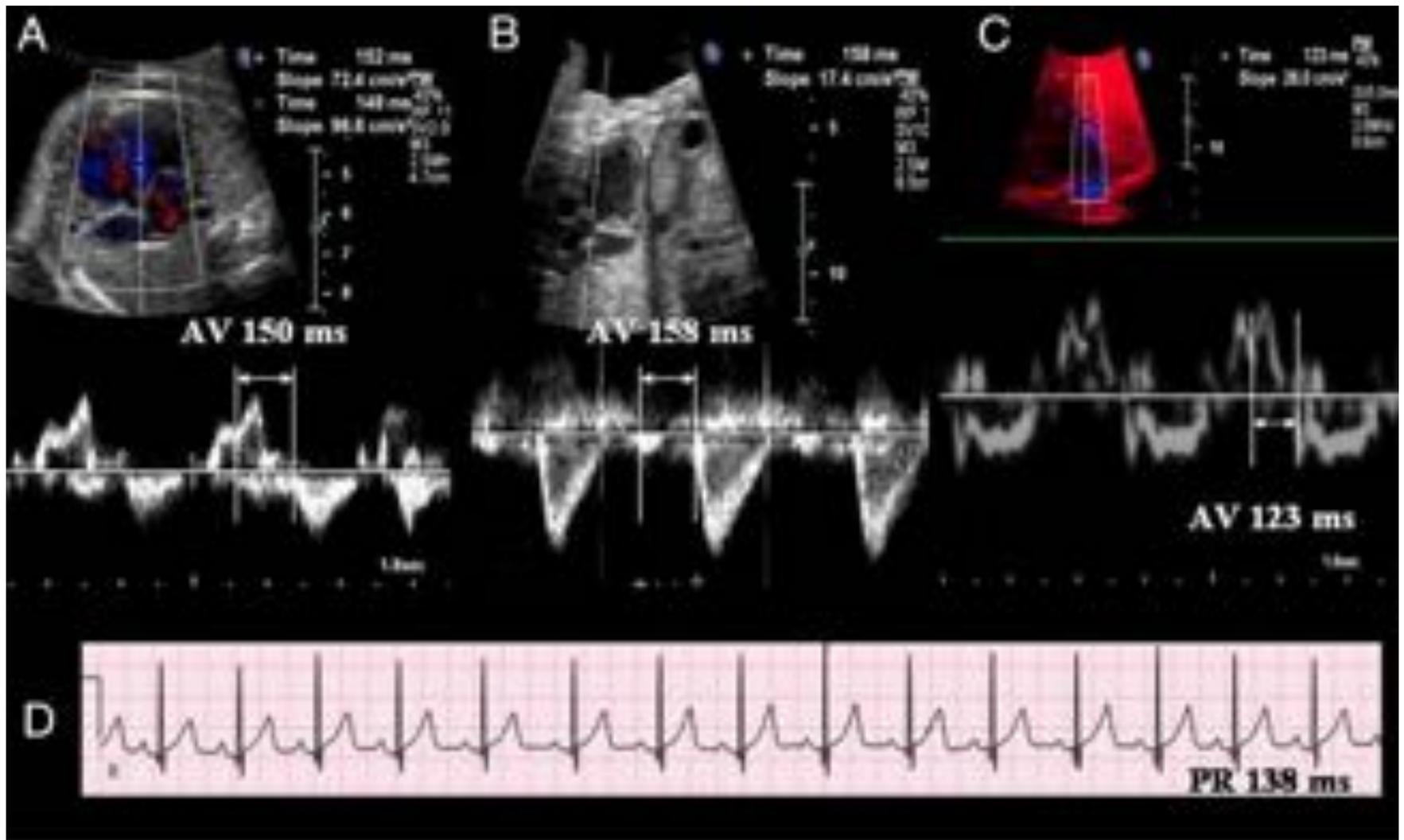
## **BAV 3 :**

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

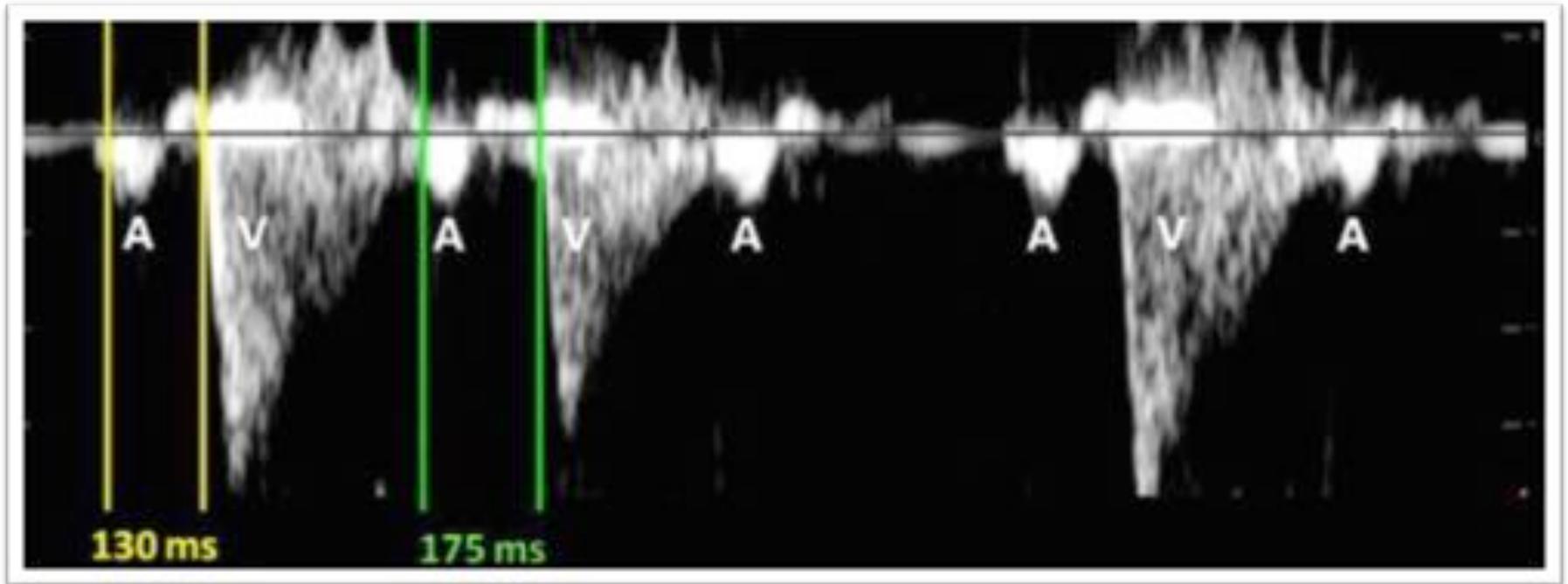
# Mesure de l'espace PR : onde A mitrale – éjection aortique



# BAV 1



# Luciani Wenckebach BAV II



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

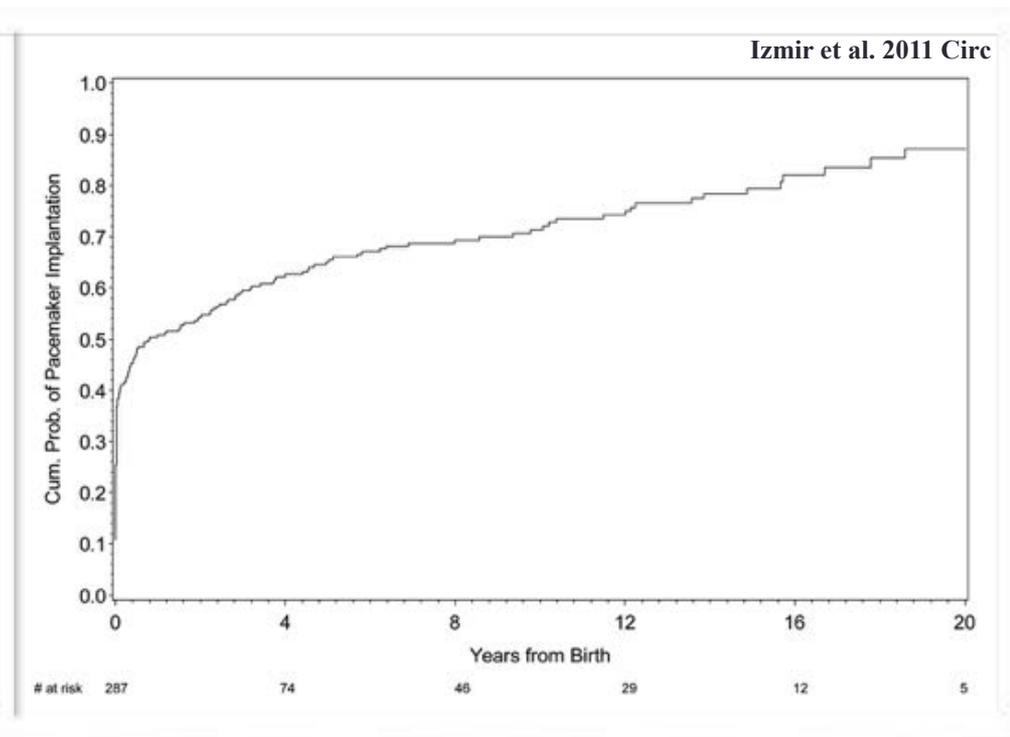
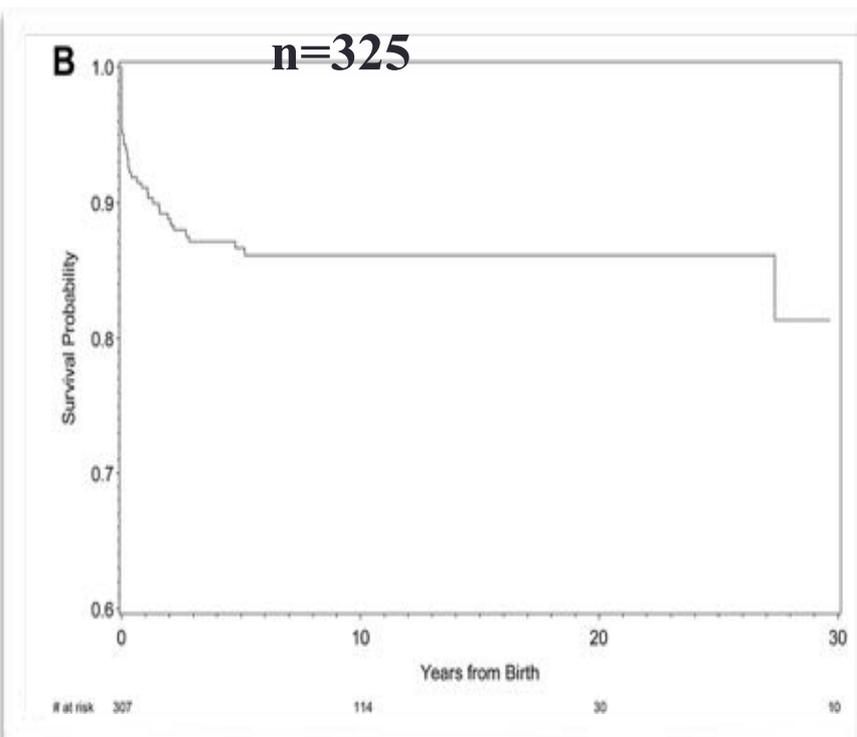


# CONDUITE PRATIQUE

**Diagnostic du type de BAV et du retentissement hémodynamique initial**

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

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



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

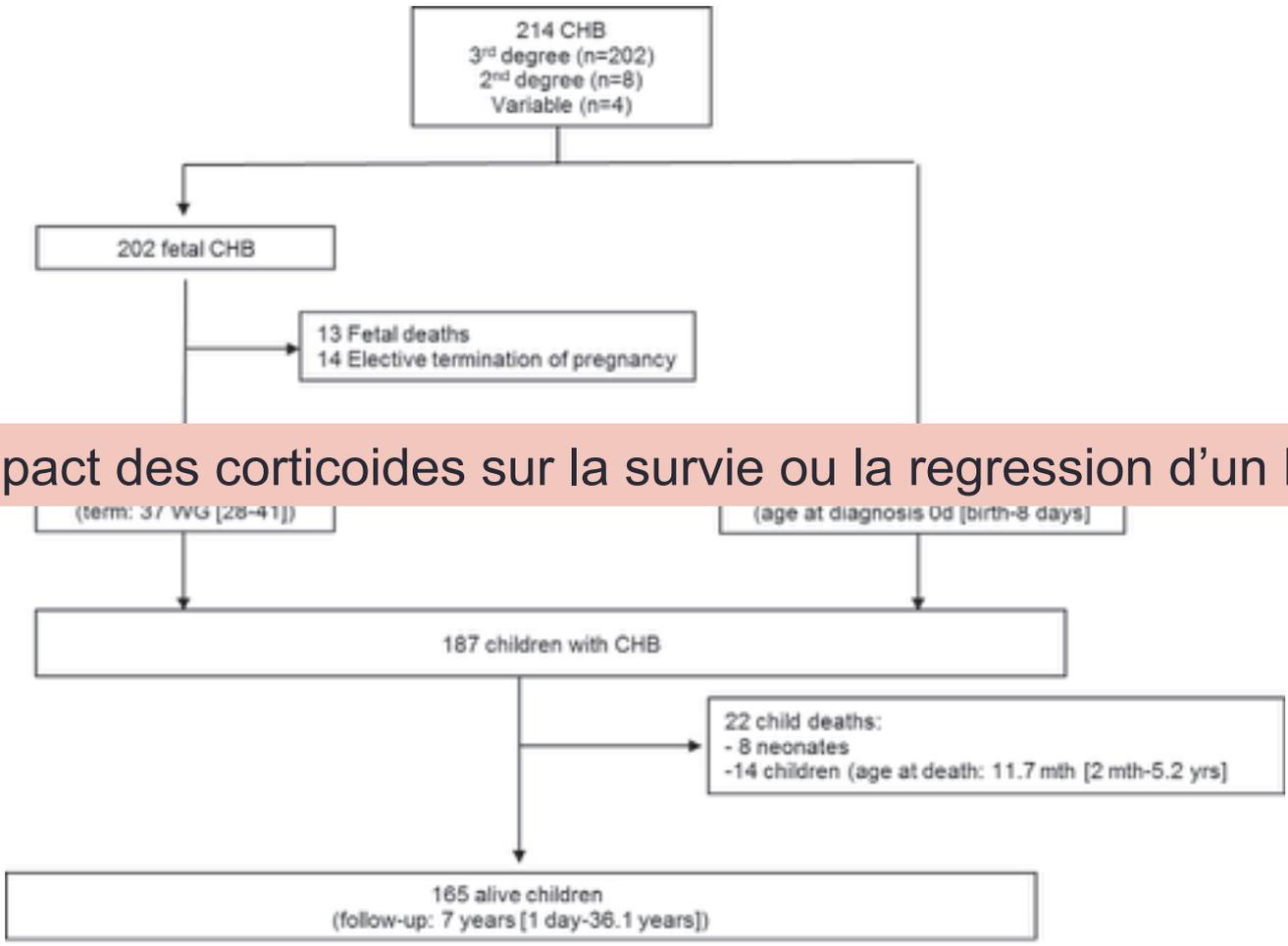
FdR mortalité in utero: anasarque, inflammation myocardite

FdR mortalité postnatale: anasarque, lupus maternel, endofibroelastose

# Traitement des BAV

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

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



Pas d'impact des corticoïdes sur la survie ou la regression d'un BAV II

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

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

# Conclusion: troubles du rythme

## Troubles du rythme supraventriculaires

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

## ESA

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

## Bradycardies

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

# CATHÉTERISME CARDIAQUE FOETAL

---



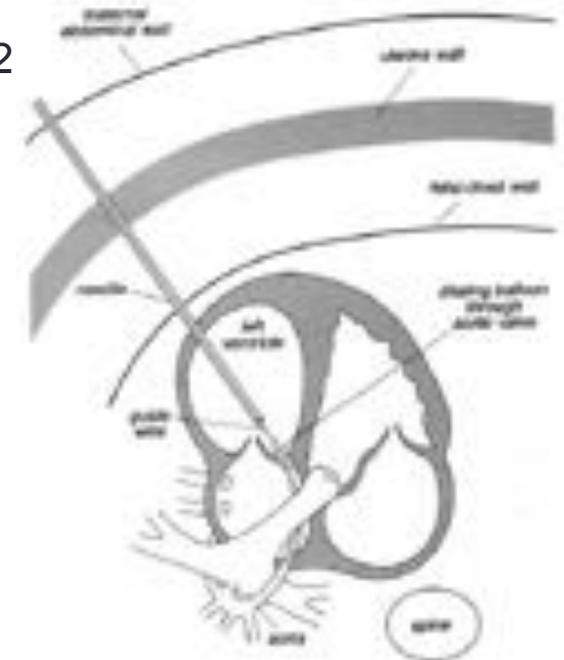
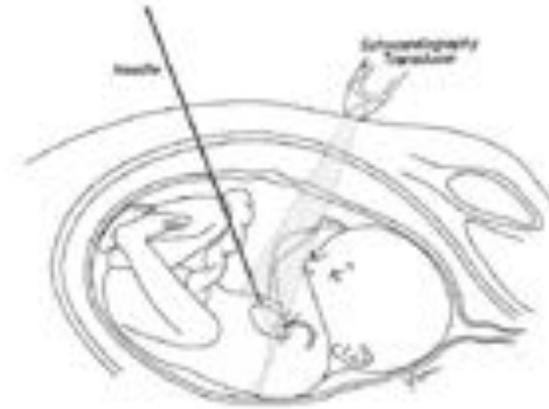
# Sténose aortique: intervention foetale

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

# Déroulement de l'intervention

- **Procédure**

- Anesthésie maternelle: locale
- 1<sup>ère</sup> étape: anesthésie générale du fœtus
- Ponction écho guidée
  
- Aiguille 18 Gauge
- Ratio diamètre du ballon/anneau aortique 1/1
- Inflation à haute atmosphère pour avoir un ratio proche de 1,2
  
- Déflation du ballonnet
- Retrait de l'aiguille
- Contrôle écho: péricarde, fonction VG, fuite aortique

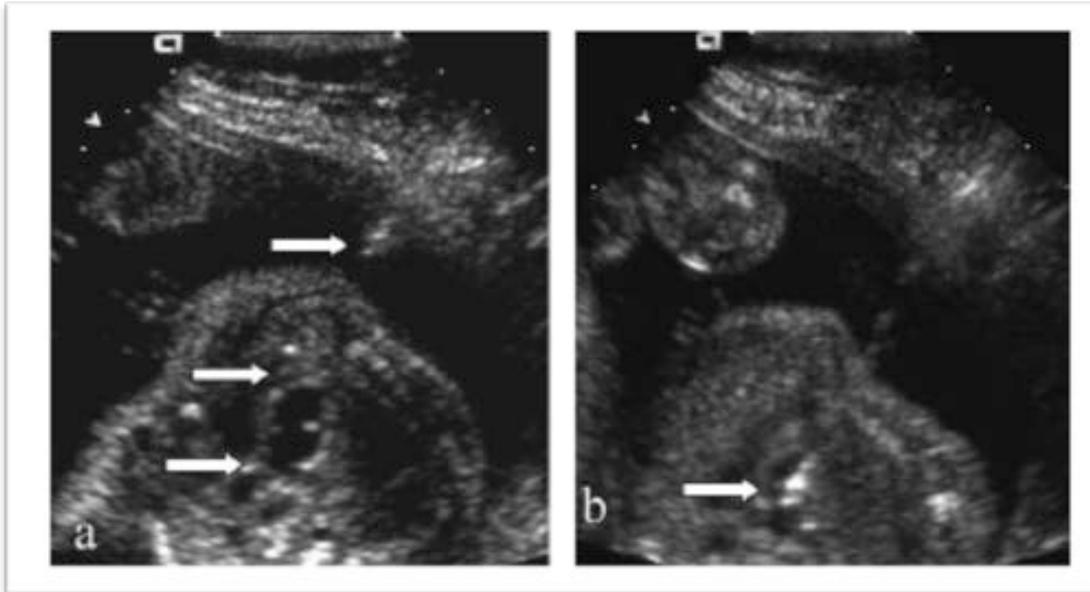


# Procédure



# Risques

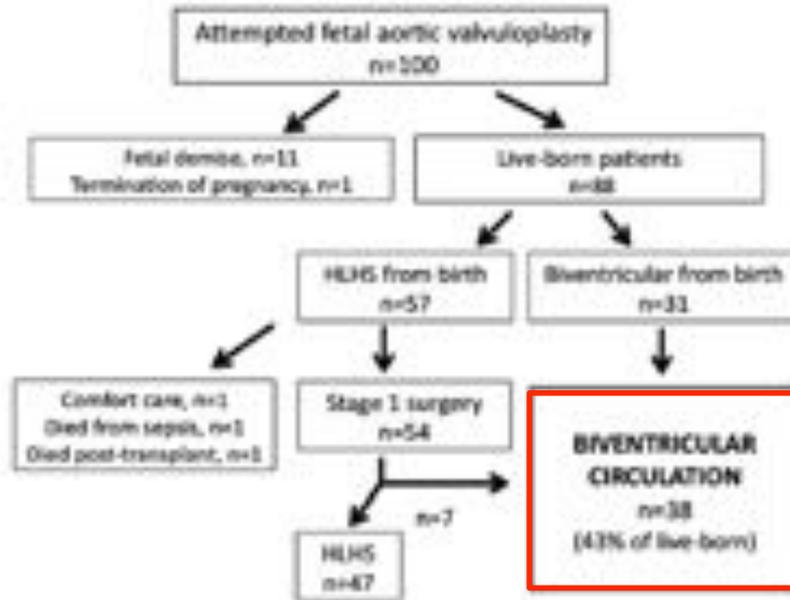
- Après ponction dégradation fonction VG: procédure rapide+++
- Procédure traumatique: Hémopéricarde fréquent



# Fetal Aortic Valvuloplasty for Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome

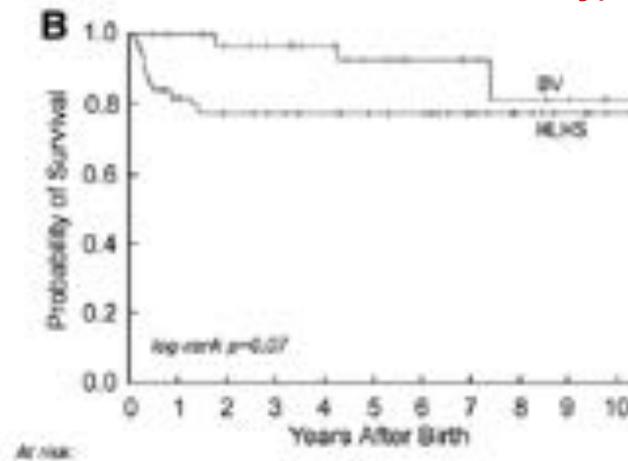
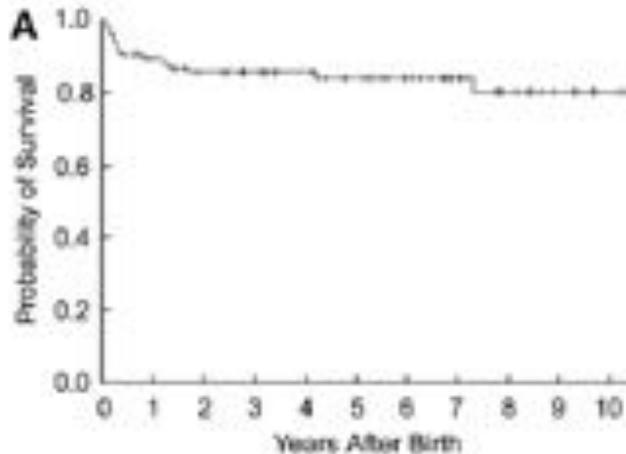
## Postnatal Outcomes of the First 100 Patients

03/2000-01/2013



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

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



# Conclusion: KT foetal

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