

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Devenir à 2 ans des enfants issus d'une grossesse
gémellaire monochoriale biamniotique compliquée d'un
syndrome transfuseur-transfusé traité par
photocoagulation laser au CHU de Lille entre 2012 et 2021.**

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2024
à 16 heures au Pôle Formation

Par Chloé PONSART

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Asseseurs :

Madame le Docteur Angéline DUBOIS

Madame le Docteur Florence FLAMEIN

Madame le Docteur Constance HERBEAU

Monsieur le Professeur Laurent STORME

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Florence FLAMEIN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

AG	Age Gestationnel
APLV	Allergie aux Protéines de Lait de Vache
CAMPS	Centre d'Action Médico-Social Précoce
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIA	Communication inter-atriale
CIV	Communication inter-ventriculaire
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CMP	Centre Médico-Psychologique
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DBP	Dysplasie Broncho Pulmonaire
ECUN	Entérocolite Ulcéro Nécrosante
ETF	Echographie Transfrontanellaire
FCT	Fausse couche tardive
HEPV	Hyperéchogénicité péri-ventriculaire
HIV	Hémorragie intra ventriculaire
HSE	Hémorragie sous épendymaire
HTA	Hypertension artérielle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
INED	Institut National d'Etudes Démographiques
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
ISG	Interruption Sélective de Grossesse
MIU	Mort In Utéro

PEA	Potentiels évoqués auditifs
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
ROP	Rétinopathie Oblitérante du Prématuré
RPM	Rupture Prématurée des Membranes
SA	Semaines d'Aménorrhée
SRAA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
STT	Syndrome transfuseur-transfusé
TAPS	Twin Anemia Polycythemia Sequence
TRAP	Twin Reverse Arterial Perfusion

Table des matières

Avertissement.....	2
Abréviations.....	3
Table des matières	5
Résumé	7
Contexte général	9
1 Grossesse gémellaire.....	9
2 Syndrome transfuseur-transfusé	12
2.1 Définition.....	12
2.2 Classification	12
2.3 Physiopathologie	12
2.4 Traitements.....	15
2.5 Survie et complications.....	16
Introduction.....	17
Matériel et méthode	19
1 Design de l'étude.....	19
2 Populations étudiées	19
3 Données recueillies	20
4 Analyse statistique.....	21
Résultats.....	23
1 Flowchart (figure 5).....	23
2 Données obstétricales.....	24
3 Données néonatales (sur la population sortie vivante d'hospitalisation).....	25
4 Population revue à 2 ans.....	26
4.1 Description de la population revue à 2 ans.....	26
4.2 Comparaison de la population revue et perdue de vue à 2 ans	27
4.3 Description des enfants avec examen neurologique anormal à 2 ans.....	28
5 Population revue à 5 ans et 8 ans	37
5.1 Description de la population revue à 5 ans.....	37
5.2 Description de la population revue à 8 ans.....	38
Discussion	40
1 Principaux résultats et comparaisons aux données de la littérature.....	40
2 Forces et limites de l'étude.....	45

3 Perspectives.....	46
Conclusion.....	48
Références	49

Résumé

Introduction

Le syndrome transfuseur-transfusé (STT) complique environ 10 à 15 % des grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques. Le traitement de référence est la photocoagulation laser par fœtoscopie. La morbidité est importante dont la principale est neurologique. L'objectif principal de cette étude est de décrire la morbidité et la mortalité néonatale ainsi que le devenir à 2 ans des enfants issus d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique compliquée d'un STT traité par photocoagulation laser au CHU de Lille.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, multicentrique menée dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais entre janvier 2012 et août 2021. Nous avons recueilli les caractéristiques maternelles obstétricales, néonatales et le suivi à 2 ans.

Résultats

104 mères ont été traitées par photocoagulation laser pour un STT. 61.1 % des grossesses ont donné lieu à au moins une naissance vivante représentant 126 enfants. Le taux de mortalité post-natale était de 10.3 %. L'AG médian à la naissance était de 33 (25 ; 39) SA avec un poids de naissance médian de 1812 (500 ; 3550) grammes. 61 enfants (55 %) étaient revus en consultation à l'âge de 2 ans. 25 % (N = 15) avaient un examen neurologique anormal et 5 % (N = 3) avaient une paralysie cérébrale à 2 ans. L'âge gestationnel et le poids de naissance étaient significativement plus faibles et le taux de morbidité néonatale significativement plus élevé chez les enfants revus à 2 ans comparé aux enfants perdus de vue ($p < 0.05$). Les enfants avec examen neurologique anormal à 2 ans étaient majoritairement des garçons (66.7 %) avec un âge gestationnel de naissance médian et un poids de naissance médian plus faibles que dans la population sortie vivante d'hospitalisation : 28 (26 ; 34) SA et 1040 (500 ; 2100) grammes.

Conclusion

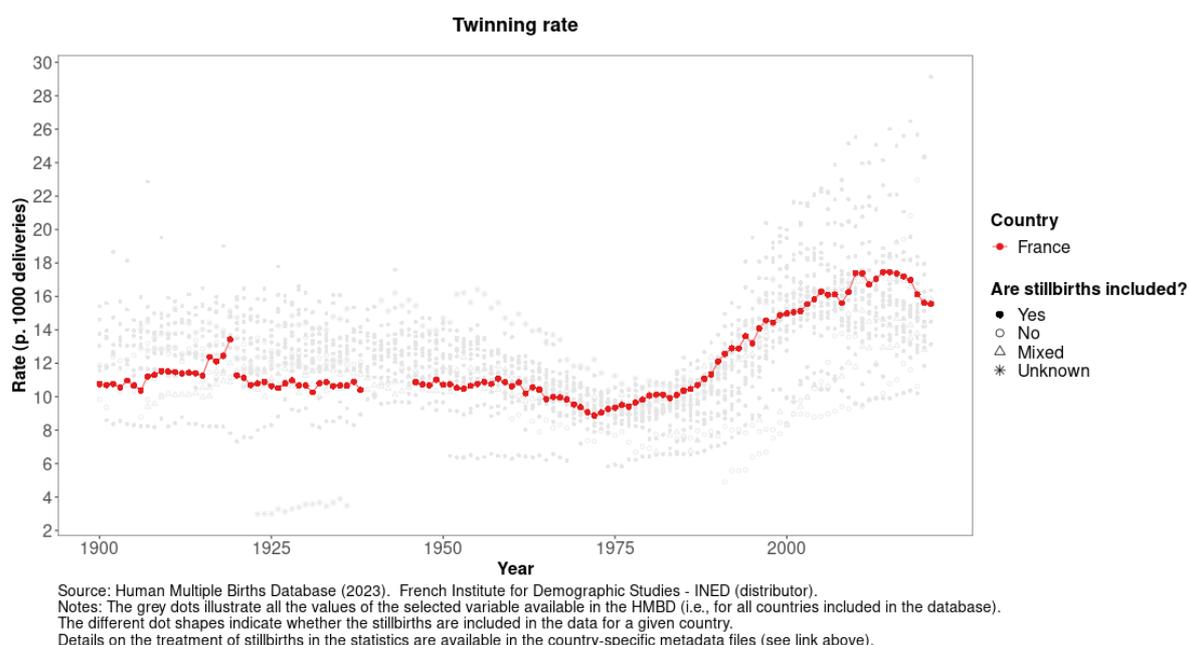
Les taux de morbidité neurologique restent élevés malgré une amélioration de la survie avec le traitement par photocoagulation laser, nécessitant un suivi multidisciplinaire rapproché à long terme de ces enfants.

Contexte général

1 Grossesse gémellaire

Depuis les années 1970, la fréquence des naissances gémellaires est en augmentation pour deux raisons : le recours plus fréquent à la procréation médicalement assistée et l'augmentation de l'âge maternel. Depuis une dizaine d'années l'incidence reste stable à 1.5% des grossesses en France (1,2).

Selon l'INED (Institut National d'Etudes Démographiques) en 2021 en France, la gémellité concernait environ 10 900 grossesses et le taux d'accouchement de jumeaux était de 15.5 pour 1 000 accouchements (2). (Figure 1)



Select time interval to display:



Figure 1 : Taux d'accouchement gémellaire en fonction des années en France entre 1900 et 2022, d'après Human Multiple Births Database

Les grossesses gémellaires se divisent en trois catégories : dizygote, monozygote et sesquizygote.

Dans les grossesses sesquizygotes, un ovule est fécondé par deux spermatozoïdes (situation très rare).

Les grossesses dizygotiques concernent 75% des grossesses gémellaires, il s'agit de la fécondation de deux ovules par deux spermatozoïdes et sont dites bichoriales biamniotiques.

Les grossesses monozygotiques concernent 25% des cas, il s'agit de la fécondation d'un seul ovule par un spermatozoïde et en fonction du délai de division la séparation des jumeaux sera plus ou moins complète (plus la division se produit précocement plus la séparation sera complète). Le cas le plus fréquent (70 à 75% des grossesses monozygotiques) est lorsque la séparation se produit entre 3 et 8 jours après l'implantation, elles sont dites monochoriales biamniotiques (un placenta et deux poches des eaux) (3). (Tableau 1)

Grossesse monozygote	Bichoriale biamniotique	Monochoriale biamniotique	Monochoriale monoamniotique	Jumeau conjoint
				
Délai de division (en jours)	Avant l'implantation (J1 à 3)	Lors de l'implantation (J3 à 8)	J8 à 13	Après J13
Fréquence	20-25%	70-75%	1-2%	1-3/100000 naissances

Tableau 1 : Chorionicité des grossesses monozygotiques, d'après Miller, Twin to twin transfusion syndrome (3)

Les grossesses gémellaires sont des situations à risque de complications. Elles représentent en effet un risque plus élevé de mortalité foeto-infantile, de prématurité, de petit poids de naissance, de malformations et de paralysie cérébrale. Le suivi de ces grossesses doit donc être rapproché.

Concernant le suivi échographique des grossesses monochoriales, il est recommandé de le réaliser tous les 15 jours entre 12 et 37 SA (semaines d'aménorrhées) à la recherche de complications spécifiques placentaires que sont le STT (Syndrome Transfuseur-Transfusé), le TAPS (Twin Anemia Polycythemia Sequence) et le TRAP (Twin Reverse Arterial Perfusion) (4).

Le terme optimal d'accouchement préconisé se situe entre 36 et 37 SA, dépassé ce terme il existe un risque de mort foetal in utéro augmenté (5).

2 Syndrome transfuseur-transfusé

2.1 Définition

Le syndrome transfuseur-transfusé (STT) est une complication sévère et la première cause de mortalité des grossesses gémellaires monochoriales compliquant environ 10 à 15% d'entre elles.

Le STT est défini par une discordance de liquide amniotique entre les deux fœtus sur des critères échographiques par mesure de la citerne de liquide amniotique : l'un est le donneur ou transfuseur et présentera un oligoamnios (citerne < 2 cm). L'autre, le receveur ou transfusé, présentera un hydramnios (citerne > 8 cm avant 20 SA ou > 10 cm après 20 SA).

2.2 Classification

La sévérité dépend de la classification de *Quintero* qui décrit 5 stades (6) :

- Stade I : Association d'un oligoamnios et d'un hydramnios, la vessie est visible chez le donneur, sans anomalie Doppler.
- Stade II : la vessie du donneur n'est plus visible.
- Stade III : apparition d'anomalies Doppler (diastole nulle ou négative dans l'artère ombilicale ou le ductus venosus ou veine ombilicale pulsatile chez le donneur ou le receveur)
- Stade IV : présence d'un épanchement péricardique, pleural, péritonéal ou anasarque.
- Stade V : mort fœtale in utéro d'au moins un des jumeaux.

2.3 Physiopathologie

La physiopathologie du STT est complexe et multifactorielle. Des anastomoses vasculaires placentaires et des mécanismes hormonaux entre les deux circulations fœtales entraînent un déséquilibre transfusionnel, oncotique, hormonal et hémodynamique entre les jumeaux, par perfusion continue du donneur vers le receveur. (*Figure 2*)

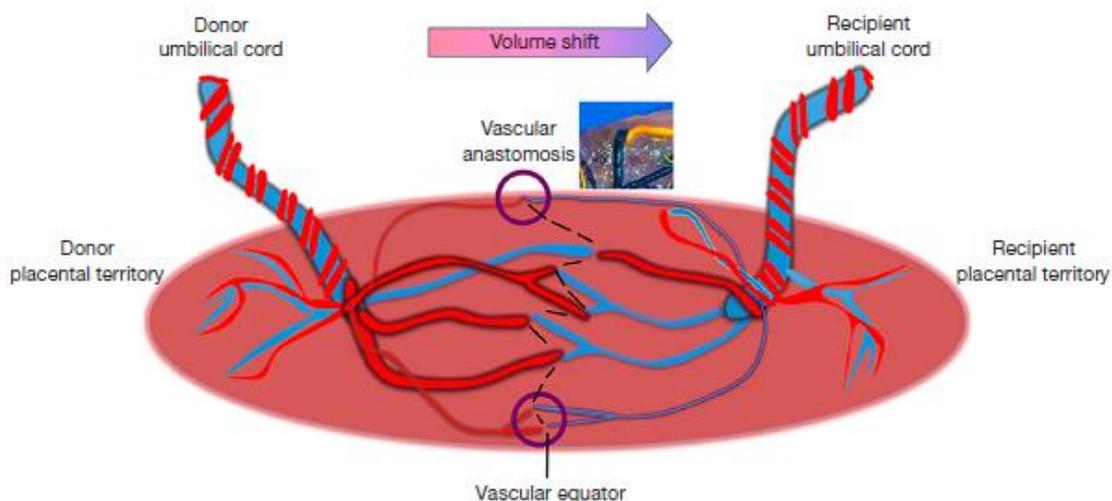


Figure 2 : Anastomoses vasculaires dans la physiopathologie du STT d'après Miller, twin to twin transfusion syndrome (3)

La cause des anastomoses vasculaires est inconnue mais leur type, leur nombre, leur emplacement et leur diamètre déterminent un profil de risque. Les anastomoses artério-veineuses profondes entraînent un transfert unidirectionnel de volume, d'hémoglobine et de substances vaso-actives de l'artère du donneur vers la veine du receveur. Alors que les anastomoses artério-artérielles ou veino-veineuses (rares) sont plus superficielles et entraînent un transfert bi-directionnel selon un gradient de pression. La comparaison anatomopathologique entre le placenta issu de grossesse monochoriale non compliquée comparé au placenta de grossesse compliquée d'un STT montre que les anastomoses artério-veineuses sont un pré-requis pour le développement du STT alors que les anastomoses artério-artérielles et veino-veineuses sont considérées comme une protection contre le STT en redistribuant le volume de sang plus efficacement grâce au diamètre des vaisseaux similaires (3,7).

Au niveau hormonal, l'endothéline, le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) et le facteur natriurétique jouent un rôle dans le STT. Chez le donneur, l'hypovolémie et l'hypoperfusion entraînent une oligurie et un oligoamnios ainsi qu'une hypoxie chronique qui stimulent le SRAA (puissant vasoconstricteur), augmentant la réabsorption tubulaire hydro-sodée pour lutter contre l'hypovolémie. Initialement ce système est protecteur en maintenant la pression artérielle mais l'intensité et la durée d'exposition à l'angiotensine aboutissent à une

dysgénésie des tubules rénaux et une ischémie glomérulaire. Cercle vicieux entretenant alors l'oligurie et aboutissant à une insuffisance rénale aigue et une hypertension artérielle.

Chez le receveur, l'hypervolémie responsable d'une cardiomégalie stimule le facteur natriurétique ayant une action vasodilatatrice au niveau des tubules rénaux distaux, atriale et cérébral ce qui augmente le débit de filtration glomérulaire et diminue la réabsorption tubulaire à l'origine de la polyurie et de l'hydramnios. Il y a en parallèle une activation paradoxale du SRAA par passage des hormones du donneur vers le receveur par le biais des anastomoses. Ceci entraîne une postcharge excessive due à une vasoconstriction systémique par les hormones du SRAA et l'endothéline alors que le cœur est déjà exposé à une pré charge excessive. Cette surcharge hormonale peut conduire à l'apparition de lésions vasculaires obstructives et d'une hypertension artérielle pouvant aboutir à une hypertrophie myocardique, une fuite valvulaire tricuspide, une sténose ou une atrésie de l'artère pulmonaire. Cette dysfonction du cœur droit aboutissant à terme à une insuffisance cardiaque (3,8,9). (Figure 3)

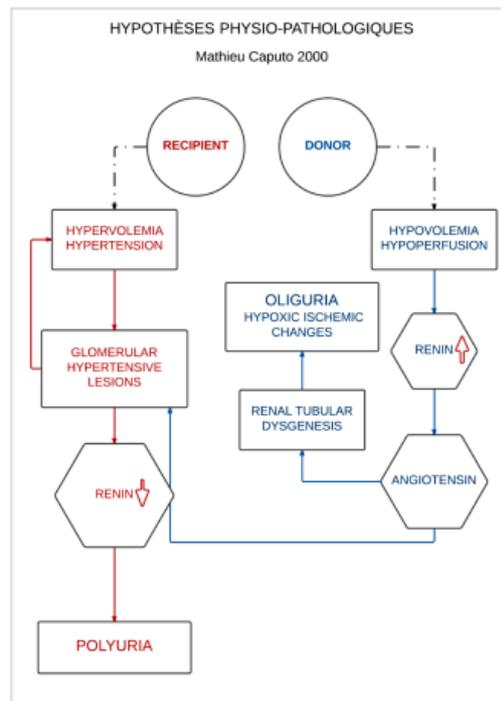


Figure 3 : Rôles hormonaux dans la physiopathologie du STT d'après Mathieu Caputo 2000, Hôpital Necker-Maladies rares (10)

En pratique, il n'existe actuellement pas de traitement possible sur ces mécanismes hormonaux.

2.4 Traitements

Plusieurs stratégies thérapeutiques existent : surveillance, amniodrainage (ponction itérative de l'hydramnios), fœtoscopie coagulation laser et réduction fœtale sélective.

Le traitement de référence est la photocoagulation laser par fœtoscopie. Il s'agit du seul traitement curatif réalisé entre 16 et 26 SA, à partir du stade II de Quintero ou du stade I avec mauvaise tolérance. Le geste s'effectue sous anesthésie locale par voie percutanée et échoguidée. Il consiste en une interruption sélective des anastomoses visibles à l'œil ou selon la technique de Solomon (ligne de coagulation continue au niveau de l'équateur placentaire) afin d'interrompre la circulation sanguine entre les deux jumeaux et stopper le déséquilibre de flux. Cette technique minimise le risque d'anastomoses résiduelles, la récurrence du STT ou le développement d'un TAPS secondaire et augmente le taux de survie par rapport à la technique classique mais elle augmente le risque de rupture placentaire et de naissance à un âge gestationnel plus faible (3,7,11). La photocoagulation laser présente aussi un meilleur taux de survie, un âge gestationnel supérieur à la naissance et un meilleur devenir neurologique comparativement à un traitement par amniodrainage. (7) (Figure 4)

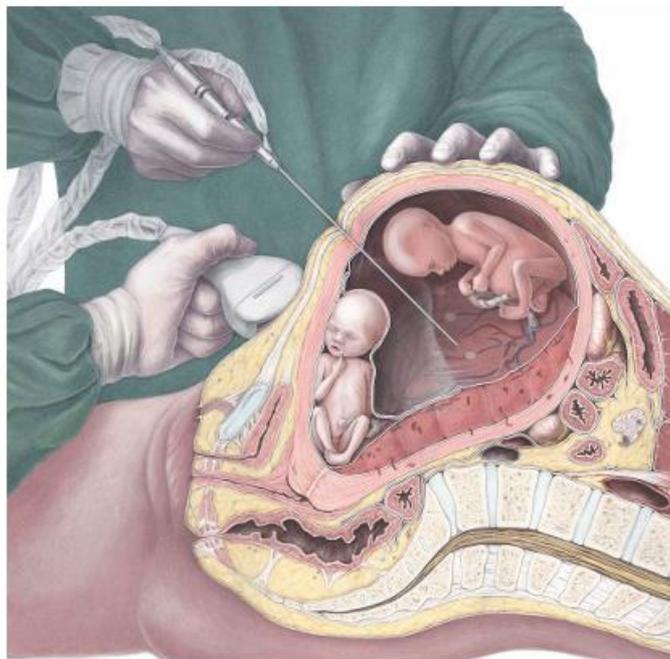


Figure 4 : Photocoagulation laser par fœtoscopie d'après Spruijt, Twin to twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery (7)

Malgré l'amélioration du pronostic par ce traitement, il reste invasif et il existe des complications possibles jusqu'à l'accouchement : rupture prématurée des membranes (RPM), prématurité, récurrence du STT, développement d'une séquence anémie-polycythémie (TAPS), chorioamniotite, rupture placentaire, lésions cérébrales ischémiques ou hémorragiques chez le donneur et/ou le receveur (7). Cette dernière complication conduit à la réalisation d'une IRM cérébrale vers 32 SA.

2.5 Survie et complications

Sans traitement, le taux de décès est d'environ 90% avec 50% de morbidités chez les survivants. Après traitement par laser, le taux de survie d'un des deux jumeaux est de 90% et des deux jumeaux de 70% (4,7). 55 à 70 % des stades I restent stables ou régressent. La naissance prématurée est fréquente avec un âge médian à 34 SA, soit 2.5 semaines plus tôt que dans les grossesses gémellaires non compliquées (3,12).

Le STT est associé à une morbidité importante. Le principal risque étant neurologique chez le donneur et/ou le receveur (par comparaison au grossesse bichoriale ou unique) dû à l'hypoxie ou aux lésions d'ischémie-reperfusion associé au stress oxydatif. Les facteurs de risque retrouvés sont un stade de *Quintero* avancé, un faible âge gestationnel, un faible poids à la naissance ou un traitement par laser tardif (7,13–15). D'après la littérature, on retrouve entre 2 et 18% de paralysie cérébrale, 3 à 18 % d'anomalies du neurodéveloppement (16–20) mais aussi des troubles du comportement, troubles de l'attention ou une hyperactivité à plus long terme (7). Cependant peu de données sont disponibles sur le devenir de ces enfants à moyen et long terme, la majorité des études étudiant le devenir à l'âge de 2 ans d'âge corrigé.

Il existe également une morbidité cardiologique. Le receveur est à risque d'insuffisance cardiaque, de fuite valvulaire tricuspide et mitrale, d'obstruction du ventricule droit, de sténose ou d'atrésie de l'artère pulmonaire, d'hypertension artérielle et de cardiomyopathie. La coarctation de l'aorte est plus fréquente chez le donneur par réduction du flux dû à l'hypovolémie (7,9,21).

Enfin, les enfants issus de ces grossesses sont aussi plus à risque de troubles hématologiques et d'insuffisance rénale (22) nécessitant donc un suivi multidisciplinaire à long terme.

Introduction

Le syndrome transfuseur-transfusé (STT) est une complication sévère et la première cause de mortalité des grossesses gémellaires monochoriales compliquant environ 10 à 15% d'entre elles et nécessitant un suivi obstétrical rapproché.

Le STT est défini par une discordance de liquide amniotique entre les fœtus sur des critères échographiques. L'un est le donneur ou transfuseur et présentera un oligoamnios et l'autre, le receveur ou transfusé, présentera un hydramnios. La sévérité dépend de la classification de *Quintero* qui décrit 5 stades de I à V (6).

La physiopathologie résulte d'anastomoses vasculaires placentaires entre les fœtus entraînant un déséquilibre de flux sanguin allant du donneur vers le receveur et des mécanismes hormonaux notamment le système rénine angiotensine aldostérone, l'endothéline et le facteur natriurétique (3,8).

Le jumeau donneur présentera une hypovolémie, hypoperfusion, hypoxie chronique, oligurie, oligoamnios, activation du système rénine angiotensine aldostérone aggravant l'oligurie, insuffisance rénale, anémie et RCIU. Le receveur présentera une hypervolémie, polyurie, hydramnios, activation du facteur natriurétique, HTA, cardiopathie notamment sténose de l'artère pulmonaire (3,8,9,21).

Le traitement de référence est la photocoagulation laser par foetoscopie permettant sous anesthésie locale par voie percutanée et échoguidée, une interruption sélective des anastomoses à l'origine du STT.

Sans traitement le taux de décès se situe entre 80 à 90% avec 50% de morbidité chez les survivants. Après traitement par laser, le taux de survie d'un des deux jumeaux est de 90% et des deux jumeaux de 70% (4,7). Cependant, il existe des risques de complications malgré le traitement : TAPS (Twin Anemia Polycythemia Sequence), RCIU (Retard de Croissance Intra-Utérin), récurrence du STT, décès d'un jumeau, ruptures prématurées des membranes, prématurité et lésions cérébrales ischémiques ou hémorragiques chez le donneur et/ou le receveur (7).

La principale complication est donc neurologique dû à l'hypoxie ou aux lésions cérébrales d'ischémie-reperfusion associés au stress oxydatif avec pour facteurs de risque un stade de *Quintero* avancé, un faible âge gestationnel, un faible poids à la

naissance ou un traitement par laser tardif (7,13–15). D'après la littérature, on retrouve entre 3 et 18% de retard de développement psychomoteur et entre 2 et 18% de paralysie cérébrale (16–20) mais aussi des troubles du comportement, des troubles de l'attention ou une hyperactivité (7). Il existe également un risque de complications rénale, cardiologique et hématologique (9,22).

Le CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Lille est centre de compétence pour le diagnostic, le traitement et le suivi des STT depuis 2009.

L'objectif principal de cette étude est de décrire la morbidité et la mortalité néonatale ainsi que le devenir à 2 ans des enfants issus d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique compliquée d'un STT traité par photocoagulation laser au CHU de Lille entre janvier 2012 et août 2021. Les objectifs secondaires sont le devenir à 5 ans et 8 ans de ces enfants.

Matériel et méthode

1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, multicentrique menée dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais entre janvier 2012 et août 2021.

2 Populations étudiées

La population étudiée a été sélectionnée à partir de la base de données tenue par le Dr FLAMEIN (Praticien Hospitalier au CHU de Lille en réanimation néonatale) et par le Pr HOUFFLIN-DEBARGE (Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au CHU de Lille en gynécologie obstétrique) et déclarée à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Les nouveau-nés inclus dans notre étude devaient remplir tous les critères suivants : être issus d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique compliquée d'un STT traité par photocoagulation laser au CHU de Lille entre 2012 et 2021, être né au CHU de Lille ou dans les hôpitaux périphériques de la région de niveau III (Calais, Arras, Lens ou Valenciennes). Les critères de non-inclusion comprenaient le recours au traitement par laser pour une autre complication sans STT, un STT non traité par laser, la naissance dans un centre hors département du Nord et du Pas-de-Calais.

Nous avons défini plusieurs groupes pour répondre aux différents objectifs de l'étude :

- Les enfants sortis vivants d'hospitalisation
- Les enfants revus à 2 ans : population issue des enfants sortis vivants d'hospitalisation ayant bénéficié d'une consultation de suivi à 24 mois.
- Les enfants perdus de vue à 2 ans : population issue des enfants sortis vivants d'hospitalisation n'ayant pas bénéficié d'une consultation de suivi à 24 mois.
- Les enfants avec un examen neurologique normal à 2 ans : population issue des enfants revus à 2 ans avec examen normal lors de la consultation des 24 mois

- Les enfants avec un examen neurologique anormal à 2 ans : population issue des enfants revus à 2 ans avec examen anormal lors de la consultation des 24 mois
- Les enfants revus à 5 ans
- Les enfants revus à 8 ans

3 Données recueillies

Les données ont été recueillies et anonymisées sur un logiciel informatique d'essais cliniques du CHU de Lille (EnnovClinical) à partir d'un eCRF (electronic Case Report Form). Les informations ont été extraites des dossiers médicaux et des courriers de consultation de suivi du CHU de Lille ou des hôpitaux périphériques de la région, et du système informatique SILLAGE du CHU de Lille.

Le traitement des données a été autorisé par la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Les caractéristiques maternelles recueillies étaient l'âge maternel, le stade du STT au moment du diagnostic (I à V), le type de laser (sélectif, non sélectif ou mixte) et la technique utilisée (Solomon ou non), le mode d'accouchement, l'âge gestationnel au diagnostic de STT et au moment du laser, les complications post laser (récidive de STT, RCIU, rupture prématurée des membranes, TAPS, IMG, ISG, décès in utero d'un ou des deux jumeaux), la réalisation d'une IRM cérébrale anténatale et la présence ou non d'anomalies visualisées.

Les caractéristiques néonatales recueillies étaient l'AG à la naissance, le type receveur ou donneur, le sexe, le poids de naissance, le score Apgar, la présence d'un RCIU (<10^e P), la survenue d'un décès post natal, l'hémoglobine à la naissance, l'apparition de complications digestives (ECUN : Entérocolite Ulcéro Nécrosante, perforation digestive, atrésie digestive), le type de fermeture du canal artériel (spontanément, fermeture médicale ou chirurgicale), la survenue d'hypotensions artérielles traitées par amines, de cardiopathie, de dysplasie broncho pulmonaire (DBP) et sa sévérité selon l'oxygénodépendance (DBP légère si oxygénodépendance persistante à 28 jours de vie mais aucun support respiratoire à 36 SA, DBP modérée si persistance d'une oxygénodépendance à 36 SA avec une FiO₂ inférieure à 30 % et DBP sévère si FiO₂ supérieure à 30 % et/ou nécessité d'un support ventilatoire), de

rétinopathie oblitérante du prématuré (ROP), les résultats de l'échographie transfrontanellaire (ETF).

Les données recueillies à l'âge de 2 ans étaient l'âge corrigé lors de la consultation, le poids, l'examen neurologique (normal ou non), la présence d'une paralysie cérébrale, l'examen auditif (normal ou non), l'examen ophtalmologique (normal ou non), le suivi médical (pneumologique, cardiologique, néphrologique, gastroentérologique), le suivi en rééducation (CAMSP, kinésithérapie, psychomotricité, orthophoniste, psychologue, orthoptiste, CMP, CMPP). Nous avons recueilli les mêmes informations à 3, 5 et 8 ans en y ajoutant la scolarité (ordinaire sans soutien, avec soutien ou en école spécialisée) et la socialisation ou troubles du comportement.

Pour cibler les éléments de repérage du trouble du neurodéveloppement, nous nous sommes appuyés sur les recommandations françaises (délégation interministérielle à la stratégie nationale autisme au sein des troubles du neurodéveloppement de mars 2020), guide destiné au médecin permettant de détecter des signes d'un développement inhabituel chez les enfants de 6 mois à 7 ans. (23)

La paralysie cérébrale était définie par des troubles du développement moteur entraînant une restriction des activités pouvant être accompagnés de troubles cognitifs, sensitifs, de la communication, du comportement ou d'épilepsie. L'examen ophtalmologique était considéré comme anormal si l'enfant présentait un strabisme, une cécité, une hypermétropie, un astigmatisme ou une amblyopie. L'examen auditif était considéré comme anormal si l'enfant présentait une surdité uni- ou bilatérale ou bénéficiait d'un appareillage auditif.

4 Analyse statistique

Les données qualitatives sont décrites en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives gaussiennes sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et les données quantitatives non gaussiennes par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres quantitatifs a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

La comparaison des deux groupes d'enfants avec et sans suivi à 24 mois est analysée à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de

validité du test du Chi-deux n'étaient pas vérifiées) pour les variables qualitatives, à l'aide d'un test de Student pour les variables quantitatives gaussiennes et d'un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives non gaussiennes.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

Résultats

1 Flowchart (figure 5)

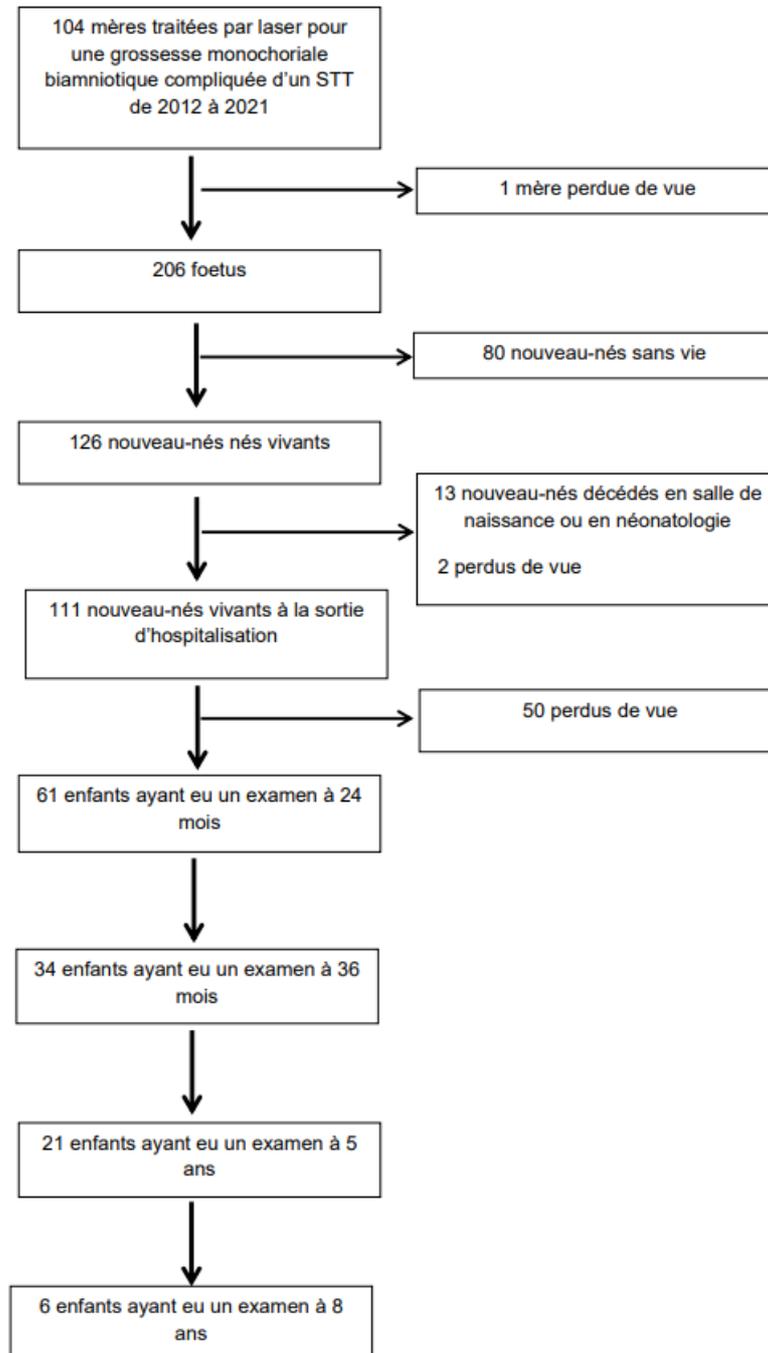


Figure 5 : Flow chart

104 mères ont été traitées par laser au CHU de Lille entre janvier 2012 et août 2021.

Parmi les 206 fœtus, 126 (61.1 %) sont nés vivants et 80 (38.9 %) sont nés sans vie.

Parmi les 126 naissances vivantes, 111 nouveau-nés (88 %) sont sortis vivants d'hospitalisation, 13 sont décédés en post-natal dont 8 en salle de naissance et 5 en néonatalogie. Le taux de mortalité post-natale était donc de 10.3 %.

Tous les enfants décédés en néonatalogie étaient nés avant 32 SA. Un nouveau-né de 31 SA + 5 jours décédait à 1 mois et 4 jours de vie dans un contexte de défaillance multi-viscérale et décision de soins palliatifs. Un nouveau-né de 28 SA et 5 jours décédait à 2 jours de vie malgré une prise en charge en soins palliatifs dans les suites de la découverte de lésions sévères ischémiques et hémorragiques sur l'IRM cérébrale réalisée en anténatal. Un nouveau-né de 25 SA et 6 jours décédait à 2 jours de vie dans un contexte d'infection néonatale bactérienne précoce et défaillance multi-viscérale. Un nouveau-né de 27 SA et 6 jours décédait de 1 mois et 14 jours de vie dans un contexte de dilatation ventriculaire et HIV de grade IV. Un nouveau-né de 25 SA décédait un 5 jours de vie d'un choc septique.

Parmi les 111 enfants sortis vivants d'hospitalisation, 61 enfants (55 %) ont été revus en consultation à l'âge de 24 mois et 50 enfants (45 %) n'ont pas eu de consultation et sont donc considérés comme perdus de vue.

21 enfants ont été revus en consultation à l'âge de 5 ans sur les 81 enfants ayant atteint cet âge (26 %). 6 enfants ont été revus en consultation à l'âge de 8 ans sur les 57 enfants ayant atteint cet âge (10.5 %).

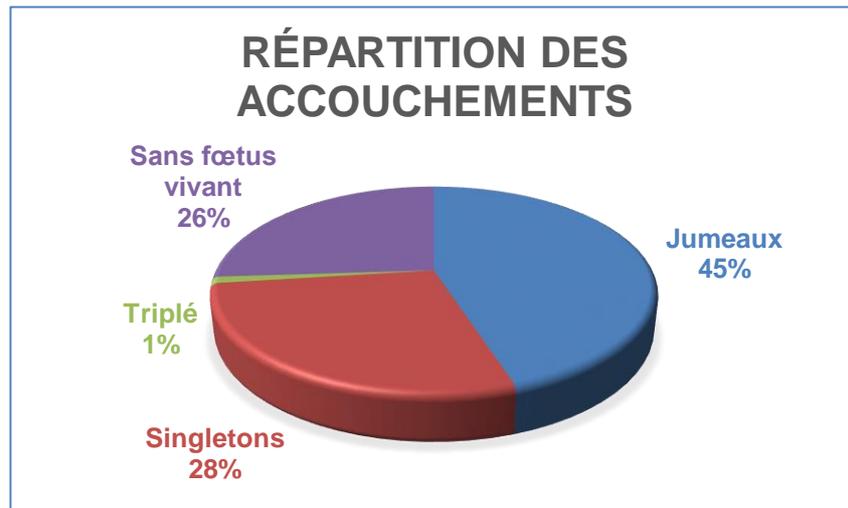
2 Données obstétricales

Parmi les 104 mères ayant bénéficié d'un traitement par laser, l'âge gestationnel médian au diagnostic était de 18 (14 ; 26) SA. Le stade de sévérité au moment du diagnostic était au stade I chez 31 fœtus (30.7%), au stade II chez 45 fœtus (44.5 %), au stade III chez 24 fœtus (23.8 %) et au stade IV chez 1 fœtus (1 %).

Le laser était réalisé à un âge médian de 19 (16 ; 26) SA. Le délai médian entre le diagnostic et le geste par laser était de 3 (0 ; 6) jours

42 mères (40.4%) ont bénéficié d'une IRM cérébrale anténatale réalisée à un âge médian de 30 (26 ; 34) SA. 10 fœtus (23.8%) présentaient des anomalies cérébrales : 2 avaient des leucomalacies péri ventriculaires, 7 des lésions hémorragiques et 2 des lésions ischémiques.

Sur les 104 mères, 47 accouchaient de jumeaux (45 %), 29 de singletons (28 %), 1 de triplé (1 %) et 27 (26 %) sans fœtus vivants (*Graphique 1*).



Graphique 1 : Répartition des accouchements des 104 mères traitées par laser

3 Données néonatales (sur la population sortie vivante d'hospitalisation)

Le tableau 2 décrit les données néonatales concernant les 111 enfants sortis vivants d'hospitalisation.

L'âge gestationnel médian à l'accouchement était de 33 (25 ; 39) SA avec un poids de naissance médian de 1812 (500 ; 3550) grammes. 12 enfants (10.8 %) étaient nés avant 28 SA, 21 (18.9 %) entre 28 et 31 +6 SA, 76 (68.5 %) entre 32 et 36 +6 SA et 2 (1.8 %) après 37 SA.

35 enfants (31 %) avaient des anomalies à l'ETF : 4 avaient des hémorragies sous-épendymaires (HSE), 16 avaient des hyperéchogénités péri-ventriculaires (HEPV), 5 avaient des hémorragies intraventriculaires (HIV) de grade I, 13 avaient des HIV de grade II, 2 avaient des HIV de grade III, 1 avait des HIV de grade IV, 3 avaient des leucomalacies péri-ventriculaires, 2 avaient une dilatation ventriculaire, 2 avaient des kystes péri-ventriculaires et aucun n'avait d'hypoplasie du corps calleux.

L'ETF était recontrôlée normale à la sortie d'hospitalisation chez 20 enfants, 15 enfants (13.5 %) gardaient une ETF anormale à la sortie d'hospitalisation.

8 enfants (7 %) présentaient des complications digestives : 4 avaient une ECUN, 4 avaient une perforation digestive, 1 avait une atrésie de l'intestin grêle, aucun n'avait d'atrésie duodénale ou de l'œsophage.

11 enfants (10 %) avaient eu une fermeture médicale du canal artériel, aucune fermeture chirurgicale n'était réalisée. 5 enfants (4.5 %) avaient été traités par amines pour des hypotensions artérielles à la naissance. Aucun n'avait présenté d'insuffisance cardiaque. 9 enfants (8.1 %) présentaient une cardiopathie : 3 avaient une CIV, 1 avait une CIA, 1 avait une cardiomyopathie dilatée, 2 avaient une HTA et 2 avaient une sténose de l'artère pulmonaire.

60 enfants (54 %) présentaient une détresse respiratoire néonatale. 16 enfants (14.4 %) évoluaient vers la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) : 7 avaient une DBP légère, 6 avaient une DBP modérée et 3 avaient une DBP sévère.

Aucun ne présentait d'insuffisance rénale néonatale.

39 enfants (35 %) bénéficiaient d'un fond d'œil. 8 enfants (7.2 %) avaient un fond d'œil anormal : 4 avaient une rétinopathie oblitérante du prématuré (ROP) de stade I, 4 avaient une ROP de stade II, 1 avait une ROP de stade III et aucun n'avait de ROP de stade IV. 34 enfants avaient un contrôle du fond d'œil normal avant la sortie, 4 enfants (3.6 %) avaient la persistance d'un fond d'œil anormal : 2 avaient une ROP de stade I, 1 avait une ROP de stade II et 1 avait une ROP de stade III. 2 enfants (1.8 %) avaient des PEA anormaux.

4 Population revue à 2 ans

4.1 Description de la population revue à 2 ans

61 enfants (55 %) étaient vus en consultation de suivi à l'âge de 2 ans.

Le tableau 2 décrit les caractéristiques néonatales des enfants revus en consultation à l'âge de 2 ans. L'âge médian à la naissance était de 32 (25 ; 36) SA pour un poids de naissance médian à 1600 (500 ; 2400) grammes (*graphiques 2 et 3*). Il y avait autant de garçons que de filles.

45 enfants (75 %) avaient un examen neurologique normal et 15 (25 %) avaient un examen neurologique anormal. 3 enfants (5%) avaient une paralysie cérébrale. 4 (6.6 %) avaient une asymétrie motrice, 5 (8.3 %) avaient une motricité fine anormale, 5 (8.3 %) avaient un tonus musculaire anormal, 2 (3.3 %) avaient un trouble ataxique et 12 (20 %) avaient un retard d'apparition du langage.

Concernant le suivi médical : 22 enfants (36%) bénéficiaient d'un examen ophtalmologique. 10 avaient un examen ophtalmologique anormal (16.3 %) : 5 avaient un strabisme, aucun ne présentait de myopie, 2 avaient un astigmatisme, 7 avaient un hypermétropisme et aucun ne présentait d'amblyopie ni de cécité.

7 enfants (11.5 %) bénéficiaient d'un test audiolologique. 2 avaient un test audiolologique anormal et 1 enfant avait un appareillage auditif pour une surdité bilatérale moyenne.

5 enfants (8.2 %) avaient un suivi cardiologique : 2 étaient suivis pour une sténose de l'artère pulmonaire (l'un était dilaté par cathétérisme en période néonatale d'évolution favorable et l'autre présentait de multiples sténoses distales opérées puis compliquées d'HTAP traitée médicalement), 1 était suivi pour une CIA qui se fermait spontanément, 1 était suivi pour une cardiomyopathie dilatée et 1 était suivi pour une CIV.

11 enfants (18 %) bénéficiaient d'une consultation néphrologique : 3 présentaient une malformation des voies urinaires et aucun n'avait d'insuffisance rénale.

8 enfants (13 %) étaient suivis en pneumologie dont 7 pour un asthme.

14 enfants (23 %) avaient un suivi en gastro-entérologie : 3 étaient suivis pour des troubles de l'oralité et 8 avaient un retard pondéral inférieur au 3^e percentile.

22 enfants (36 %) bénéficiaient d'un suivi en rééducation : 12 étaient pris en charge en kinésithérapie, 10 en psychomotricité, 6 en orthophonie, 3 avaient un suivi orthoptiste, 15 étaient suivis en CAMPS, 1 au CMP et 1 au CMPP.

4.2 Comparaison de la population revue et perdue de vue à 2 ans

Le tableau 3 compare les données néonatales des enfants ayant bénéficié d'une consultation à 2 ans et les enfants perdus de vue.

Les enfants revus à 2 ans avaient un âge de naissance et un poids de naissance significativement plus faible ($p = 0.0003$) que les enfants perdus de vue. L'âge médian à la naissance des enfants perdus de vue était de 34 (27 ; 39) SA pour un poids de naissance médian à 1970 (860 ; 3550) grammes (*graphiques 2 et 3*).

Nous retrouvons significativement plus de morbidité chez les enfants revus à 2 ans ($p = 0.0081$) mais pris indépendamment aucun des critères étudiés n'est significatif ($p > 0.05$).

De plus, les enfants revus à 2 ans avaient plus de fermeture médicale de leur canal artériel ($p = 0.0246$) comparé aux enfants perdus de vue.

4.3 Description des enfants avec examen neurologique anormal à 2 ans

Le tableau 2 décrit les caractéristiques néonatales des enfants avec un examen neurologique anormal à 2 ans. Cette population est composée d'une majorité de garçons (66.7 %) avec un âge gestationnel de naissance médian et un poids de naissance médian plus faibles comparé à la population sortie vivante d'hospitalisation à savoir 28 (26 ; 34) SA et 1040 (500 ; 2100) grammes (*graphiques 2 et 3*).

Pour chaque cas, le tableau 4 détaille les caractéristiques obstétricales et les morbidités néonatales de ces enfants et le tableau 5 décrit leur devenir neurologique, les comorbidités associées et le suivi en rééducation lors de la consultation réalisée à l'âge de 2 ans.

Caractéristiques	Population sortie vivante d'hospitalisation N = 111	Population revue à 2 ans N = 61	Population avec anomalie neurologique à 2 ans N = 15
AG à la naissance en SA	33 (25 ; 39)	32 (25 ; 36)	28 (26 ; 34)
Poids à la naissance en grammes	1812 (500 ; 3550)	1600 (500 ; 2400)	1040 (500 ; 2100)
Naissance unique	28	16	7
gémellaire	40	21	4
triple	1	1	0
Sexe			
Féminin	53 (47.7 %)	30 (49.2 %)	5 (33.3 %)
Masculin	58 (52.3 %)	31 (50.8 %)	10 (66.7 %)
ETF anormale	35 (31 %)	25 (40.9 %)	12 (80 %)
HSE	4	1	1
HEPV	16	13	6
HIV I	5	3	0
HIV II	13	11	5
HIV III	2	2	2
HIV IV	1	1	1
Leucomalacies	3	2	1
Dilatation ventriculaire	2	2	2
Kystes péri-ventriculaires	2	2	1
Complications digestives	8 (7 %)	7 (11.5 %)	4 (26.7 %)
ECUN	4	4	2
Perforation digestive	4	3	2
Atrésie du grêle	1	0	0
Hypotension artérielle traitée par amines	5 (4.5 %)	4 (6.5 %)	2 (13.3 %)
Cardiopathie	9 (8.1 %)	8 (13.1 %)	3 (20 %)
Détresse respiratoire	60 (54 %)		
Evolution vers la DBP	16 (14.4 %)	13 (21.3 %)	7 (46.7 %)
Fond d'œil anormal	8 (7.2 %)	7 (11.4 %)	4 (26.7 %)
PEA anormaux	2 (1.8 %)	2 (3.3 %)	2 (13.3 %)

AG : âge gestationnel, DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire ; ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante ; ETF : Echographie trans-frontanellaire ; HEPV : Hyperéchogénicité péri-ventriculaire ; HIV : Hémorragie intra-ventriculaire ; HSE : Hémorragie sous épendymaire ; PEA : Potentiels évoqués auditifs ; SA : Semaines d'aménorrhées

Tableau 2 : Données néonatales des populations sorties vivantes d'hospitalisation, revues à 2 ans et avec anomalies neurologiques à 2 ans.

Caractéristiques	Population revue à 2 ans N = 61	Population perdue de vue à 2 ans N = 50	p
AG de naissance médian en SA	32 (25 ; 36)	34 (27 ; 39)	0.0003
Poids de naissance médian en grammes	1600 (500 ; 2400)	1970 (860 ; 3550)	0.0003
Morbidités néonatales	29	11	0.0081
ETF anormale	25	10	0.18
Complications digestives	7	1	0.0757
Hypotension artérielle traitée par amines	4	1	-
Cardiopathie	8	1	0.0746
Evolution vers la DBP	13	3	1
Fond d'œil anormal	7	1	-
Canal artériel fermé médicalement	10	1	0.0246

AG : âge gestationnel ; DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire ; ETF : Echographie trans-frontanellaire ; SA : Semaines d'aménorrhées

Tableau 3 : Comparaison des données néonatales entre les enfants revus et perdus de vue à 2 ans

Caractéristiques	AG au laser en SA	Stade au moment du laser	IRM anténatale	AG à la naissance en SA	Poids de naissance en grammes	Donneur (D)/ Receveur (R)	Singleton (S)/ Jumeau (J)	Hémoglobine à la naissance en g/dL	Morbidités néonatales
Cas 1	17+3	II	-	26+3	860	R	S	19.2	Perforation digestive/ HEPV/ DBP modérée
Cas 2	21+6	II	-	34+1	2040	R	J (cas 3)	-	-
Cas 3	21+6	II	-	34+1	2100	D	J (cas 2)	19.3	-
Cas 4	20+1	III	HSE/Lésions ischémiques chez le jumeau	27+1	950	R	S	17.7	CMD/ HEPV bilatérale/ DBP modérée/ ROP stade I bilatérale
Cas 5	25+2	III	-	26+6	875	R	J (cas 6)	17.4	HEPV et HIV II bilatérale/ HTA/ DBP légère/ insuffisance rénale
Cas 6	25+2	III	-	26+6	500	D	J (cas 5)	7.8	HIV II droite/ ECUN/ hypotension artérielle/ DBP légère/ insuffisance rénale/ ROP stade I droite et II gauche

Cas 7	16	II	-	29+5	1430	R	S	18.9	HIV III bilatérale et dilatation tétraventriculaire/DBP légère
Cas 8	18+3	II	-	28+3	1040	D	J	14.4	HEPV gauche et HIV II droite
Cas 9	23+6	I	HIV II chez le jumeau	32	1046	R	J	23.2	HSE bilatérale
Cas 10	17+3	III	Normale	29+5	1370	R	J (cas 11)	16	-
Cas 11	17+3	III	Hémorragie péri-cérébrale, kystes péri-ventriculaires	29+5	680	D	J (cas 10)	14.2	HEPV bilatérale et kystes péri-ventriculaires/perforation digestive
Cas 12	17	III	-	29	1260	R	S	15.8	HEPV droite
Cas 13	23+4	III	Normale	28+5	1195	R	S	18.9	HIV III et IV, leucomalacie péri-ventriculaire bilatérale, dilatation tétraventriculaire
Cas 14	26+6	II	-	27+1	650	D	J (cas 15)	15	HIV II droite/DBP sévère/ROP stade II bilatérale
Cas 15	26+6	II	-	27+1	900	R	J (cas 14)	15	HIV II droite/ECUN/hypotension

artérielle/ HTA/
DBP sévère/
ROP stade II
bilatérale

AG : âge gestationnel, CMD : Cardiomyopathie dilatée ; DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire ; ECUN : Entérococolite ulcéro-nécrosante ; HEPV : Hyperéchogénéicité péri-ventriculaire ; HIV : Hémorragie intra -ventriculaire ; HSE : Hémorragie sous épendymaire ; HTA : Hypertension artérielle ; ROP : Rétinopathie oblitérante du prématuré ; SA : Semaines d'aménorrhées

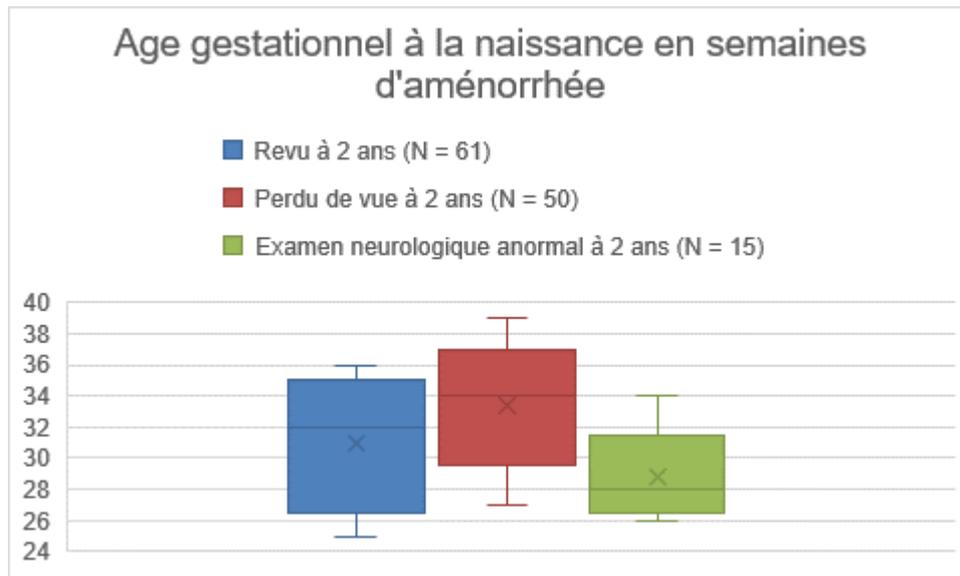
Tableau 4 : Caractéristiques obstétricales et morbidités néonatales des enfants avec examen neurologique anormal à 2 ans

	Types d'atteinte neurologique	Comorbidités associées	Suivi en rééducation
Cas 1	Retard de langage	-	CAMPS
Cas 2	Retard du langage	APLV	-
Cas 3	Retard du langage	APLV	-
Cas 4	Retard du langage	CMD	CAMPS/ Orthophoniste
Cas 5	Retard moteur, spasticité des membres inférieurs, marche acquise à 29 mois d'âge corrigé	Asthme/ Retard pondéral	CAMPS/ Kinésithérapie
Cas 6	Retard moteur, marche acquise à 27 mois d'âge corrigé	Asthme/ Retard pondéral	Kinésithérapie
Cas 7	Retard du langage	-	-
Cas 8	Retard du langage	Strabisme et astigmatisme/ RVU grade III bilatérale et dysplasie rénale gauche	CAMPS/ Kinésithérapie/ Psychomotricien/ Orthophoniste
Cas 9	Asymétrie motrice, hémiparésie gauche	RGO, APLV et retard pondéral	CAMPS/ Kinésithérapie/ Psychomotricien
Cas 10	Retard de langage	Strabisme	CAMPS/ Orthophoniste
Cas 11	Retard moteur, marche acquise à 27 mois d'âge corrigé, retard du langage	Strabisme et hypermétropie droit/ Trouble de l'oralité et retard pondéral/ RVU modéré	CAMPS/ Kinésithérapie/ Psychomotricien/ Orthophoniste
Cas 12	Retard du langage, retard moteur, marche à 21 mois d'âge corrigé	-	-
Cas 13	Paralysie cérébrale, retard moteur, quadriplégie spastique, leucomalacies	Nystagmus et strabisme bilatéral	CAMPS/ Kinésithérapie/ Psychomotricien

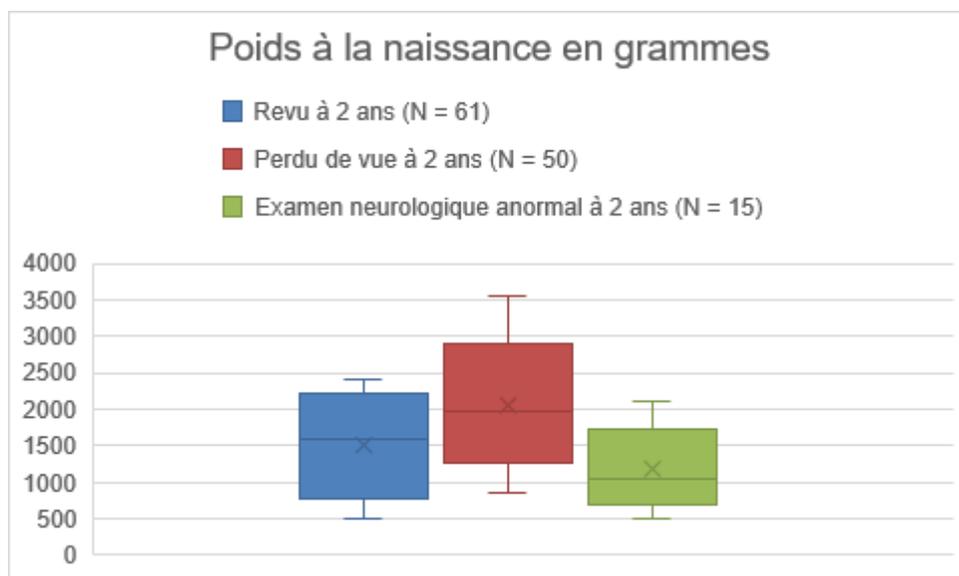
	bilatérales à l'IRMc, retard de langage		
Cas 14	Retard moteur, hypertonie des membres inférieurs, paralysie cérébrale, leucomalacies à l'IRMc, retard du langage	Strabisme et hypermétropie droit/ Surdité appareillée	CAMPS/ Kinésithérapie/ Psychomotricien/ Orthophoniste/ Orthoptiste
Cas 15	Retard moteur, paralysie cérébrale, leucomalacies à l'IRMc, quadriplégie spastique, retard du langage	-	CAMPS/ Kinésithérapie/ Psychomotricien

APLV : Allergie aux protéines de lait de vache ; CAMPS : Centre d'Action Médico-Social Précoce ; CMD : Cardiomyopathie dilatée ; IRMc : Imagerie par Résonance magnétique cérébrale post natale ; RGO : Reflux Gastro-Œsophagien ; RVU : Reflux Vésico-Urétéral

Tableau 5 : Devenir neurologique, comorbidités associées et suivi en rééducation des enfants avec examen neurologique anormal à 2 ans



Graphique 2 : Age gestationnel à la naissance des populations revues, perdues de vue et avec anomalies neurologiques à 2 ans.



Graphique 3 : Poids à la naissance des populations revues, perdues de vue et avec anomalies neurologiques à 2 ans.

5 Population revue à 5 ans et 8 ans

Le tableau 6 décrit les caractéristiques obstétricales et néonatales des enfants revus en consultation à 5 ans et 8 ans.

5.1 Description de la population revue à 5 ans

21 enfants étaient vus en consultation de suivi à l'âge de 5 ans sur les 81 enfants ayant atteint cet âge (26 %).

12 enfants (57 %) avaient un examen neurologique normal et 6 (28.5 %) avaient un examen neurologique anormal. 3 enfants (14 %) avaient une paralysie cérébrale. 1 avait un tonus musculaire anormal, aucun n'avait de trouble ataxique, 7 avaient un retard d'apparition du langage. 2 avaient une mauvaise sociabilisation (évalué par l'interaction avec les enfants de son âge).

Concernant le suivi médical : 7 enfants bénéficiaient d'un examen ophtalmologique. 3 avaient un examen ophtalmologique anormal : 2 avaient un strabisme, aucun ne présentait de myopie, 2 avaient un astigmatisme, 1 avait un hypermétropisme, 1 présentait une amblyopie et aucun ne présentait de cécité. 3 enfants bénéficiaient d'un test audiolinguistique. 1 avait un test audiolinguistique anormal et aucun n'avait d'appareillage auditif.

4 enfants avaient un suivi cardiologique : 2 étaient suivis pour une sténose de l'artère pulmonaire (l'un était dilaté par cathétérisme d'évolution favorable et l'autre présentait de multiples sténoses distales opérées puis compliquées d'HTAP traitée médicalement initialement puis arrêté), 1 était suivi pour un retour veineux pulmonaire anormal partiel associé à une CIA diagnostiquée à l'âge de 5 ans. 1 enfant était vu à l'âge de 4 ans pour une dyspnée d'effort sans cause retrouvée.

4 enfants bénéficiaient d'une consultation néphrologique : 3 présentaient une malformation des voies urinaires et aucun n'avait d'insuffisance rénale.

5 enfants étaient suivis en pneumologie pour un asthme.

Aucun enfant n'avait de suivi en gastro-entérologie.

8 enfants bénéficiaient d'un suivi paramédical : 2 étaient pris en charge en kinésithérapie, 5 en psychomotricité, 7 en orthophonie, 1 était suivi par un psychologue, aucun n'était suivi par un orthoptiste, 3 étaient suivis en CAMPS, 1 au CMP et aucun au CMPP.

15 enfants (83.3 %) avaient une scolarité ordinaire sans soutien, 1 enfant (4 %) avait une scolarité ordinaire avec soutien et 2 enfants (9%) étaient dans une école spécialisée.

5.2 Description de la population revue à 8 ans

6 enfants étaient vus en consultation de suivi à l'âge de 8 ans sur les 57 enfants ayant atteint cet âge (10.5 %).

3 enfants avaient un examen neurologique anormal. 1 enfant avait une paralysie cérébrale. 3 enfants avaient un retard d'apparition du langage. 2 avaient des troubles du comportement.

Concernant le suivi médical : 2 enfants ont bénéficié d'un examen ophtalmologique. 2 avaient un examen ophtalmologique anormal : 1 avait un strabisme, aucun ne présentait de myopie, aucun n'avait d'astigmatisme, 2 avaient un hypermétropisme, 1 enfant présentait une amblyopie et aucun ne présentait de cécité. Aucun enfant n'avait d'appareillage auditif.

1 enfant était suivi pour une sténose de l'artère pulmonaire dilatée par cathétérisme d'évolution favorable.

3 enfants ont bénéficié d'une consultation néphrologique : 2 présentaient une malformation des voies urinaires et aucun n'avait d'insuffisance rénale.

4 enfants étaient suivis en pneumologie pour un asthme.

Aucun enfant n'avait de suivi en gastro-entérologie.

3 enfants bénéficiaient d'un suivi en rééducation : 1 enfant était pris en charge en kinésithérapie, 3 en psychomotricité, 3 en orthophonie, 2 enfants étaient suivis par un psychologue, 2 avaient un suivi orthoptiste, 1 était suivi en CAMPS, 1 au CMP et aucun au CMPP.

1 enfant avait une scolarité ordinaire sans soutien, 2 enfants avaient une scolarité ordinaire avec soutien et 1 enfant était dans une école spécialisée.

Caractéristiques	Population revue à 5 ans N = 21	Population revue à 8 ans N = 6
AG à la naissance en SA	29 (26 ; 36)	30 (28 ; 34)
Poids à la naissance en grammes	1600 (500 ; 2400)	1445 (680 ; 2100)
Naissance unique	9	4
gémellaire	6	1
triple	0	0
Sexe		
Féminin	8 (38.1 %)	1 (16.7 %)
Masculin	13 (61.9 %)	5 (83.3 %)
ETF anormale	13 (61.9 %)	2 (33.3 %)
HSE	1	0
HEPV	7	2
HIV I	1	0
HIV II	5	0
HIV III	2	0
HIV IV	1	0
Leucomalacies	2	0
Dilatation ventriculaire	2	0
Kystes péri-ventriculaires	2	1
Complications digestives	3 (14.3 %)	1 (16.7 %)
ECUN	1	0
Perforation digestive	2	1
Atrésie du grêle	0	0
Hypotension artérielle traitée par amines	2 (9.5 %)	0
Cardiopathie	2 (9.5 %)	1 (16.6 %)
Evolution vers la DBP	5 (23.8 %)	0
Fond d'œil anormal	2 (9.5 %)	0

AG : âge gestationnel, DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire ; ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante ; ETF : Echographie trans-frontanellaire ; HEPV : Hyperéchogénéicité péri-ventriculaire ; HIV : Hémorragie intra-ventriculaire ; HSE : Hémorragie sous épendymaire ; PEA : Potentiels évoqués auditifs ; SA : Semaines d'aménorrhées

Tableau 6 : Données néonatales des populations revues à 5 ans et 8 ans.

Discussion

1 Principaux résultats et comparaisons aux données de la littérature

Dans notre étude, nous avons 61.1 % de naissances vivantes et 10.3 % de mortalité post-natale. L'âge gestationnel médian à l'accouchement était de 33 (25 ; 39) SA avec un poids de naissance médian de 1812 (500 ; 3550) grammes.

L'amélioration du taux de survie depuis plusieurs années, d'environ 30 % dans les années 1990 à plus de 60 % depuis les années 2010, pourrait être expliqué par une généralisation de la fœtoscopie coagulation laser en tant que traitement de référence associée à une amélioration des techniques, du matériel chirurgical, de l'expérience des opérateurs ainsi que du développement des centres de compétence et de référence dans la prise en charge des STT (24–26). Dans le cadre du plan national des maladies rares, l'hôpital Necker-Enfants malades est le centre de référence des STT depuis 2007 et plusieurs centres de compétence en région ont été créés dont le CHU de Lille depuis 2009.

40.4 % des mères ont bénéficié d'une IRM cérébrale anténatale réalisée à un âge médian de 30 (26 ; 34) SA, des anomalies cérébrales étaient retrouvées dans 23.8 % des cas (N = 10). Dans la littérature, nous notons une incidence plus faible comparée à notre étude mais les taux sont hétérogènes en fonction des définitions des anomalies cérébrales, du moment et de la fréquence de la réalisation de l'IRM. Une revue de la littérature publiée en 2022 (24) montre une incidence globale des anomalies cérébrales fœtales à 2.2 % sans différence entre le statut donneur ou receveur, le plus souvent de type ischémique (30 %). Une large cohorte rétrospective par *Stirneman et al* en 2016 retrouve un taux d'anomalies cérébrales à 2.1 % (25). *Spruijt et al* en 2012 en décrit 8.6 % mais avec des effectifs plus faibles (27). Notre taux d'incidence plus élevé pourrait être expliqué par le faible effectif de mères ayant bénéficié d'une IRM cérébrale en anténatal.

55% des enfants ont été revus à l'âge de 2 ans. 25 % avaient un examen neurologique anormal et 5 % (N = 3) avaient une paralysie cérébrale.

L'incidence des troubles du neurodéveloppement à l'âge de 2 ans dans la littérature est hétérogène, elle varie entre 3 et 18 % et l'incidence des paralysies cérébrales varie

entre 2 et 18 % selon les études (7,16–20). Cette hétérogénéité dans les résultats pourrait être due à l'utilisation d'échelles d'évaluation neurologique différentes, à la subjectivité de l'évaluation du développement neurologique ou à des effectifs faibles dans certaines études.

Une revue systématique de la littérature comportant 26 articles publiés entre 1999 et 2021 et incluant près de 2500 patients rapporte un taux d'anomalie du neurodéveloppement entre 4 et 18% (9% en moyenne) et entre 2 et 18% de paralysie cérébrale (5% en moyenne) (20).

Une autre revue systématique de la littérature incluant 9 articles publiés entre 2009 et 2020 (18) décrit une incidence totale des troubles du neurodéveloppement entre 9 et 18 % avec une association significative entre troubles du neurodéveloppement et traitement par laser réalisé à un âge gestationnel avancé, un âge gestationnel à la naissance faible et un poids de naissance faible.

Nous retrouvons un taux plus élevé de troubles du neurodéveloppement à l'âge de 2 ans dans notre étude en comparaison aux données de la littérature mais la population revue à 2 ans est différente de la population perdue de vue de manière significative, avec un âge gestationnel et un poids de naissance plus faibles. La population revue à 2 ans est potentiellement plus vulnérable et est donc plus à risque de troubles du neurodéveloppement que la population perdue de vue. Nous sommes potentiellement en présence d'un biais de sélection à l'origine de ces résultats discordants avec la littérature.

Par ailleurs, le taux de paralysie cérébrale dans notre étude est comparable aux données de la littérature.

Peu de facteurs prédictifs sont décrits dans la littérature et les données sont discordantes. Les facteurs décrits sont un laser réalisé à un âge gestationnel avancé, un âge gestationnel à la naissance faible, un poids de naissance faible et un stade de *Quintero* élevé au diagnostic (7,13–15). Nous n'avons pas pu étudier ces facteurs dans notre étude à cause du faible effectif disponible.

A âge gestationnel de naissance équivalent (32-34 SA), l'incidence des anomalies neurologiques chez les enfants prématurés sans STT sont plus faibles que chez les enfants avec un STT. La cohorte EPIPAGE 2 décrit à 2 ans d'âge corrigé

(28), 6.9 % de paralysie cérébrale chez les enfants prématurés nés entre 24 et 26 SA, 4.3 % chez les prématurés nés entre 27 et 31 SA et 1 % chez les prématurés nés entre 32 et 34 SA. La cohorte EPIPAGE 2 décrit à 5 ans d'âge corrigé (29), 12.4 % de paralysie cérébrale chez les enfants prématurés nés entre 24 et 26 SA, 5.9 % chez les prématurés nés entre 27 et 31 SA et 2.4 % chez les prématurés nés entre 32 et 34 SA. Les enfants issus de grossesses compliquées d'un STT seraient plus vulnérables que les prématurés sans STT, ils doivent donc bénéficier d'un suivi et d'une vigilance encore plus accrus.

Chimenea et al en 2023 comparent le neurodéveloppement à 2 ans entre les enfants issus de grossesses gémellaires compliquées d'un STT (cas) et les grossesses monochoriales biamniotiques non compliquées (témoins) et ne retrouvent pas de différence significative entre les 2 groupes (9.52 % vs 7.46 % avec $p = 0.67$) (30). Cependant les effectifs de cette étude sont faibles, 176 enfants dont 42 dans le groupe STT et 134 dans le groupe grossesses non compliquées. Les enfants issus de grossesse monochoriale qu'elle soit compliquée ou non, devraient bénéficier d'un suivi rapproché car ils sont plus à risque de troubles du neurodéveloppement que la population générale. Mais d'autres études avec des effectifs plus importants sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

Nous n'avons pas mis en évidence de troubles du comportement à 2 ans dans notre étude. Une étude réalisée par *Brandsma et al* en 2020 (31) ne montre pas de différence significative entre l'incidence des troubles du comportement à 2 ans chez les enfants traités par photocoagulation laser pour un STT par rapport la population générale. Mais les troubles du neurodéveloppement sévères sont plus fréquemment retrouvés chez les enfants présentant des troubles du comportement alors qu'il y a moins de troubles du comportement en cas de niveau d'éducation maternel élevé. Un suivi à plus long terme est nécessaire pour détecter l'apparition des troubles du comportement ou des apprentissages, pouvant apparaître plus tard dans le développement de l'enfant, lors de la période scolaire notamment.

26 % des enfants ont été revus à l'âge de 5 ans, 28.5 % avaient un examen neurologique anormal et 14 % (N = 3) avaient une paralysie cérébrale. 10.5 % (N = 6) des enfants ont été revus à l'âge de 8 ans. Le suivi de notre cohorte doit être poursuivi

afin d'évaluer le développement neurologique à plus long terme sur un plus grand effectif.

La majorité des études évalue le devenir des enfants à 2 ans, peu de données sont disponibles sur le devenir à plus long terme. Dans une étude menée en Allemagne et publiée en 2012, les auteurs ont évalué le neurodéveloppement à l'âge de 6 ans (N = 190) et ont comparé les résultats avec l'évaluation réalisée à l'âge de 2 ans (N = 254). Les auteurs décrivent 79.5 % d'examen neurologique normal, 11.6 % troubles mineurs du neurodéveloppement et 8.9 % de troubles majeurs du neurodéveloppement (paralysie cérébrale) à 6 ans. Il n'y avait pas de différence significative en comparaison aux résultats trouvés à l'évaluation réalisée à 2 ans (32). Une étude récente de *Guzys et al*/publiée en 2023 évalue le devenir neurologique de 90 enfants avec un âge moyen à 7.5 ans (allant de 2.5 ans à 10 ans et plus) et décrit 31 % d'anomalies du neurodéveloppement les plus fréquents étant les troubles du langage, l'hyperactivité et les troubles de la motricité fine (26). D'autres études sont nécessaires pour évaluer le devenir à long terme.

Concernant les complications rénales, 3 enfants présentaient des malformations des voies urinaires à type de reflux vésico-urétéral. Aucun lien n'a été retrouvé dans la littérature.

Nous savons que la mauvaise perfusion rénale durant la période fœtale chez le donneur est à l'origine d'une dysgénésie tubulaire rénale aboutissant à une insuffisance rénale aiguë néonatale, le plus souvent transitoire. *Verbeek et al* en 2017 (33) ont montré que l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë néonatale chez les jumeaux traités par laser était significativement moins importante que chez ceux traités par amniodrainage ou surveillance simple.

Aucun enfant n'a développé d'insuffisance rénale chronique lors des consultations de suivi dans notre étude. Une étude de *Melhem et al* publiée en 2018 (22) a montré le devenir néphrologique à long terme des enfants issus de grossesse gémellaire compliquée d'un STT. Sur 26 enfants inclus, 8 ont développés une insuffisance rénale chronique dont la moitié avait bénéficié d'une dialyse en période néonatale. Ces enfants avaient significativement plus d'insuffisance rénale aiguë néonatale et avaient le plus souvent le statut de donneur. Aucun lien avec l'âge gestationnel à la naissance, le sexe et les comorbidités associées n'a été retrouvé. Cependant, les effectifs de cette étude sont faibles et d'autres études sont nécessaires. Une vigilance particulière doit

être portée au suivi néphrologique chez ces patients notamment en cas d'insuffisance rénale néonatale.

Dans notre étude 8.1 % des enfants présentaient une cardiopathie à la naissance (CIV, CIA, CMD, sténose de l'artère pulmonaire ou HTA). Une étude de *Herberg et al* (21) montrait qu'avant traitement par laser 54.9 % des jumeaux receveurs présentaient des signes de dysfonction cardiaque contre 12.4 % d'anomalies cardiaques à la naissance. Malgré un taux élevé en anténatal, le traitement par laser permet dans une majorité des cas de normaliser la fonction cardiaque grâce aux capacités de remodelage du tissu myocardique. Le taux de sténose de l'artère pulmonaire et de CIA était significativement plus important que dans la population générale. Les sténoses de l'artère pulmonaire étaient retrouvées uniquement chez les receveurs dû à des flux sanguin anormaux : la surcharge sanguine due à l'hypervolémie entraîne une hypertrophie musculaire créant un obstacle sur la voie d'éjection et une diminution du flux antérograde dans l'artère pulmonaire diminuant sa croissance (9).

Dans notre étude, 7.2 % des enfants avaient une rétinopathie du prématuré (ROP).

Une étude publiée en 2014 sur un faible effectif (34) a montré que les enfants issus d'une grossesse compliquée d'un STT ont plus de risques de développer une ROP par comparaison aux enfants sans STT. *El Emrani et al* en 2023 (35) ont mis en évidence pour la première fois, dans une étude rétrospective avec 294 enfants inclus, que les donneurs sont plus à risque de développer une ROP que les receveurs. En effet les donneurs sont plus à risque d'anémie chronique entraînant une dysrégulation des facteurs pro-angiogéniques et donc le développement d'une ROP. Le statut de donneur, un âge gestationnel faible à la naissance et la durée de la ventilation mécanique sont indépendamment associés au développement d'une ROP.

2 Forces et limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites et biais. Tout d'abord, nous ne disposons pas de mot clé pour inclure les patientes dans la base de données informatique. Nous nous sommes basés sur un registre interne au CHU de Lille et certaines patientes peuvent ne pas apparaître sur ce registre, entraînant un biais de sélection.

De plus, il s'agit d'une étude rétrospective avec près de la moitié de patients perdus de vue à 2 ans à l'origine d'un biais de sélection. Les populations revues et perdues de vue à 2 ans ne sont pas comparables. On peut émettre l'hypothèse que la population revue à 2 ans est plus vulnérable que la population perdue de vue à 2 ans, et donc que nous surestimons le nombre d'examens neurologiques anormaux avec ce biais. Si nous prenons l'ensemble de la population (revue et perdue de vue), le taux d'examen neurologique anormal pourrait être inférieur aux résultats que nous avons trouvés et plus en accord avec les données de la littérature.

Il existe également un biais de classement car nous ne disposons pas d'outil standardisé pour l'évaluation de l'examen neurologique lors des consultations de suivi. L'investigateur choisissait librement à la lecture des courriers de suivi les résultats de l'examen neurologique, normal ou non. Cependant les courriers étaient le plus souvent détaillés du point de vue du développement.

Notre étude présente des points forts. Toutes les données ont été recueillies sur une base informatisée (EnnovClinical) avec peu de données manquantes et sont donc réutilisables pour de futures études ainsi que pour la poursuite du suivi de ces enfants.

De plus, il s'agit d'une étude multicentrique incluant tous les centres de niveau III de la région permettant de suivre le devenir de ces enfants malgré des transferts post-natals pour rapprochements familiaux par exemple, évitant ainsi certains perdus de vue.

Cette étude fait suite à la thèse menée par le Docteur Emilie DAUCHY (36) qui étudiait le suivi à 2 ans des enfants prématurés issus de grossesse monochoriale biamniotique compliquée d'un STT traité par photocoagulation laser entre 2012 et 2016. Notre travail permet d'avoir un effectif plus important et d'avoir plus de recul sur le suivi de ces patients en l'étendant jusque 5 ans voir 8 ans mais les effectifs pour ces tranches d'âges restent faibles pour l'instant. Par rapport à ce premier travail, nous avons un taux de mortalité post natal plus important (10.3 % contre 5.3 %). Nos

résultats étaient proches concernant les troubles du neurodéveloppement à 2 ans (25 % contre 28.9 %) et le taux de paralysie cérébrale à 2 ans (5%, N = 3 contre 2.2 %, N = 1).

3 Perspectives

Le nombre d'enfants perdus de vue à 2 ans reste élevé. Il est important de rappeler la nécessité d'un suivi multidisciplinaire rapproché à long terme et ce quel que soit le terme de naissance. Le suivi est à poursuivre jusqu'à la période scolaire dans le but de dépister et de prendre en charge le plus tôt possible d'éventuels troubles du comportement ou des apprentissages non détectés dans la période préscolaire. Le suivi néphrologique est également important et à mettre en place tôt dans la prise en charge notamment en cas d'insuffisance rénale aigüe néonatale.

Les enfants nés prématurés avec un STT sont plus vulnérables que les enfants nés prématurés sans STT du fait de la physiopathologie particulière de cette maladie et nécessitent donc un suivi multidisciplinaire à long terme de façon rapproché. La prise en charge en rééducation est également un point fondamental dans leur prise en charge globale et doit être initiée le plus précocement possible. L'évaluation du neurodéveloppement est très importante dans les premières années et des actions précoces doivent pouvoir être mises en place. Devant cette vulnérabilité plus importante, il serait intéressant de suivre ces enfants jusqu'à l'âge adulte pour évaluer leur devenir global et notamment cardio-vasculaire, rénal et métabolique.

Devant des données hétérogènes dans la littérature en ce qui concerne le devenir neurologique à long terme, il serait pertinent au cours de chaque consultation de suivi, d'utiliser des tests standardisés. Le plus couramment utilisé est le score ASQ (Ages and Stages Questionnaires) qui permet d'évaluer les compétences de l'enfant dans différents domaines de son développement. Le questionnaire est rempli par les parents et évalue les capacités concernant la communication, la motricité globale, la motricité fine, la résolution de problèmes, les aptitudes individuelles et sociales ainsi que les inquiétudes parentales et d'éventuels troubles observés à la maison. Il existe différents questionnaires en fonction de l'âge, de 2 à 60 mois, accessibles en ligne et en version française. (37,38)

Il serait également intéressant de réaliser des bilans psychométriques dans le suivi de ces enfants afin d'évaluer leur développement cognitif : le WISC-V (Echelle d'intelligence de Weschler pour enfants version 5) est utilisé pour les enfants de 6 à 17 ans, et le WPPSI-IV de 2 à 6 ans. Ils sont réalisés par un(e) psychologue et l'analyse des différentes épreuves de ces tests permet d'évaluer le degré d'intensité des difficultés, d'orienter vers des évaluations complémentaires (bilan orthophonique, psychomoteur, ORL, ...) ou de justifier d'aides et d'aménagements spécifiques, par exemple auprès de la MDPH (maison départementale des personnes handicapées) et ainsi de mettre en place des aides scolaires comme un projet personnalisé de scolarisation ou un AESH (accompagnant des élèves en situation de handicap).

Il pourrait être intéressant de développer des supports d'informations à destination des parents afin de leur expliquer le parcours de soins et le suivi multidisciplinaire au long court de leurs enfants.

Enfin, il serait également pertinent de compléter de façon régulière la base de données tant sur le versant obstétrical que pédiatrique pour permettre un suivi prolongé de ces enfants. Ceci permettrait de bénéficier d'un effectif de patients plus importants dans le but de trouver d'éventuels facteurs de risque ou prédictifs de troubles du neurodéveloppement, afin de cibler les enfants les plus à risque, d'optimiser leur suivi et prise en charge globale et de mieux informer les parents.

Conclusion

Le syndrome transfuseur-transfusé est une pathologie rare mais grave pouvant compliquer les grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques. Les taux de morbidité néonatale et de séquelles neurologiques à long terme restent élevés malgré une amélioration de la survie anténatale et post-natale avec l'évolution et le perfectionnement du traitement par photocoagulation laser.

A 2 ans d'âge corrigé, l'incidence des troubles du neurodéveloppement est de 25 % et l'incidence de paralysie cérébrale est de 5 % dans notre étude. Les enfants issus de grossesses compliquées d'un STT naissent le plus souvent prématurés et sont encore plus vulnérables que les enfants prématurés sans STT. Ils doivent donc bénéficier d'un suivi multidisciplinaire rapproché à long terme, jusqu'à l'âge scolaire voir au-delà afin de détecter et prendre en charge le plus précocement possible l'apparition d'éventuels troubles du neurodéveloppement, du comportement ou des apprentissages ou d'autres complications d'organes notamment rénale.

L'évaluation du neurodéveloppement devrait être standardisée lors des consultations de suivi afin d'être plus reproductible et comparable entre les études.

Enfin, des études avec des effectifs plus importants sont nécessaires pour définir des facteurs prédictifs de troubles neurologiques et cibler les enfants les plus à risque ainsi que pour évaluer le neurodéveloppement et le devenir à plus long terme de ces enfants. La prise en charge rééducative précoce doit ainsi pouvoir être proposée à ces enfants vulnérables. De plus, évaluer leur devenir à l'âge adulte serait également intéressant pour détecter le développement de maladies cardio-vasculaires, rénales ou métaboliques qui pourraient apparaître plus tôt que dans la population générale du fait de la physiopathologie initiale du STT.

Références

1. Pison G, Monden C, Smits J. Twinning Rates in Developed Countries: Trends and Explanations. *Popul Dev Rev.* 2015;41(4):629-49.
2. Torres C, Caporali A, Pison G. The Human Multiple Births Database (HMBD): An international database on twin and other multiple births. *Demogr Res.* 1 févr 2023;48:89-106.
3. Miller JL. Twin to twin transfusion syndrome. *Transl Pediatr.* mai 2021;10(5):1518-29.
4. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* févr 2016;47(2):247-63.
5. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 6 sept 2016;354:i4353.
6. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* déc 1999;19(8 Pt 1):550-5.
7. Spruijt MS, Lopriore E, J Steggerda S, Slaghekke F, Van Klink JMM. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond. *Expert Rev Hematol.* mars 2020;13(3):259-67.
8. Kajiwara K, Ozawa K, Wada S, Samura O. Molecular Mechanisms Underlying Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Cells.* 17 oct 2022;11(20):3268.
9. Rotar IC, Zaharie G, Staicu A, Preda A, Mureşan D. Fetal cardiovascular alterations in twin-to-twin transfusion syndrome. *Med Pharm Rep.* janv 2020;93(1):5-11.
10. Petit É. Analyse observationnelle d'une cohorte unicentrique de syndromes transfuseurs transfusés suivie à 2 ans. 2020;
11. D'Antonio F, Herrera M, Oronzii L, Khalil A. Solomon technique vs selective fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis of maternal and perinatal outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2022;60(6):731-8.
12. Gheorghe CP, Boring N, Mann L, Donepudi R, Lopez SM, Chauhan SP, et al. Neonatal Outcomes and Maternal Characteristics in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Uncomplicated versus Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Survivors after Fetoscopic Laser Surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(2):165-70.

13. Bartin R, Colmant C, Bourgon N, Ville Y, Stirnemann J. Effect of gestational age at laser therapy on perinatal outcome in monochorionic diamniotic pregnancies affected by twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 2022;129(12):2028-37.
14. Di Mascio D, Khalil A, D'Amico A, Buca D, Benedetti Panici P, Flacco ME, et al. Outcome of twin-twin transfusion syndrome according to Quintero stage of disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2020;56(6):811-20.
15. Takano M, Nakata M, Ishii K, Wada S, Sumie M, Yamamoto R, et al. Outcomes of fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome between 26 and 27 weeks of gestation in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* nov 2021;47(11):3821-7.
16. van Klink JMM, Koopman HM, Rijken M, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* juin 2016;19(3):255-61.
17. Matsushima S, Ozawa K, Sugibayashi R, Ogawa K, Tsukamoto K, Miyazaki O, et al. Neurodevelopmental impairment at 3 years of age after fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2020;40(8):1013-9.
18. Hessami K, Nassr AA, Sananès N, Castillo J, Castillo HA, Sanz Cortes M, et al. Perinatal risk factors of neurodevelopmental impairment after fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* nov 2021;58(5):658-68.
19. Knijnenburg PJC, Lopriore E, Oepkes D, Vreeken N, Tan RRGB, Rijken M, et al. Neurodevelopmental Outcome After Fetoscopic Laser Surgery for Twin-twin Transfusion Syndrome: A Systematic Review of Follow-up Studies from the Last Decade. *Matern-Fetal Med.* juill 2020;2(3):154.
20. Knijnenburg PJC, Lopriore E, Slaghekke F, van Klink JMM. Long-term follow-up of complicated monochorionic twin pregnancies: Focus on neurodevelopment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* nov 2022;84:166-78.
21. Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart Br Card Soc.* janv 2006;92(1):95-100.
22. Melhem NZ, Ledermann S, Rees L. Chronic kidney disease following twin-to-twin transfusion syndrome-long-term outcomes. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* mai 2019;34(5):883-8.
23. Délégation interministérielle. Détecter les signes d'un développement inhabituel chez les enfants de moins de 7 ans. mars, 2020.
24. Sileo FG, Curado J, D'Antonio F, Benlioglu C, Khalil A. Incidence and outcome of prenatal brain abnormality in twin-to-twin transfusion syndrome: systematic

- review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* août 2022;60(2):176-84.
25. Stirnemann J, Chalouhi G, Essaoui M, Bahi-Buisson N, Sonigo P, Millischer AE, et al. Fetal brain imaging following laser surgery in twin-to-twin surgery. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* août 2018;125(9):1186-91.
 26. Guzys A, Reid SM, Bolch C, Reddihough DS, Teoh M, Palma-Dias R, et al. Developmental outcomes for survivors of placental laser photocoagulation for the management of twin-to-twin transfusion syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth.* 28 sept 2023;23(1):699.
 27. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, et al. Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol.* juill 2012;120(1):15-20.
 28. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, 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. *BMJ.* 16 août 2017;358:j3448.
 29. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 28 avr 2021;373:n741.
 30. Chimenea Á, García-Díaz L, Antiñolo G. Two Year Neurodevelopmental Outcome after Fetoscopic Laser Therapy for Twin-Twin Transfusion Syndrome: Comparison with Uncomplicated Monochorionic Diamniotic Twins. *Child Basel Switz.* 20 juill 2023;10(7):1250.
 31. Brandsma FL, Spruijt MS, Rijken M, Tan RRGB, Oepkes D, Lopriore E, et al. Behavioural outcome in twin-twin transfusion syndrome survivors treated with laser surgery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2020;105(3):304-9.
 32. Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, Maschke C, Hecher K, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. déc 2012;101(12):1200-5.
 33. Verbeek L, Joemmanbaks FA, Quak JME, Sukhai RN, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Renal function in neonates with twin-twin transfusion syndrome treated with or without fetoscopic laser surgery. *Eur J Pediatr.* 2017;176(9):1209-15.
 34. Gschließer A, Stifter E, Neumayer T, Moser E, Papp A, Dorner G, et al. Twin-twin transfusion syndrome as a possible risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* janv 2015;253(1):151-6.
 35. El Emrani S, Groene SG, Spekman JA, Slaghekke F, van der Meeren LE, Schalijs-Delfos NE, et al. Increased Risk of Retinopathy of Prematurity in Donors with Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: A Cohort Study. *Fetal Diagn Ther.* 2023;50(3):187-95.

36. 2019LILUM047.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2019/2019LILUM047.pdf
37. Ages and Stages [Internet]. [cité 20 déc 2023]. Home. Disponible sur: <https://agesandstages.com/>
38. Squires J, Bricker D. Ages & Stages Questionnaires® a parent completed child monitoring system. 2009;

AUTEUR : Nom : PONSART **Prénom :** Chloé
Date de Soutenance : 19/04/2024

Titre de la Thèse : Devenir à 2 ans des enfants issus d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique compliquée d'un syndrome transfuseur-transfusé traité par photocoagulation laser au CHU de Lille entre 2012 et 2021.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + Option : Pédiatrie + Néonatalogie

Mots-clés : syndrome transfuseur-transfusé, photocoagulation laser, devenir à long terme, neurodéveloppement

Résumé :

Introduction

Le syndrome transfuseur-transfusé (STT) complique environ 10 à 15 % des grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques. Le traitement de référence est la photocoagulation laser par fœtoscopie. La morbidité est importante dont la principale est neurologique. L'objectif principal de cette étude est de décrire la morbidité et la mortalité néonatale ainsi que le devenir à 2 ans des enfants issus d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique compliquée d'un STT traité par photocoagulation laser au CHU de Lille.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, multicentrique menée dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais entre janvier 2012 et août 2021. Nous avons recueilli les caractéristiques maternelles obstétricales, néonatales et le suivi à 2 ans.

Résultats

104 mères ont été traitées par photocoagulation laser pour un STT. 61.1 % des grossesses ont donné lieu à au moins une naissance vivante représentant 126 enfants. Le taux de mortalité post-natale était de 10.3 %. L'AG médian à la naissance était de 33 (25 ; 39) SA avec un poids de naissance médian de 1812 (500 ; 3550) grammes. 61 enfants (55 %) étaient revus en consultation à l'âge de 2 ans. 25 % (N = 15) avaient un examen neurologique anormal et 5 % (N = 3) avaient une paralysie cérébrale à 2 ans. L'âge gestationnel et le poids de naissance étaient significativement plus faibles et le taux de morbidité néonatale significativement plus élevé chez les enfants revus à 2 ans comparé aux enfants perdus de vue ($p < 0.05$). Les enfants avec examen neurologique anormal à 2 ans étaient majoritairement des garçons (66.7 %) avec un âge gestationnel de naissance médian et un poids de naissance médian plus faibles que dans la population sortie vivante d'hospitalisation : 28 (26 ; 34) SA et 1040 (500 ; 2100) grammes.

Conclusion

Les taux de morbidité neurologique restent élevés malgré une amélioration de la survie avec le traitement par photocoagulation laser, nécessitant un suivi multidisciplinaire rapproché à long terme de ces enfants.

Composition du Jury :

Présidente : Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs : Madame le Docteur Angéline DUBOIS, Madame le Docteur Florence FLAMEIN (directrice de thèse), Madame le Docteur Constance HERBEAU, Monsieur le Professeur Laurent STORME

