



HAL
open science

Geste d'arrêt de vie foétale : techniques pour les interruptions médicales de grossesse des deuxième et troisième trimestres

L. Guilbaud, P. Maurice, F. Dhombres, É. Maisonneuve, A. Rigouzzo, A.-M. Darras, J.-M. Jouannic

► To cite this version:

L. Guilbaud, P. Maurice, F. Dhombres, É. Maisonneuve, A. Rigouzzo, et al.. Geste d'arrêt de vie foétale : techniques pour les interruptions médicales de grossesse des deuxième et troisième trimestres. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2020, 48, pp.687 - 692. 10.1016/j.gofs.2020.02.009 . hal-03492209

HAL Id: hal-03492209

<https://hal.science/hal-03492209>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie
Mise au point

Geste d'arrêt de vie fœtale : techniques des interruptions médicales de grossesse des deuxième et troisième trimestres

Feticide procedures in second and third trimesters terminations of pregnancy

Titre court : *Techniques de fœticide*

Lucie Guilbaud¹, Paul Maurice¹, Ferdinand Dhombres^{1,2}, Émeline Maisonneuve¹, Agnès Rigouzzo³, Anne-Marie Darras¹, Jean-Marie Jouannic^{1,2}

¹ Service de Médecine Fœtale, Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal de l'Est Parisien, DMU ORIGYNE Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, 26 avenue du Docteur Netter, F-75012 Paris, France

² Médecine Sorbonne Université, 15-21 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France

³ Service d'Anesthésie, Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, 26 avenue du Docteur Netter, F-75012 Paris, France

ORCID IDs

Lucie Guilbaud : 0000-0003-4695-9519

Ferdinand Dhombres : 0000-0003-3246-8727

Emeline Maisonneuve : 0000-0001-5765-4468

Jean-Marie Jouannic : 0000-0002-7890-3790

Auteur correspondant : Lucie Guilbaud

Adresse : Service de Médecine Fœtale, Hôpital Armand Trousseau
26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris

Email : lucie.guilbaud@gmail.com

Téléphone : +1 (267) 836-6402

Geste d'arrêt de vie fœtale : techniques pour les interruptions médicales de grossesse des deuxième et troisième trimestres

Résumé

La réalisation d'un geste d'arrêt de vie fœtale (GAF) dans le cadre d'une interruption médicale de la grossesse (IMG) est nécessaire afin d'éviter une naissance vivante d'une part, et de prévenir toute douleur fœtale, d'autre part. Étant donné la minorité de pays dans lesquels l'IMG est autorisée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, les techniques de GAF ont très peu été étudiées. Cette revue de la littérature avait pour objectif de déterminer la technique de GAF la plus appropriée en s'appuyant sur les données publiées des trente dernières années. Au vu de la littérature, la technique de GAF alliant au mieux efficacité, sécurité et considérations éthiques est celle d'un abord cordonal écho-guidé avec injection première d'un analgésique, puis injection létale de lidocaïne. Étant donné les connaissances actuelles concernant le risque de douleur fœtale et de survie des grands prématurés, il semble qu'un GAF doit être proposé dès 20-22 semaines d'aménorrhée.

Abstract

Performing a feticide as part of termination of late pregnancy is recommended in many countries. Feticide avoids a live birth of a severely affected premature newborn and prevents fetal pain. There are limited data on feticide procedures since only a few countries in the world authorize late termination of pregnancy. The objective of this review was to assess the most appropriate feticide procedure based on published data during the last thirty years. Administration of an initial fetal analgesia followed by a lethal lidocaine injection through the umbilical cord, under ultrasound guidance, appears to be the most effective, safe and ethical way to perform feticide. According to the current knowledge regarding the risk of fetal pain and survival of extremely preterm infants, a feticide should be discussed as early as 20-22 weeks of gestation.

Mots clés: *Fœticide, interruption médicale de grossesse, xylocaïne, chlorure de potassium, analgésie fœtale*

Keywords: *Feticide, late termination of pregnancy, lidocaine, potassium chloride, fetal analgesia*

1. Introduction

En France, l'article L2213-1 du code de la santé publique stipule qu'une interruption médicale de la grossesse (IMG) peut être pratiquée, à tout moment de la grossesse, si deux médecins membres d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) attestent, soit que « la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme », soit qu'il « existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ».

Ceci implique la possibilité d'interrompre une grossesse au-delà du terme de viabilité fœtale. Bien qu'aucune disposition légale n'impose la réalisation d'un geste d'arrêt de vie fœtale (GAF) dans le cadre des IMG de deuxième partie de gestation, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) a recommandé en 2008 la réalisation d'un GAF à partir de 22-24 semaines d'aménorrhée (SA) afin de prévenir toute douleur fœtale et d'éviter la naissance d'un enfant grand prématuré vivant et présentant une "affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic" [1,2]. Ainsi, chaque année en France, 1800 à 2000 fœticides sont réalisés au sein des CPDPN, avec des chiffres relativement stables depuis une dizaine d'années [3].

Afin d'être considérée comme efficace, une technique de GAF doit permettre une asystolie fœtale rapide, par le biais d'un geste techniquement simple et reproductible, tout en assurant une sécurité totale à la mère et en permettant une analyse histologique de qualité des tissus fœtaux.

Compte tenu des législations limitant le terme de réalisation des IMG dans de nombreux pays, rares sont les équipes ayant étudié les techniques de GAF aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Nous proposons ici une revue de la littérature afin de déterminer quels sont la voie d'abord, le produit et la dose les plus adaptés aux GAF tardifs dans le cadre des IMG.

2. Méthodes

Nous avons effectué une recherche électronique utilisant la base de données PubMed/MEDLINE, en utilisant les mots clés suivants : « feticide », « fetocide »,

« termination of pregnancy », « abortion », « potassium chloride », « lidocaine », « digoxin ». Ont été inclus tous les articles rapportant les techniques de GAF utilisées pour des IMG à un âge gestationnel d'au moins 18 semaines d'aménorrhée (SA), pour les grossesses singletons. Un article rapportant un cas de fœticide à 36 SA par création d'une tamponnade au sérum physiologique a été exclu de l'analyse [4]. Tous les autres articles ont été analysés dans leur intégralité.

3. Résultats

Au total, dix articles correspondaient aux critères de notre recherche. Les différentes techniques employées ainsi que les taux de succès en fonction des âges gestationnels sont résumés dans le tableau 1.

La première étude paraît en 1992 [5]. L'objectif des auteurs était de montrer l'efficacité d'une injection intra-cardiaque de chlorure de potassium (KCl) pour l'obtention d'une asystolie fœtale entre 19 et 24 SA. Les IMG étaient réalisées sous contrôle échographique et utilisaient 3 à 5 mL d'une solution de KCl à 15%. L'injection intra-cardiaque de KCl était toujours associée à une injection intra-amniotique d'urée, diluée dans de l'eau stérile (90 à 120g d'urée pour 200mL d'eau), technique utilisée seule auparavant dans ce centre pour induire les asystolies en cas d'IMG. Parmi les 21 cas, 20 ont présenté une asystolie immédiate. Aucune complication maternelle et aucun cas de naissance vivante n'ont été rapportés.

En 1994, Gill *et al.* ont étudié la réalisation de GAF par injection intra-cordone de KCl 15% chez 60 patientes, entre 18 et 32 SA [6]. Après ponction écho-guidée de la veine ombilicale du cordon, deux injections de 1,5mL de KCl 15% étaient réalisées, séparées d'un court temps de latence, afin d'éviter une reprise de l'activité cardiaque fœtale. Cette technique s'est montrée efficace pour 52/60 cas, avec utilisation d'un volume moyen de 3,2mL de KCl. Dans 7/60 cas, une injection intra-cardiaque a été réalisée car l'abord cordonal était impossible. Malgré un contrôle échographique systématique de l'asystolie réalisé 20 minutes après le GAF, les auteurs ont rapporté un cas de naissance vivante à 24 SA, après injection intra-cordone de 4mL de KCl, dans le cadre d'une IMG réalisée pour anamnios après rupture prématurée des membranes. Les auteurs ont par ailleurs mentionné que les examens

foetopathologiques du système nerveux central fœtal étaient ininterprétables du fait d'une lyse cellulaire, sans préciser le nombre de cas concernés.

En 2002, Bhide *et al.* ont comparé l'abord intra-cardiaque à l'abord intra-cordonal [7]. Il s'agissait d'une étude rétrospective dans laquelle l'abord intra-cardiaque était choisi préférentiellement, et un abord intra-cordonal était réalisé si l'indication de l'IMG était une cardiopathie ou s'il s'avérait techniquement plus simple (placenta antérieur et présentation fœtale défavorable, patiente obèse, hydramnios). Dans tous les cas, une injection de KCl à 15% était réalisée après injection de 2 mL d'une solution de diazepam à visée sédatrice, sous contrôle échographique. En cas d'injection intra-cardiaque, la solution de KCl était injectée par aliquots de 5 mL, tandis qu'elle l'était par aliquots de 1 à 2 mL, en cas d'injection intra-cordonale. Quarante-quatre patientes ont été incluses dans cette étude à un âge gestationnel médian de 22 SA⁺⁵. Le GAF a été réalisé par voie intra-cardiaque dans 73 cas, avec un volume médian de KCl utilisé de 10mL, et aucun cas d'échec d'asystolie ou de complication maternelle n'a été rapporté. Dans 21 cas, la voie cordonale a été choisie, avec un volume médian de KCl utilisé de 5 mL, significativement moindre par rapport à la voie intra-cardiaque. Les auteurs rapportent une naissance vivante parmi les 21 cas de foeticides réalisés par voie cordonale, ayant motivé un changement de protocole avec la réalisation systématique d'une échographie 20 minutes après le geste. Dans cet article, la qualité des examens foetopathologiques n'a pas été rapportée.

En 2002, Senat *et al.* ont étudié les effets secondaires maternels potentiels des GAF réalisés par injection intra-cordonale de KCl [8]. Leur technique consistait à réaliser une ponction cordonale écho-guidée, à l'insertion placentaire du cordon. Après injection de 5 µg de sufentanil pour obtenir une analgésie fœtale, le GAF était réalisé par injection de 10mL de KCl 20%. Une échographie de contrôle était réalisée à l'entrée en salle de travail. Les GAF étaient réalisés chez dix patientes entre 22 et 38 SA, en utilisant 10mL de KCl 20% dans tous les cas. Ceci a permis d'obtenir une asystolie fœtale en moins d'une minute après l'injection, dans tous les cas, et sans observer d'effet secondaire maternel particulier (absence d'anomalie électrocardiographique, absence d'élévation du taux de potassium sérique). La durée totale des procédures était en moyenne de 8 minutes.

En 2003, la même équipe a rapporté les résultats d'une étude incluant 50 patientes ayant eu une IMG entre 20 et 36 SA [9]. La technique de GAF utilisée dans cette étude consistait en une injection de sufentanil 5 µg puis de lidocaïne 1%, par voie intra-cordone. Le volume moyen de lidocaïne nécessaire à l'obtention d'une asystolie fœtale était de 15,3mL. Dans 46/50 cas, la procédure a permis une asystolie en deux minutes en moyenne. Pour trois cas, une injection intra-cardiaque de lidocaïne a dû être réalisée faute d'accessibilité de la veine ombilicale. Dans un cas d'IMG pour infection fœtale à CMV avec atteinte cérébrale à 36SA, l'injection intra-cordone de 30mL de lidocaïne 1%, suivie de l'injection de 10mL de KCl 20% n'ont pas suffi à l'obtention de l'asystolie et une injection complémentaire intra-cardiaque de 5mL de KCl 20% a été nécessaire. Aucune complication maternelle et aucune naissance vivante n'ont été rapportées. Il n'y a pas d'information quant à la qualité des examens fœtopathologiques.

Pasquini *et al.* ont rapporté les résultats concernant 239 GAF réalisés par injection intra-cardiaque de KCl au terme moyen de 22SA et 6 jours [10]. La procédure avait lieu sous contrôle échographique et consistait en une injection de 2 à 3 mL de KCl 15% dans le ventricule gauche. Des injections de 1 à 2 mL de KCl étaient renouvelées jusqu'à l'obtention d'une asystolie. Une échographie était systématiquement réalisée 30 minutes après le GAF. Avec un volume moyen de 4,7mL de KCl, une asystolie a été obtenue dans tous les cas, dans les 2 minutes suivant l'injection. Aucun cas de complication maternelle ni de naissance vivante n'a été rapporté. Il n'est pas fait mention de la qualité de l'examen fœtopathologique.

En 2012, Govender *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude menée chez 138 patientes pour lesquelles le GAF était réalisé par une injection intra-cardiaque de KCl 15%, sous contrôle échographique [11]. La solution de KCl était injectée par bolus de 2 mL toutes les 30 secondes, jusqu'à l'obtention d'une asystolie. Aucune analgésie fœtale n'était pratiquée avant l'injection létale. Une échographie était systématiquement réalisée 30 minutes après le geste. Cette technique s'est avérée efficace pour les 138 patientes, nécessitant des volumes de KCl plus importants pour les termes les plus avancés. Les volumes moyens nécessaires à l'obtention d'une asystolie étaient de 8 mL entre 24 et 25 SA, 10 mL entre 26 et 30 SA, et 13 mL après 30 SA. Les procédures duraient en moyenne 12 minutes. Aucun cas de complication

maternelle ni de naissance vivante n'était rapporté. Il n'est pas fait mention de la qualité des examens fœtopathologiques.

López-Cepero *et al.* ont rapporté les résultats de GAF réalisés par injection de lidocaïne par voies intra-cardiaque, intra-cordone, intra-thoracique et intra-abdominale [12]. Quarante-huit GAF ont été réalisés par injection intra-cardiaque d'un volume moyen de 8,8 mL de lidocaïne 1% sous contrôle échographique. Pour un cas, correspondant à une hernie de coupole diaphragmatique associée à une cardiopathie complexe dans le cadre d'une délétion 4p-, l'obtention de l'asystolie fœtale a nécessité un complément d'injection par voie cordonale (10 mL Lidocaïne 1%) en plus des 5 mL injectés en intra-cardiaque. Les auteurs n'ont pas expliqué pourquoi la voie cordonale a été préférée en seconde intention. Dans trois cas, une injection intra-thoracique a été réalisée en première intention, permettant une asystolie dans deux cas, et nécessitant une injection supplémentaire de lidocaïne en intra-cardiaque pour le dernier cas. Les auteurs rapportent également un cas d'injection de lidocaïne intra-abdominale à 19 SA ayant nécessité un complément d'injection en intra-cardiaque, et un cas d'injection intra-cordone à 25SA ayant nécessité un complément d'injection en intra-cardiaque. Aucune complication maternelle n'a été rapportée dans cette étude. Il n'est pas fait mention de la qualité des examens fœtopathologiques.

Rayssiguier *et al.* ont publié la première étude prospective comparant lidocaïne et KCl dans la réalisation des fœticides [13]. Après ponction de la veine ombilicale du cordon, une analgésie fœtale par sufentanil à la dose de 1,5 µg/kg de poids fœtal estimé était réalisée avant l'injection létale. Dans le groupe « lidocaïne », 10 mL de lidocaïne à 1% étaient injectés et dans le groupe « KCl », 10 mL de KCl à 10% étaient injectés. L'utilisation d'une injection intracardiaque complémentaire s'est avérée nécessaire dans 7 cas sur 17 du groupe lidocaïne. Les 19 fœticides par KCl ont pu être réalisés par injection intra-cordone seule. Il n'existait aucune différence significative entre les groupes concernant la durée moyenne d'obtention de l'asystolie (lidocaïne : 1,7 min – KCl : 2,3 min), le taux de complications maternelles sévères (aucune dans chacun des groupes), et la qualité des examens fœtopathologiques (degré de macération, de congestion et de lyse cellulaire comparable dans les deux groupes). Trois patientes dans chacun des groupes ont présenté un malaise vagal. Deux patientes du groupe KCl ont présenté des effets secondaires différents, décrits

comme un « goût métallique » pour l'une, et une sensation de paralysie généralisée pour l'autre, sans perte de conscience ou autre symptôme objectif.

Sharvit *et al.* ont publié en 2019 la première étude évaluant l'efficacité d'une injection intra-amniotique de digoxine pour la réalisation des GAF au cours d'IMG [14]. Jusqu'alors utilisée dans le cadre d'interruptions de grossesses chirurgicales avant 24 SA, aucune équipe ne s'était intéressée à l'efficacité de la digoxine après 24 SA et avant déclenchement du travail. Dans leur étude, 59 GAF ont été réalisés par injection de 2 mg de digoxine par voie intra-amniotique, à un âge gestationnel moyen de 24 SA⁺². Une asystolie fœtale a été observée chez 55/59 cas, 18 à 24 heures après l'injection. Un cas de spasme coronaire est rapporté à trois jours de l'injection intra-amniotique de digoxine. Cet épisode est contemporain d'une hémorragie per-opératoire lors de l'aspiration endo-utérine réalisée pour rétention placentaire à 27 SA, ne permettant pas de conclure quant au lien de causalité avec l'utilisation de la digoxine. Aucun autre potentiel effet secondaire lié à la digoxine n'a été rapporté dans cette étude et les taux plasmatiques moyens maternels de digoxine entre 6 et 20 heures après l'injection étaient tous inférieurs à 2ng/L.

En dehors des injections de digoxine, la durée d'obtention de l'asystolie après injection est quasiment toujours rapportée dans les articles, et de l'ordre de une à deux minutes (Table 2). La durée moyenne de la procédure n'est rapportée que dans trois études [8,10,11]. La durée moyenne la plus courte était de moins de 5 minutes, dans une équipe où une ponction intra-cardiaque était réalisée, soit par un senior en Médecine Fœtale, soit par un interne supervisé par un senior [10]. La durée moyenne la plus longue était de 12 minutes dans une équipe où le même geste était réalisé par un senior en Médecine Fœtale assisté d'un obstétricien, d'une sage-femme, d'une infirmière et d'un échographiste [11].

4. Discussion

4.1. Voie d'abord

La voie d'abord intra-cordale nous semble être la plus adaptée. Bien que le taux de succès concernant une obtention rapide de l'asystolie fœtale sans nécessité

d'injection complémentaire semble moindre comparé à celui obtenu par voie intra-cardiaque (88,2% versus 99,8%), les études sont hétérogènes, réalisées avec des drogues différentes et à des âges gestationnels différents. Par ailleurs, la balance bénéfices-risques est en faveur de cette voie d'abord, qui permet de s'affranchir de toute potentielle douleur fœtale liée à la ponction, puisque le cordon ombilical est dépourvu d'innervation. Même si une injection intra-cardiaque secondaire est nécessaire, cette dernière sera réalisée après l'injection d'un analgésique fœtal par voie cordonale. La réalisation régulière de la technique de ponction cordonale permet également aux équipes de Médecine Fœtale la pratique de ponctions de sang fœtal, dont les indications dans le cadre du diagnostic prénatal sont limitées, mais dont la maîtrise demeure indispensable, notamment pour la réalisation de transfusions fœtales.

La voie intra-amniotique est également intéressante. Indolore pour le fœtus, elle présente l'avantage de pouvoir être pratiquée par un plus grand nombre de praticiens que les ponctions cordonale et intra-cardiaque. Cependant, cette voie d'abord n'a été étudiée que dans le cadre d'une utilisation la veille d'une interruption de grossesse chirurgicale ou d'un déclenchement, et nous n'avons aucune connaissance du délai entre l'injection de digoxine et l'asystolie fœtale [14-20]. Le taux de succès rapporté par Sharvit est de 93% et correspond au plus important parmi l'ensemble des études ayant évalué cette technique, qui rapporte un taux de succès compris entre 69 et 92% [15-20]. Nous n'avons pas de données concernant l'efficacité de cette technique de GAF à des âges gestationnels plus avancés que 30 SA. Pour les quatre cas d'échec rapportés par Sharvit, le GAF a été réalisé par une injection intra cardiaque de KCl complémentaire, ne permettant pas d'analgésie fœtale première. Pour les 8% à 31% d'échecs de GAF rapportés dans le cadre d'interruptions chirurgicales avant 24 SA, les auteurs ne rapportent pas de réalisation de gestes complémentaires.

4.2. Place de l'analgésie fœtale première

L'idée d'une analgésie ou d'une sédation fœtale précédant le GAF est apparue au début des années 2000 avec pour rationnel de prévenir une douleur fœtale et de limiter les mouvements du fœtus [7,8,9,13]. Bien que tous les auteurs ne soient pas d'accord, la réalisation d'une analgésie première nous semble importante sur le plan

éthique, dès lors que des travaux expérimentaux ont suggéré une activation des voies de la douleur dès 21 SA [21].

Dans cette revue de la littérature, trois équipes ont réalisé une anesthésie fœtale [7,8,9,13]. Une équipe anglaise utilise le diazepam à la dose de 10mg afin de limiter les mouvements fœtaux [7]. Le diazepam est une benzodiazépine qui possède des propriétés hypnotiques mais pas analgésiques. Deux équipes françaises utilisent le sufentanil à la dose de 5 µg ou 1,5 µg/kg de poids fœtal estimé [8,9,13]. Le sufentanil est un morphinique utilisé en anesthésie et permet une analgésie profonde. Dans les recommandations du CNGOF de 2008, Houfflin-Debarge et Vaast proposent la réalisation d'une injection de 0,3 g de thiopental intra-cordone avant l'injection létale [1]. Le thiopental est un barbiturique qui possède des propriétés hypnotiques mais aucune propriété analgésique. En France, la grande majorité des équipes réalise une anesthésie fœtale avant le GAF et utilise le sufentanil, le thiopental ou une association des deux [22].

Afin d'obtenir une analgésie fœtale avant réalisation de l'injection létale, il nous semble plus adapté d'utiliser le sufentanil en première intention, éventuellement associé au thiopental pour obtenir l'équivalent d'une anesthésie générale. Les posologies de sufentanil utilisées habituellement en néonatalogie sont de 1 à 2 µg/kg, en accord avec celles choisies par les auteurs cités [8,9,13].

4.3. Produit utilisé pour l'injection létale

L'utilisation de KCl a été bannie par certaines équipes du fait des risques potentiels qu'engendrerait un passage dans la circulation maternelle. En effet, bien que plus de 500 cas de GAF par KCl aient été rapportés sans complication maternelle sévère, et que Senat *et al.* aient montré l'absence d'hyperkaliémie maternelle après le geste, les risques théoriques d'une hyperkaliémie, et notamment celui d'un arrêt cardiaque, semblent suffisants pour recommander l'utilisation d'un autre produit [5-8, 10, 11, 13]. Un cas d'arrêt cardiaque maternel interprété comme étant lié à une injection involontaire de KCl dans un vaisseau maternel lors d'une IMG à 23 SA a été rapporté [23]. Si cet accident s'est produit malgré l'utilisation d'un abord fœtal intra-cardiaque, on peut imaginer que ce risque de passage maternel est encore plus important en cas d'injection cordonale puisque l'abord se fait en général à l'insertion placentaire, au plus proche des communications entre les circulations maternelle et

foetale. L'utilisation du KCl est également discutée pour son potentiel effet néfaste sur la qualité des examens fœtopathologiques avec présence de cristaux au sein des viscères [24]. Ces données n'ont pas été confirmées par l'étude de Raissyguier, dans laquelle aucune différence n'a été observée entre le groupe lidocaïne et le groupe KCl, et aucun cristal au sein des viscères fœtales n'a été observé dans chacun des groupes [13].

La lidocaïne semble plus sécuritaire pour la mère que le KCl. Sur 119 GAF réalisés par lidocaïne, aucune complication maternelle n'a été rapportée [9,12,13]. Des complications neurologiques ou cardiaques peuvent être observées en cas de taux plasmatique atteignant 8 à 12 mg/L et des cas d'asystolie ont été décrits après injection intra-vasculaire involontaire de 800 à 1000 mg de lidocaïne [25,26]. Bien que ces données aient été observées chez des adultes non enceintes, il est démontré que la grossesse ne modifie pas la toxicité de la lidocaïne [27]. La dose de lidocaïne recommandée pour une anesthésie locale chez un patient adulte est de 4,5 mg/kg, soit 270 mg chez un adulte de 60kg [25]. Ces doses sont largement supérieures à celles utilisées pour un GAF pour lequel les doses moyennes rapportées sont de 88 à 153 mg [9,12,13]. On peut donc penser que le risque de complication maternelle, même en cas de passage vasculaire, est extrêmement faible. Un autre avantage de la lidocaïne est l'existence d'un antidote, représenté par les émulsions lipidiques [25,26]. Il semble simple et utile que des poches d'émulsions lipidiques soient toujours à disposition dans les salles où se déroulent des IMG. Les signes devant faire suspecter une intoxication à la lidocaïne sont un goût métallique, une dysarthrie, des vertiges, des nausées, des acouphènes, des secousses musculaires, un malaise, ou des dysesthésies bucco-linguales. Devant une suspicion d'intoxication aux anesthésiques locaux, l'*American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* et la Société Française d'Anesthésie et Réanimation recommandent l'arrêt de l'injection de lidocaïne ainsi que l'administration d'intralipides [28].

Il est rapporté un taux d'échec d'obtention de l'asystolie foetale de 17,6% en cas d'utilisation de la lidocaïne par voie cordonale [9,12,13], et de 2% en cas d'abord intra-cardiaque [12,13]. Ainsi, il semble licite de réaliser une injection intra-cardiaque secondaire en cas d'échec de la voie ombilicale. Cette seconde injection doit avoir lieu après analgésie foetale, et en tenant compte de la dose de lidocaïne déjà injectée. Une échographie de contrôle peut être réalisée 30 minutes après le geste afin de s'assurer

de la persistance de l'asystolie fœtale, comme c'est le cas dans la majorité des études [6-8,10,11].

Toutes les études publiées sur l'utilisation de la lidocaïne rapportent l'utilisation d'une concentration à 1% (10 mg/mL). L'utilisation de lidocaïne à 2% pourrait être discutée pour limiter le volume à injecter et donc la durée du geste, afin de diminuer l'inconfort de la patiente et le risque de sortie de l'aiguille de la veine ombilicale du cordon. Les données disponibles concernant la durée totale d'un GAF par voie cordonale sont issues d'une seule étude et rapportent une durée très courte [9]. L'absence de données sur cette durée pour toutes les autres études est peut-être le signe de procédures complexes et longues. Il serait pertinent d'obtenir des données supplémentaires concernant la durée de la réalisation des GAF par voie cordonale dans plusieurs centres. Il serait également intéressant de mener une étude comparant l'utilisation de lidocaïne 1% et de lidocaïne 2%, en termes d'efficacité dans l'obtention de l'asystolie et de risque de passage dans la circulation maternelle.

La digoxine possède des propriétés inotrope positive, et dromotrope et chronotrope négatives. En dehors de l'étude de Sharvit, son utilisation par injections intra-amniotique et « intra-fœtale » est rapportée dans la préparation des interruptions chirurgicales de grossesse avant 24 SA, afin de faciliter le geste chirurgical par l'obtention d'une mort fœtale *in utero* la veille, et de faciliter la dilatation cervicale par une potentielle stimulation de la sécrétion de prostaglandines [15-20]. Le taux d'asystolie fœtale observé avant le geste chirurgical semble un peu plus élevé en cas d'abord « intra-fœtal » (88 à 95%) que d'abord intra-amniotique (69 à 93%). Les effets secondaires de la digoxine sont essentiellement représentés par des complications cardiaques, tels que des extra-systoles ventriculaires, des blocs auriculo-ventriculaires, des tachycardies jonctionnelles et ventriculaires. Ces effets sont en général observés en cas de surdosage, dont le seuil généralement admis de 2 ng/mL peut être remis en question [29]. D'ailleurs, la seule étude avec enregistrement électrocardiographique prolongé après l'injection rapporte l'apparition d'extra-systoles auriculaires et ventriculaires chez 7/8 patientes, d'une tachycardie jonctionnelle chez une patiente, et d'un bloc auriculo-ventriculaire chez une patiente, malgré des pics de digoxinémie maternels compris entre 0,5 et 1,1 ng/mL. Ainsi, même si la grande majorité des études concernant la digoxine est rassurante [16-20], les risques

potentiels pour la patiente semblent trop élevés pour préférer son utilisation à celle de la lidocaïne.

4.4. À partir de quel âge gestationnel un GAF doit-il être réalisé ?

Dans cette revue, les GAF sont pratiqués au plus tôt à 17 SA pour l'abord cordonal, et à 14 SA pour l'abord intra-cardiaque. En France, l'enquête nationale publiée en 2019 par Maurice *et al.* a montré que 5% des CPDPN ont choisi comme seuil le terme de 20 SA, 72% celui de 22 SA, 10% celui de 23 SA, et 13% celui de 24 SA [22]. Afin de décider à partir de quel terme il semble nécessaire de réaliser un GAF, deux éléments doivent être pris en compte : le terme à partir duquel il existe un risque de naissance vivante et le terme à partir duquel le fœtus risque de ressentir une douleur au cours du travail.

Le risque de naissance vivante est démontré au terme de 22 SA, terme à partir duquel plusieurs équipes proposent une réanimation active en cas de naissance prématurée [30]. Concernant la douleur, les connexions thalamo-corticales nécessaires à la perception de la douleur se mettent en place entre 20 et 26 SA [31]. Ainsi, il nous semble légitime de réaliser un GAF à partir de 20-22 SA, pour éviter une naissance vivante et prévenir toute douleur fœtale. Il est par ailleurs montré qu'un abord par voie intra-cordonaire est réalisable à partir de 20 SA [32].

4.5. Organisation pratique des GAF

La complexité technique des GAF associée à la difficulté psychologique de la situation et aux potentielles complications maternelles impliquent une organisation dans un centre adapté avec des professionnels expérimentés. Ce geste ne peut être réalisé que dans des conditions stériles sous surveillance maternelle continue, en présence d'un professionnel capable d'effectuer une ponction cordonale et intra-cardiaque, d'un anesthésiste et au moins d'une troisième personne pour réaliser l'injection. Ce geste doit parfois être réalisé en urgence en cas de mise en travail inattendue, et implique un accès à ces ressources matérielles et humaines 24 heures sur 24. En France, cette organisation est possible grâce au réseau national composé de 49 CPDPN [22].

L'utilisation de la voie d'abord intra-amniotique présente un intérêt certain en termes d'organisation étant donné la facilité technique de ce geste. Cependant, l'ignorance quant au délai d'obtention de l'asystolie, ainsi que les effets secondaires maternels potentiels de la digoxine ne permettent pas à l'heure actuelle d'envisager cette technique de GAF en routine. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer la durée d'obtention de l'asystolie fœtale, les effets secondaires maternels et, éventuellement, d'autres produits que la digoxine.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Références

1. Houfflin-Debarge V, Vaast P. Interruption médicale de grossesse. Processus décisionnel et prise en charge. In : mises à jour en gynécologie et obstétrique et techniques chirurgicales. Tome XXXII. Paris : CNGOF ; 2008. p. 41-62.
2. Mandelbrot L, Girard G. Aspects techniques des interruptions médicales de grossesse. In : Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Tome XXXII. Paris :CNGOF ; 2008. p. 7-39.
3. Rapport Médical et Scientifique de l'Agence de la Biomédecine 2017 - Rapport d'activité des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal –. Available from : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/diag-prenat/02-centres/synthese.htm>
4. Chen CH, Hsieh HC, Tsai HD, Chen TH, Chen M. Cardiac tamponade: an alternative procedure for late fetocide. Taiwan J Obstet Gynecol. 2009 Jun;48(2):159-62.
5. Isada NB, Pryde PG, Johnson MP, Hallak M, Blessed WB, Evans MI. Fetal intracardiac potassium chloride injection to avoid the hopeless resuscitation of an abnormal abortus: I. Clinical issues. Obstet Gynecol. 1992 Aug;80(2):296-9.
6. Gill P, Cyr D, Afrakhtah M, Mack L, Easterling T. Induction of fetal demise in advanced pregnancy terminations: report on a funic potassium chloride protocol. Fetal Diagn Ther. 1994 Jul-Aug;9(4):278-82.
7. Bhide A, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Comparison of fetocide carried out by cordocentesis versus cardiac puncture. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Sep;20(3):230-2
8. Senat MV, Fischer C, Bernard JP, Ville Y. The use of lidocaine for fetocide in late termination of pregnancy. BJOG. 2003 Mar;110(3):296-300.
9. Senat MV, Fischer C, Ville Y. Funipuncture for fetocide in late termination of pregnancy. Prenat Diagn. 2002 May;22(5):354-6.
10. Pasquini L, Pontello V, Kumar S. Intracardiac injection of potassium chloride as method for fetocide: experience from a single UK tertiary centre. BJOG. 2008 Mar;115(4):528-31
11. Govender L, Moodley J. Late termination of pregnancy by intracardiac potassium chloride injection: 5 years' experience at a tertiary referral centre. S Afr Med J. 2012 Oct 25;103(1):47-51.
12. López-Cepero R, Lynch L, de la Vega A. Effectiveness and safety of lidocaine in the induction of fetal cardiac asystole for second trimester pregnancy termination. Bol Asoc Med P R. 2013;105(1):14-7.
13. Rayssiguier R, Musizzano Y, Perez MJ, Mousty E, Ménard A, Boulot P, *et al.* Comparison between potassium chloride and lidocaine as lethal agents for fetocide in termination of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Apr;53(4):546-7.
14. Sharvit M, Klein Z, Silber M, Pomeranz M, Agizim R, Schonman R, *et al.* Intra-amniotic digoxin for fetocide between 21 and 30 weeks of gestation: a prospective study. BJOG. 2019 Jun;126(7):885-9.
15. Drey EA, Thomas LJ, Benowitz NL, Goldschlager N, Darney PD. Safety of intra-amniotic digoxin administration before late second-trimester abortion by dilation and evacuation. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1063–6
16. Jackson RA, Teplin VL, Drey EA, Thomas LJ, Darney PD. Digoxin to facilitate late second-trimester abortion: a randomized, masked, placebo-controlled trial. Obstet Gynecol 2001;97: 471–6.

17. Molaei M, Jones HE, Weiselberg T, McManama M, Bassell J, Westhoff CL. Effectiveness and safety of digoxin to induce fetal demise prior to second-trimester abortion. *Contraception* 2008; 77:223–5.
18. Nucatola D, Roth N, Gatter M. A randomized pilot study on the effectiveness and side-effect profiles of two doses of digoxin as fetocide when administered intraamniotically or intrafetally prior to second-trimester surgical abortion. *Contraception* 2010;81:67–74.
19. Gariepy AM, Chen BA, Hohmann HL, Achilles SL, Russo JA, Creinin MD. Transvaginal administration of intraamniotic digoxin prior to dilation and evacuation. *Contraception* 2013; 87:76–80.
20. White KO, Nucatola DL, Westhoff C. Intra-fetal compared with intra-amniotic digoxin before dilation and evacuation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:1071-6.
21. Bellieni CV, Vannuccini S, Petraglia F. Is fetal analgesia necessary during prenatal surgery? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 May;31(9):1241-1245.
22. Maurice P, Letourneau A, Benachi A, Jouannic JM. Fetocide in second- and third-trimester termination of pregnancy for fetal anomalies: Results of a national survey. *Prenat Diagn.* 2019 Dec;39(13):1269-1272.
23. Coke GA, Baschat AA, Mighty HE, Malinow AM. Maternal cardiac arrest associated with attempted fetal injection of potassium chloride. *Int J Obstet Anesth.* 2004 Oct;13(4):287-90.
24. Coulibaly B, Piercecchi-Marti M-D, Bartoli C, Liprandi A, Léonetti G, Pellissier J-F. Lethal injection of potassium chloride: first description of the pathological appearance of organs. *J Appl Toxicol JAT.* 2010;30(4):378-380.
25. Daykin H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. *Br J Pain.* 2017 Feb;11(1):23-31.
26. Tierney KJ, Murano T, Natal B. Lidocaine-Induced Cardiac Arrest in the Emergency Department: Effectiveness of Lipid Therapy. *J Emerg Med.* 2016 Jan;50(1):47-50.
27. Morishima HO, Finster M, Arthur GR, Covino BG. Pregnancy does not alter lidocaine toxicity. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 May;162(5):1320-4.
28. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity : 2012 version. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:16-8
29. Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2012 Jun 15;109(12):1818-21.
30. Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Markestad T. Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2019 Feb;143(2).
31. Smith R, Gitau R, Glover V, Fisk NM. Pain and stress in the human fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:161–165.
32. Canlorbe G, Macé G, Cortey A, Cynober E, Castaigne V, Larsen M, *et al.* Management of very early fetal anemia resulting from red-cell alloimmunization before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2011 Dec;118(6):1323-9.

Tableau 1 – Taux de succès (asystolie fœtale) obtenus en fonction du produit utilisé, de la dose, de la voie d'abord et de l'âge gestationnel.

Auteurs	Produit	Dose Moyenne [min-max] (mL)	Voie d'abord	Âge gestationnel moyen [min-max] (SA)	Taux de succès (asystolie)
Isada 1992 [5]	KCl 15%	3 à 5	IC	21 ⁺⁴ [19 - 23]	21/21 (100%)
Gill 1994 [6]	KCl 15%	3,2 [1-5]	VO	22 [18 - 32]	52/60 (87%)
Bhide 2002 [7]	KCl 15%	5 [3-8]	VO	22 ⁺¹ [17 - 33 ⁺³]	20/21 (95%)
	KCl 15%	10 [4-20]	IC	22 ⁺⁵ [18 - 34 ⁺⁶]	73/73 (100%)
Senat 2002 [8]	KCl 20%	10	VO	24 [22 - 38]	10/10 (100%)
Senat 2003 [9]	Lidocaïne 1%	15,3 [10-30]	VO	27 ⁺⁵ [20 - 36]	46/50 (92%)
Pasquini 2008 [10]	KCl 15%	4,7 [2-10]	IC	22 ⁺⁶ [20 ⁺⁵ - 37 ⁺⁵]	239/239 (100%)
Govender 2012 [11]	KCl 15%	12 [5 -16]	IC	33 [26 - 41]	138/138 (100%)
López-Cepero 2013 [12]	Lidocaïne 1%	8,8 [5-25]	IC	21 ⁺² [14 - 26]	47/48 (98%)
		15 [10-20]	IT	20 ⁺³ [15 - 25]	2/3 (67%)
		25	VO	20	0/1 (0%)
Rayssiguier 2018 [13]	Lidocaïne 1%	10	IAbd	19	0/1 (0%)
		15 [10-20]	VO	24 [23 - 31]	19/19 (100%)
		10 [10-20]	VO	25 [24 - 26]	10/17 (59%)
Sharvit 2019 [14]	Digoxine 1mg/4mL	8,0	IA	24 ⁺² [21 - 30]	1/1 (100%)

SA : semaines d'aménorrhée, IC : intra-cardiaque, VO : veine ombilicale, IT : intra-thoracique, IAAbd : intra-abdominal, IA : intra-amniotique

Tableau 2 – Durée des procédures et temps nécessaire à l’obtention d’une asystolie fœtale

Auteurs	Produit utilisé	Voie d’abord	Durée moyenne de la procédure [min-max] (mn)	Temps moyen entre l’injection et l’asystolie [min-max] (mn)
Senat 2002 [8]	KCl 20%	VO	8 [3-12]	< 1
Senat 2003 [9]	Lidocaïne 1%	VO		2 [0,5-3,5]
Pasquini 2008 [10]	KCl 15%	IC	< 5	< 2
Govender 2012 [11]	KCl 15%	IC	12 [6-25]	< 2
Lopéz-Cepero 2013 [12]	Lidocaïne 1%	IC		< 2
Rayssiguier 2019 [13]	Lidocaïne 1%	VO		1,7 [1,0 – 4,2]
	KCl 10%	VO		2,3 [0,6 – 2,8]

VO : veine ombilicale, IC : intra-cardiaque