

Académie d'Orléans-Tours

Université François-Rabelais

FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

Par

CAYROL Marie

Née le 04 novembre 1979 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 18 Avril 2014

TITRE

Mort foétale in utero : Existe-t-il un intérêt à répéter les bilans d'hémostase pour détecter une coagulopathie ?

Jury

Président : Monsieur le Professeur Franck Perrotin
Membres: Monsieur le Professeur Henri Marret
Monsieur le Professeur Marc Laffon
Monsieur le Docteur Jean-Christophe Mangin
Monsieur le Docteur Jérôme Potin

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens

Professeur Christian ANDRES, Recherche

Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue

Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie

Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
– J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN – J.
MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD – JC.
ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE – J.
THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM. ALISON Daniel Radiologie et Imagerie médicale
ANDRES Christian Biochimie et Biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis..... Cardiologie
ARBEILLE Philippe Biophysique et Médecine nucléaire
AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique Cardiologie

Mme BARILLOT Isabelle Cancérologie ; Radiothérapie

M. BARON Christophe Immunologie

Mme BARTHELEMY Catherine Pédiopsychiatrie

MM. BAULIEU Jean-Louis..... Biophysique et Médecine nucléaire

BERNARD Louis Maladies infectieuses ; maladies tropicales

BEUTTER Patrice..... Oto-Rhino-Laryngologie

BINET Christian..... Hématologie ; Transfusion

BODY Gilles Gynécologie et Obstétrique

BONNARD Christian..... Chirurgie infantile

BONNET Pierre Physiologie

Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique..... Physiologie

MM. BOUGNOUX Philippe Cancérologie ; Radiothérapie

BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique

BRUNEREAU Laurent Radiologie et Imagerie médicale

BRUYERE Franck Urologie

BUCHLER Matthias Néphrologie

CALAIS Gilles Cancérologie ; Radiothérapie

CAMUS Vincent Psychiatrie d'adultes

CHANDENIER Jacques..... Parasitologie et Mycologie

CHANTEPIE Alain Pédiatrie

COLOMBAT Philippe Hématologie ; Transfusion

CONSTANS Thierry Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement

CORCIA Philippe Neurologie

COSNAY Pierre Cardiologie

COTTIER Jean-Philippe..... Radiologie et Imagerie médicale

COUET Charles Nutrition

DANQUECHIN DORVAL Etienne Gastroentérologie ; Hépatologie

DE LA LANDE DE CALAN Loïc..... Chirurgie digestive

DE TOFFOL Bertrand..... Neurologie

DEQUIN Pierre-François Thérapeutique ; médecine d'urgence

DESTRIEUX ChristopheAnatomie

DIOT Patrice Pneumologie

DU BOUEXIC de PINIEUX GonzagueAnatomie & Cytologie pathologiques

DUMONT PascalChirurgie thoracique et cardiovasculaire

EL HAGE Wissam Psychiatrie adultes

FAUCHIER LaurentCardiologie

FAVARD Luc.....Chirurgie orthopédique et traumatologique

FOUQUET Bernard.....Médecine physique et de Réadaptation

FRANCOIS PatrickNeurochirurgie

FROMONT-HANKARD GaëlleAnatomie & Cytologie pathologiques

FUSCIARDI JacquesAnesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence

GAILLARD Philippe..... Psychiatrie d'Adultes

GOGA DominiqueChirurgie maxillo-faciale et Stomatologie

GOUDEAU Alain.....Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière

GOUPILLE Philippe.....Rhumatologie

GRUEL YvesHématologie ; Transfusion

GUERIF Fabrice.....Biologie et Médecine du développement et de la reproduction

GUILMOT Jean-LouisChirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire

GUYETANT Serge.....Anatomie et Cytologie pathologiques

HAILLOT OlivierUrologie

HALIMI Jean-MichelThérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et
Immunologie clinique)

HANKARD Regis..... Pédiatrie

HERAULT OlivierHématologie ; transfusion

HERBRETEAU DenisRadiologie et Imagerie médicale

Mme HOMMET Caroline.....Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement

MM. HUTEN NoëlChirurgie générale

LABARTHE FrançoisPédiatrie

LAFFON MarcAnesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence

LARDY Hubert.....Chirurgie infantile

LASFARGUES Gérard.....Médecine et Santé au Travail

	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain.....	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale

THOMAS-CASTELNAU Pierre..... Pédiatrie

Mme TOUTAIN Annick..... Génétique

MM. VAILLANT Loïc Dermato-Vénéréologie

VELUT Stéphane Anatomie

WATIER Hervé Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
.....	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
.....	MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain.....	Médecine Générale	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie

M. BAKHOS David O.R.L.

Mme BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire

M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication

Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire

BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire

MM. BOISSINOT Eric Physiologie

DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie

Mme DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire

M. EHRMANN Stephan Réanimation médicale

Mme FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques

M. GATAULT Philippe Néphrologie

Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière

GOUILLEUX Valérie Immunologie

MM. GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion

	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – U 618

GAUDRAY Patrick Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292

GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292

Mmes GOMOT Marie Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930

HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – U 618

MM. LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930

LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – U 618

Mmes MARTINEAU Joëlle Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930

POULIN Ghislaine Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier (*éthique médicale*)

M. BOULAIN Thierry Praticien Hospitalier (*CSCT*)

Mme CRINIERE Lise Praticien Hospitalier (*endocrinologie*)

M. GAROT Denis Praticien Hospitalier (*sémiologie*)

Mmes MAGNAN Julie Praticien Hospitalier (*sémiologie*)

MERCIER Emmanuelle Praticien Hospitalier (*CSCT*)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE Claire Orthophoniste

MM. GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier

MONDON Karl Praticien Hospitalier

Mme PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier

M. MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

RÉSUMÉ

Introduction

La tolérance maternelle lors d'une mort fœtale *in utero* (MFIU) préoccupe anesthésistes et obstétriciens, qui redoutent la survenue d'une coagulopathie et de complications hémorragiques. Il est habituel de surveiller régulièrement le bilan d'hémostase de ces patientes jusqu'à l'expulsion, mais l'intérêt de cette pratique est mal évalué.

Ainsi, l'objectif de notre étude était d'identifier les modifications des paramètres d'hémostase entre le diagnostic de la MFIU et l'expulsion; puis de préciser, le cas échéant, les complications hémorragiques liées à un tel évènement.

La répétition des bilans d'hémostase est-elle alors justifiée et doit-elle être recommandée ?

Matériel et méthodes

De janvier 2004 à décembre 2013, nous avons mené une étude monocentrique rétrospective (CHU de Tours), incluant toutes les MFIU définies par l'accouchement d'un enfant sans vie, dont le terme de diagnostic était supérieur à 22 SA, à l'exclusion des interruptions médicales de grossesse (IMG).

Résultats

Cent seize patientes ont été incluses, dont le terme moyen au diagnostic de MFIU était de $30,5 \pm 5,7$ SA. Nous avons identifié 11 grossesses multiples et 105 grossesses uniques. Aucun trouble de l'hémostase à l'admission ni lors de l'expulsion n'a été mis en évidence chez les 99 cas de MFIU découverts en l'absence de toute pathologie obstétricale aiguë et grave. La rétention prolongée ne semblait pas être un facteur favorisant. Seules les femmes admises dans un contexte de prééclampsie, de HELLP syndrome, ou d'hématome rétro-placentaire (HRP) ont développé des coagulopathies et des hémorragies sévères en lien avec ces troubles de l'hémostase.

Conclusion

En l'absence de critère clinique inquiétant lors du diagnostic de MFIU, il n'apparaît pas justifié ni recommandé de multiplier les bilans d'hémostase jusqu'à l'expulsion.

Should we frequently reassess coagulation status in intra uterine foetal death ?

A single centre study

Abstract

Introduction

The maternal effects of intra-uterine foetal death (IUFD) have long been a concern of obstetricians and anaesthetists. Because of a perceived increased risk of coagulopathy and haemorrhage, it is usual to perform regular blood sampling from diagnosis to delivery of the foetus to assess coagulation status. However, there is no firm evidence in the literature to justify this practice.

The aim of our study was to describe changes in coagulation tests between the diagnosis of intra-uterine foetal death and foetal delivery and to further describe haemorrhagic complications when they occurred.

Is frequent repeated blood sampling to assess coagulation status necessary in cases of intra-uterine foetal death and should it be recommended as routine care?

Material and methods

This single centre retrospective study was conducted in Tours University Hospital, France from January 2004 to December 2013. All intra-uterine foetal deaths were included. They were defined as the delivery of a child with no sign of life with a pregnancy term above 22 weeks. Medical abortions were excluded.

Results

One hundred and sixteen patients were included. The mean term at diagnosis of intra-uterine foetal death was 30.5 ± 5.7 weeks. There were 11 multiple pregnancies and 105 singleton pregnancies. No coagulation disorders were identified either at diagnosis or at delivery in the 99 cases of IUFDs that were not associated with a serious acute obstetrical pathology. Prolonged retention of the foetus did not seem to be an aggravating factor. Only women that were admitted with pre-eclampsia, HELLP syndrome or retro-placental haematoma developed abnormal coagulation tests and severe haemorrhage.

Conclusion

In the absence of clinical factors pointing to a serious acute obstetrical cause to the intra-uterine foetal death, it does not seem necessary to repeat coagulation tests frequently until delivery.

Table des matières

ABRÉVIATIONS	14
1. INTRODUCTION.....	15
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	16
2.1 Étude.....	16
2.2 Population.....	16
3. RÉSULTATS	19
3.1 Incidence.....	19
3.2 Données démographiques.....	20
3.2.1 Antécédents médicaux.....	20
3.2.2 Antécédents gynéco-obstétricaux	21
3.3 Déroulement des grossesses	22
3.3.1 Pathologies obstétricales	22
3.3.2 Pathologies fœtales et annexielles	22
3.3.3 Description des biologies initiales.....	23
3.4 Circonstances MFIU.....	24
3.4.1 Motif principal de consultation	24
3.4.2 Terme au diagnostic	25
3.4.3 Patientes « inquiétantes » à l'admission : Groupe 1.....	25
3.4.3.1 Contexte de Prééclampsie ou de HELLP syndrome.....	25
3.4.3.2 Contexte d'Hématome rétroplacentaire.....	25
3.5 Prise en charge des Grossesses uniques	26
3.5.1 « Patientes non inquiétantes » à l'admission : Groupe 2.....	27
3.5.1.1 Contrôle du bilan d'hémostase	27
3.5.1.2 Accouchement	30
3.5.1.3 Complications et Hémorragies du post partum	30
3.5.2 Patientes « inquiétantes » à l'admission : Groupe 1.....	30
3.5.2.1 Contexte de Prééclampsie ou de HELLP syndrome.....	30
3.5.2.2 Contexte d'Hématome Rétroplacentaire	33
3.6 Prise en charge des Grossesses multiples : Groupe 3.....	35

3.6.1	Décès simultané des fœtus.....	35
3.6.2	Décès d'un seul fœtus.....	35
3.7	Bilan étiologique	38
3.7.1	Analyse anatomopathologique du placenta	38
3.7.2	Examen foetopathologique	39
3.7.3	Bilan de thrombophilie	39
3.7.4	Anomalie cordonale.....	39
4.	DISCUSSION	40
4.1	Épidémiologie.....	40
4.2	Hémostase et grossesse.....	40
4.3	MFIU et prise en charge	43
4.4	Limites de l'étude	49
5.	CONCLUSION	51
6.	BIBLIOGRAPHIE	52
7.	ANNEXES	57

ABRÉVIATIONS

ACC :	Anticoagulant Circulant
APD :	Anesthésie péridurale
ATCD :	Antécédent
CG :	Culot Globulaire
CU :	Contractions Utérines
FCP :	Fausse Couche Précoce
FCT :	Fausse Couche Tardive
FFP :	Flux Foeto-Placentaires
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HELLP syndrome :	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count syndrome
HPP :	Hémorragie du Post Partum
HRP :	Hématome Rétroplacentaire
HTA :	Hypertension Artérielle
IMG :	Interruption Médicale de Grossesse
MAF :	Mouvements Actifs Fœtaux
MFIU :	Mort Fœtale In Utero
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PE :	Prééclampsie
PM :	Périmédullaire
RCF :	Rythme Cardiaque Fœtal
RCIU :	Retard de Croissance Intra Utéro
SA :	Semaines d'Aménorrhée
STT :	Syndrome Transfuseur-Transfusé
TCA :	Temps de Céphaline Activée
TP :	Taux de Prothrombine
VB :	Voie basse

1.INTRODUCTION

La survenue d'une mort fœtale *in utero* (MFIU), d'origine maternelle et/ou fœtale reste inexpliquée dans 12 à 50% des cas selon les séries (1). De nombreuses publications se sont attachées à identifier les principaux facteurs de risque de MFIU, notamment les anomalies congénitales et chromosomiques, le diabète maternel, le retard de croissance *in utero*, l'hématome rétroplacentaire, la prééclampsie, les infections (1–12). A l'inverse, la tolérance maternelle clinique et biologique lors d'une MFIU a été peu étudiée.

Au delà de la détresse psychologique des parents, la MFIU représente bien souvent une situation inquiétante pour les équipes obstétricales et anesthésiques. En effet, dans les années 50, des cas d'hémorragies graves accompagnées de coagulopathie ont été décrits, lors de rétention fœtale prolongée (13,14). Sur le plan physiopathologique, la libération de thromboplastines fœtales ou placentaires a été proposée comme étant le facteur déclenchant d'un processus de coagulation disséminée (15–17). Depuis, la prise en charge obstétricale est plutôt en faveur d'un accouchement dans les jours suivant le diagnostic de MFIU, pour réduire ce risque. De plus, la survenue d'hématome péricrânien chez 30 à 80 % des patientes en cas d'anomalies de la coagulation peut contre-indiquer la réalisation d'une anesthésie périmédullaire (APD). La connaissance de telles anomalies de l'hémostase est donc utile pour guider l'anesthésiste dans sa décision de geste périmédullaire. C'est pourquoi le bilan d'hémostase des patientes avec une MFIU est contrôlé régulièrement jusqu'à l'accouchement, qu'il s'agisse de grossesses multiples avec décès d'un seul fœtus, ou de singletons. Ainsi, nous proposons d'étudier l'intérêt de cette pratique à partir d'une série monocentrique locale de patientes avec MFIU.

L'objectif de ce travail était :

- d'identifier les éventuelles modifications d'hémostase entre le diagnostic de la MFIU et l'expulsion, et de préciser, le cas échéant, les complications hémorragiques liées à un tel évènement. La répétition des bilans d'hémostase est-elle alors justifiée et doit-elle être recommandée ?
- d'étudier secondairement le devenir des patientes présentant une MFIU dans un contexte obstétrical aigu et grave.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur toutes les patientes ayant accouché d'un enfant sans vie, dont le diagnostic de MFIU avait été porté à un terme ≥ 22 SA, à l'exclusion des Interruptions Médicales de Grossesse (IMG).

L'étude, monocentrique, a été menée au CHU de Tours, sur une période de dix ans, du 01/01/2004 au 31/12/2013.

Les dossiers ont été retrouvés grâce au logiciel de codage informatique de l'établissement à partir des codes « O021 : rétention d'un fœtus mort in utero » et « O364 : soins maternels pour mort intra-utérine du fœtus ».

2.2 Population

Nous nous sommes intéressés au contexte de découverte de la MFIU et nous avons isolé les cas où le pronostic maternel était menacé par une pathologie obstétricale aigüe et grave, et identifiable : l'existence d'une prééclampsie (PE), d'une éclampsie, d'un HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count), d'un Hématome rétro placentaire (HRP), ou d'une rupture utérine.

En raison d'une prise en charge obstétricale traditionnellement différente entre les grossesses uniques et les grossesses multiples, nous les avons étudiées distinctement.

Nous avons alors défini 3 groupes :

- Groupe 1 : Patientes « inquiétantes » dont l'état clinique était menacé par une pathologie obstétricale aigüe et grave, identifiable à l'admission.
- Groupe 2 : Patientes « non inquiétantes » dont l'état clinique n'était pas menacé par une pathologie obstétricale aigüe et grave à l'admission.
- Groupe 3 : Grossesses multiples

Nous avons recueilli les données démographiques et les antécédents des patientes, à savoir : l'âge maternel au diagnostic, les antécédents de dysthyroïdie, de diabète, d'HTA essentielle, de

néphropathie, d'hémoglobinopathie, de thrombophilie. A été aussi relevée l'existence ou non d'un tabagisme actif au début de grossesse ; nous n'avons pas tenu compte de celui-ci en cours de grossesse.

Sur le plan gynécologique et obstétrical, nous avons relevé les antécédents de gestité (prenant en compte la grossesse actuelle), de parité (la grossesse actuelle n'étant pas comptabilisée), les antécédents de Fausse Couche Précoce (FCP), de Fausse Couche Tardive (FCT), de MFIU, de prééclampsie, d'Interruption Médicale de Grossesse (IMG). Pour chaque grossesse, nous avons identifié les pathologies obstétricales : HTA gravidique, diabète gestationnel (DG), cholestase, pathologie infectieuse, ayant justifié un suivi rapproché.

Nous avons aussi relevé les atteintes au bien-être fœtal : RCIU, FFP pathologiques (augmentation de l'Index de Résistance Placentaire), anomalie de la quantité de liquide amniotique (oligoamios, anamnios, hydramnios). Nous avons aussi colligé les anomalies du caryotype, les anomalies échographiques et les allo-immunisations rhésus ou plaquettaires.

Nous avons repéré les complications propres aux grossesses multiples comme le syndrome transfuseur-transfusé (STT).

Pour chaque grossesse, nous avons précisé le terme au moment du diagnostic de MFIU ; le terme théorique de grossesse était calculé à partir de la date présumée de début de grossesse (DPG) +/- 3 jours, déduite de la longueur crânio-caudale (LCC), lors de l'échographie du 1^{er} trimestre (entre 11 SA et 13 SA + 6).

Pour tous les dossiers, la preuve de la MFIU était établie par l'absence d'activité cardiaque fœtale à l'échographie.

Nous avons relevé le motif principal de consultation lors de la découverte de la MFIU. Nous avons calculé le délai entre la découverte de la MFIU (Jour J0) et l'expulsion. Nous avons dénombré les bilans d'hémostase réalisés entre ces deux événements et leur justification.

En ce qui concerne l'expulsion, nous avons détaillé le terme, le mode d'accouchement et le type d'anesthésie effectuée. Nous avons recueilli les données concernant le fœtus, comme le sexe et le poids de naissance.

Ont été colligées les hémorragies du post-partum (HPP), définies par un saignement dans les 24 heures suivant la délivrance de plus de 500 ml pour les accouchements voie basse, et de plus de 1000 ml pour les accouchements par césarienne. Nous avons précisé l'existence ou non de

transfusion de produits sanguins labiles, les cas de transferts en réanimation, les gestes invasifs d'hémostase et les complications septiques.

Nous nous sommes intéressés au bilan étiologique mené après l'accouchement : l'examen anatomopathologique du placenta, l'examen foetopathologique et le bilan de thrombophilie.

Enfin, pour chaque patiente, nous avons relevé les résultats des marqueurs biologiques d'hémostase réalisés en début de grossesse ou avant le diagnostic de MFIU (Temps 1), au moment du diagnostic de MFIU (Temps 2), et d'autre part le dernier bilan avant l'expulsion (Temps 3). Ont été mesurés : le taux de Plaquettes (par mm^3), le Taux de Prothrombine (TP, en %), le Temps de Céphaline Activée (TCA, en ratio par rapport au TCA témoin), et le taux de fibrinogène (en g/L). Ainsi, le marqueur biologique sera nommé selon le moment du dosage ; par exemple, « Plaquettes 2 » signifiant la numération plaquettaire réalisée lors du diagnostic de MFIU.

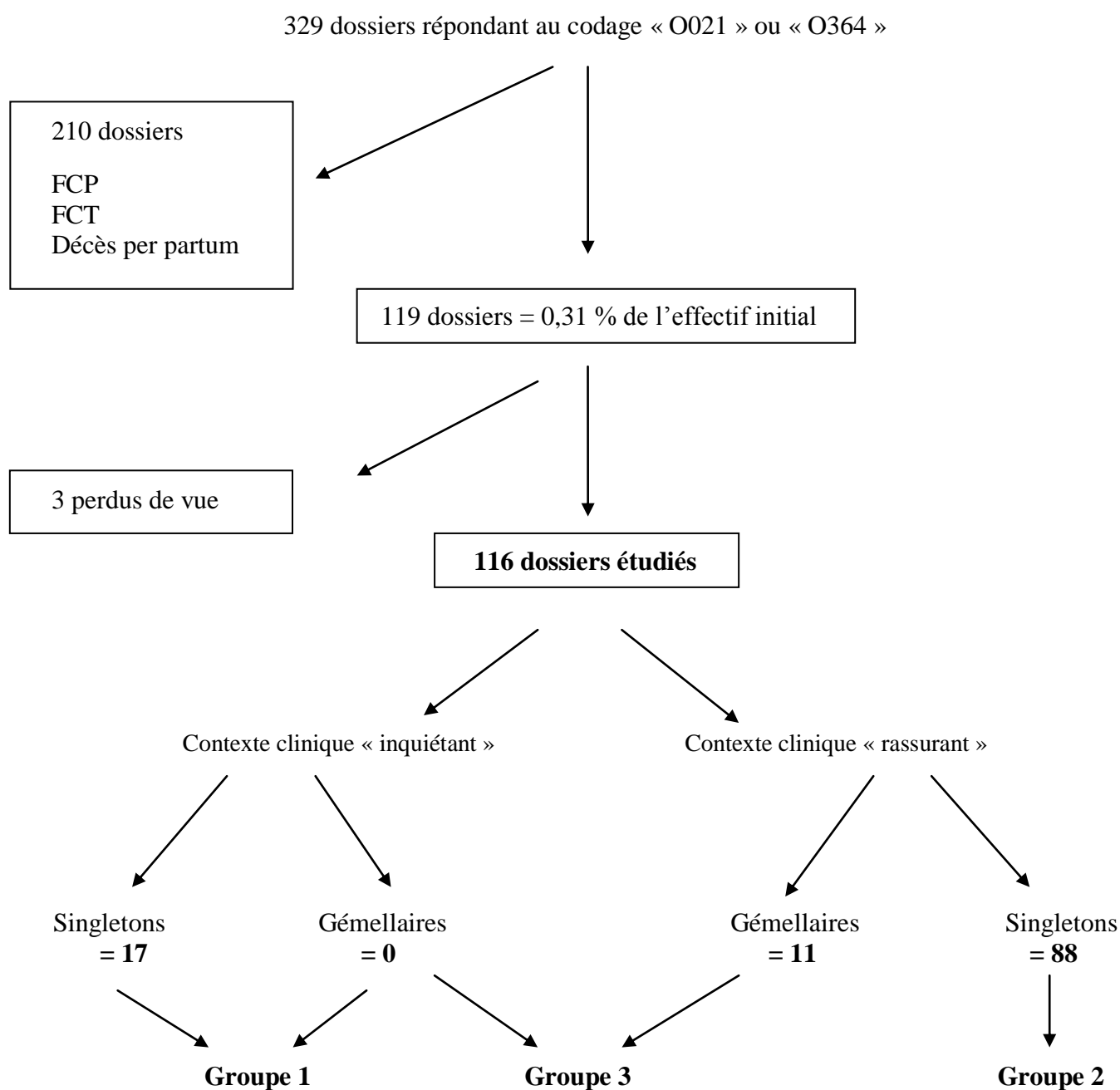
Les données ont été saisies sur un fichier Microsoft Excel et analysées à l'aide du logiciel Epi-^{Info} et du logiciel ^{SAS}. Les comparaisons de données qualitatives ont été réalisées avec le test du Chi-deux ou le test de Kruskal Wallis en cas d'effectifs insuffisants. Le test T de Student, et le test de Fischer en cas de petits effectifs, ont permis de comparer les variables quantitatives. L'évolution des dosages biologiques pratiqués à des différents temps chez un patient a été analysée avec le test de Wilcoxon pour échantillons appariés. Le seuil de significativité retenu était de 5%.

3. RÉSULTATS

3.1 Incidence

Du 01/01/2004 au 31/12/2013, 38224 accouchements ont été recensés à la maternité Olympe de Gouges du CHU de Tours. Il s'agit des enfants nés vivants, des fœtus issus d'interruptions médicales de grossesse, et des fœtus morts in utero après 22 SA.

FLOW CHART



3.2 Données démographiques

L'âge moyen des patientes au moment du diagnostic était de $30,1 \pm 5,9$ ans [17,6-43,3]. 24 femmes étaient âgées de moins de 25 ans, 84 âgées de 25 à 40 ans et 8 de plus de 40 ans. L'IMC moyen était de $25,4 \pm 6,2$ kg/m² [15,6-49,6].

88 patientes soit 75,9 % étaient d'origine européenne, 10 (8,6 %) d'Afrique Noire, 17 (14,6 %) d'Afrique du Nord, et 2 (1,7 %) d'Asie.

Tableau 1 : Données démographiques

	Groupe 1 (n=17)	Groupe 2 (n=88)	Groupe 3 (n=11)
Age au diagnostic (années)	$30,8 \pm 4,6$ [24,2-41,4]	$29,7 \pm 6,0$ [17,6-42,5]	$32,8 \pm 5,4$ [27,0-43,3]
IMC (kg/m²)	$29,0 \pm 7,6$ [18,7-47,9]	$24,6 \pm 5,9$ [15,6-49,6]	$26,1 \pm 5,4$ [20,0-37,6]
Tabagisme actif	7 (41,0 %)	26 (29,6 %)	0 (0,0 %)
HTA essentielle	0 (0,0 %)	3 (3,4 %)	0 (0,0 %)
Diabète type 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1
Dysthyroïdie	0 (0,0 %)	3 (3,4 %)	0 (0,0 %)
Thrombophilie	0 (0,0 %)	2 (2,3%)	0 (0,0 %)
Hémoglobinopathie	0 (0,0 %)	3 (2,6%)	0 (0,0 %)

3.2.1 Antécédents médicaux

Il existe une différence significative d'IMC entre les Groupes ($p=0,009$) ; les femmes du Groupe 1 ont un IMC plus élevé.

Une consommation tabagique était identifiée chez 33 femmes (28,4 %). Le tabagisme est significativement plus fréquent ($p=0,02$) dans le Groupe 1 (41,0 % de fumeuses) que dans le Groupe 2 (29,2 % de fumeuses).

Trois patientes (2,6 %) souffraient de dysthyroïdie (hypothyroïdie exclusivement), et seulement une d'entre elles souffrait d'un diabète de type 1. Trois femmes (2,6 %) présentaient une HTA essentielle. Une patiente était greffée rénale, sous immunosuppresseurs pendant la grossesse.

Trois patientes (2,6 %) étaient connues pour une hémoglobinopathie ; deux d'entre elles pour une drépanocytose hétérozygote, et l'autre pour une beta-thalassémie.

Des antécédents de thrombophilie étaient retrouvés chez deux femmes (1,72 %). La première, connue pour un lupus associée à un SAPL (un antécédent thrombo-embolique et existence d'anticorps antibeta2GP1) a été mise sous anticoagulation préventive dès le début de la grossesse. Pour la deuxième, un lupus avait été diagnostiqué en début de grossesse. Biologiquement, il existait une triple positivité des anticorps antibeta2gp1, anticardiolipides, anticoagulant lupique (sans évènement obstétrical ou thromboembolique), motivant l'instauration d'un traitement antiagrégant et d'un traitement anticoagulant préventif.

3.2.2 Antécédents gynéco-obstétricaux

Parmi les 116 femmes, 43 (37 %) étaient primigestes.

Aucune des patientes n'avait plus d'un antécédent de MFIU, d'IMG, ou de prééclampsie. Trois patientes avaient deux antécédents de césarienne. Aucune n'avait d'antécédent d'HRP.

Tableau 2 : Antécédents gynéco-obstétricaux

	Groupe 1 (n=17)	Groupe 2 (n=88)	Groupe 3 (n=11)
Gestité moyenne	2,6 ± 1,6 [1-7]	2,6 ± 1,7 [1-9]	2,0 ± 1,1 [1-4]
Parité moyenne	1,1 ± 1,4 [0-5]	1,0 ± 1,5 [0-8]	0,8 ± 0,9 [0-2]
Parité 0	8 (47,1 %)	47 (53,4 %)	5 (45,5 %)
Parité 1	4 (23,5 %)	18 (20,5 %)	3 (27,3 %)
Parité ≥ 2	5 (29,4 %)	26 (29,5 %)	3 (27,3 %)
Atcd FCP ≥ 1	1 (5,9 %)	20 (22,7 %)	1 (9,1 %)
Atcd FCT ≥ 1	0 (0,0 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)
Atcd MFIU	1 (5,9 %)	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Atcd IMG	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Atcd PE	0 (0,0 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)
Atcd césarienne ≥ 1	2 (11,8 %)	10 (11,3 %)	1 (9,1 %)

Il n'y a pas de différence significative entre les trois Groupes pour la gestité ni la parité.

3.3 Déroulement des grossesses

3.3.1 Pathologies obstétricales

Treize femmes (11,2 %) présentaient au moins une pathologie obstétricale et bénéficiaient d'un suivi rapproché.

Tableau 3 : Pathologies obstétricales

	Groupe 1 (n=17)	Groupe 2 (n=88)	Groupe 3 (n=11)
HTA gravidique	0 (0,0 %)	4 (4,5 %)	0 (0,0 %)
DG sous régime	0 (0,0 %)	6 (6,8 %)	1 (9,1 %)
DG sous insuline	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Cholestase	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (9,1 %)

3.3.2 Pathologies fœtales et annexielles

Tableau 4 : Pathologies fœtales et annexielles ayant nécessité un suivi régulier

	Groupe 1 (n=17)	Groupe 2 (n=88)	Groupe 3 (n=11)
RCIU	1 (5,9 %)	19 (21,6 %)	3 (27,3 %)
FFP pathologiques	1 (5,9 %)	12 (13,6 %)	3 (27,7 %)
Oligo/anamnios	1 (5,9 %)	15 (17,0 %)	3 (27,7 %)
Hydramnios	0 (0,0 %)	8 (9,1 %)	0 (0,0 %)
Allo immunisation rhésus	0 (0,0 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)
Anomalies caryotypiques	0 (0,0 %)	1 (Trisomie 18)	0 (0,0 %)
Anomalies échographiques	0 (0,0 %)	14 (15,9 %)	2 (18,2 %)
STT	-	-	5 (45,4 %)

Dans le Groupe 3, on retrouve 2 cas d'ascite, et dans le Groupe 2, on distingue 14 cas de malformations échographiques, à savoir : trois cas d'anasarque, un cas d'ascite, une hernie diaphragmatique, une néphropathie, et huit cas de syndromes polymalformatifs.

Quatre des huit cas d'hydramnios existaient dans un contexte de syndrome polymalformatif.

3.3.3 Description des biologies initiales (Temps 1)

Tableau 5 : Marqueurs biologiques au Temps 1

	Plaquettes (/mm ³)		TP (%)		TCA (ratio)		Fibrinogène (g/L)	
	n	moyenne	n	moyenne	n	moyenne	n	moyenne
Groupe 1	13	257 846	6	98,0	4	0,97	5	4,26
Groupe 2	67	255 597	33	100,1	32	1,02	31	5,14
Groupe 3	14	265 875	5	91,8	4	1,01	5	5,13
p		0,8		0,08		0,7		0,4

Les marqueurs biologiques n'étaient statistiquement pas différents entre les 3 Groupes au Temps 1, mais le bilan d'hémostase complet n'était disponible que pour un tiers des patientes.

Groupe 1 : Aucune patiente n'avait un taux de TP < 70 %, ni de ratio TCA > 1,20. Une patiente seulement avait un fibrinogène abaissé à 2,44 g/L.

Groupe 2 : Trois patientes avaient des thrombopénies isolées, à 114 000, 147 000, 149 000/mm³.

Groupe 3 : Aucune anomalie n'avait été constatée.

3.4 Circonstances MFIU

Tableau 6 : Terme et circonstances du diagnostic

	Groupe 1 (n=17)	Groupe 2 (n=88)	Groupe 3 (n=11)
Terme au diagnostic (SA)	32,3 ± 4,4 [22,4-38,7]	30,7 ± 5,9 [21,6-41,0]	26,2 ± 3,9 [22-33,6]
Motif principal de consultation			
Diminution des MAF	3 (17,6 %)	31 (35,2 %)	2 (18,2 %)
Contractions utérines	4 (23,5 %)	16 (18,2 %)	0 (0,0%)
Métrorragies	7 (41,2 %)	3 (3,4 %)	0 (0,0%)
Rupture PDE	0 (0,0%)	8 (9,0 %)	2 (18,2 %)
Douleurs pelviennes	1 (5,9 %)	1 (1,1 %)	0 (0,0%)
Découverte échographique fortuite	1 (5,9 %)	24 (27,3 %)	6 (54,5 %)
Découverte fortuite au monitoring	1 (5,9 %)	5 (5,7 %)	1 (9,1 %)

3.4.1 Motif principal de consultation

Le diagnostic de MFIU était fortuit pour 38 femmes (32,8 %), que ce soit par échographie de routine ou lors d'un enregistrement monitoring.

Dix femmes (8,6 %) ont été dépistées alors qu'elles consultaient pour métrorragies.

Parmi ces dix femmes, sept présentaient des métrorragies abondantes, associées ou non à des contractions utérines ou des douleurs pelviennes, et quatre présentaient des saignements minimes, sans autre symptôme associé.

On note significativement plus de motif de consultations pour métrorragies dans le Groupe 1, que dans les autres groupes ($p < 0,001$).

Deux tests de Kleihauer étaient faiblement positifs lors du diagnostic. Aucune hémorragie foeto-maternelle grave n'a été mise en évidence.

Il s'agissait à 59,1 % de fœtus de sexe masculin, soit un sexe-ratio fœtus masculins/fœtus féminins de 1,47.

3.4.2 Terme au diagnostic

Le terme moyen au moment du diagnostic était de $30,5 \pm 5,7$ SA [21 ,6-41,0].

On ne retrouve pas de différence significative entre le terme moyen de diagnostic entre le Groupe 1 et le Groupe 2 (32,3 SA vs 30,6 SA ; $p=0,26$). Mais il apparaît nettement que le terme des MFIU est plus précoce dans le groupe des grossesses multiples que dans le Groupe 1 (26,2 SA vs 32,3 SA ; $p<0,001$) et que dans le Groupe 2 (26,2 SA vs 30,7 SA ; $p=0,01$).

3.4.3 Patientes « inquiétantes » à l'admission : Groupe 1

Aucun cas d'éclampsie ni de rupture utérine n'a été identifié.

3.4.3.1 Contexte de Prééclampsie ou de HELLP syndrome

Parmi les 17 patientes présentant un état clinique préoccupant à l'admission, 7 d'entre elles étaient d'emblée diagnostiquées prééclamptiques et une présentait un HELLP syndrome. Parmi les sept patientes prééclamptiques, cinq avaient une prééclampsie sévère.

Les motifs de consultation étaient variés : deux femmes (25 %) ont été diagnostiquées fortuitement, par échographie ou monitoring de contrôle, les autres se sont présentées aux urgences pour CU, ou diminution des mouvements actifs fœtaux.

Le terme moyen au diagnostic était de $30,4 \pm 5,2$ SA [22,4-36,9].

3.4.3.2 Contexte d'Hématome rétroplacentaire

Neuf patientes se sont présentées aux urgences dans un contexte très évocateur d'un HRP.

Le motif principal de consultation était la survenue de métrorragies (77,7 %) chez sept femmes et des CU ou douleurs pelviennes intenses chez deux autres patientes (22,2 %).

Trois (15,8 %) présentaient la triade classique de l'HRP, à savoir : les métrorragies, le « ventre de bois » et des douleurs pelviennes.

Aucune patiente n'a été dépistée fortuitement, et aucune n'a consulté pour une diminution isolée des mouvements actifs fœtaux. Pour quatre patientes (21 %), outre la forte suspicion clinique, l'HRP était formellement identifié à l'échographie.

Le terme moyen au diagnostic était de $34,0 \pm 2,8$ SA [30,3-38,7].

3.5 Prise en charge des Grossesses uniques

La prise en charge des grossesses uniques est décrite dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7 : Prise en charge entre MFIU et expulsion

	Groupe 1 (n=17)	Groupe 2 (n=88)
Terme de la MFIU (SA)	32,3 ± 4,4 [22,4-38,7]	30,7 ± 5,9 [21,6-41,0]
Troubles de coagulation au diagnostic MFIU	2 (11,1 %)	0 (0,0 %)
Terme d'accouchement (SA)	32,4 ± 4,3 [22,6-38,7]	31,0 ± 5,8 [21,9-41,1]
Temps de rétention (jours)	0,3 ± 0,7 [0-2]	2,0 ± 2,5 [0-9]
1 bilan	6 (35,3 %)	28 (31,8 %)
2 bilans	2 (11,8 %)	45 (51,1 %)
3-6 bilans	9 (52,9 %)	15 (17,0 %)

Tableau 8 : Voie d'accouchement et complications du post partum

	Groupe 1 (n=17)	Groupe 2 (n=88)	p
Poids fœtus (g)	1841,4 ± 849,2 [429-3335]	1603,4 ± 1154,6 [90-3870]	0,3
Voie d'accouchement			
Voies basses	8 (47,1 %)	87 (98,9 %)	
Césariennes	9 (52,9 %)	1 (1,1 %)	< 0,001
APD	7 (41,2 %)	71 (80,7 %)	0,002
AG	10 (58,8 %)	0 (0,0 %)	< 0,001
HPP vb (moyenne : ml)	3 (17,6 %) (1966)	5 (5,7 %) (880)	< 0,001
HPP césarienne (moyenne : ml)	7 (41,2 %) (2480)	0 (0,0 %)	
Transfert en réanimation	9 (52,9 %)	0 (0,0 %)	
Chorioamniotite	0 (0,0 %)	5 (5,7 %)	

Le temps de rétention était statistiquement différent entre les deux groupes ($p < 0,001$).

Le terme d'accouchement n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes ($p = 0,35$).

3.5.1 « Patientes non inquiétantes » à l'admission : Groupe 2

3.5.1.1 Contrôle du bilan d'hémostase

Un seul bilan a été effectué chez 28 patientes de ce groupe (soit 31,8 %), en raison d'un accouchement rapide pour seize d'entre elles (18,2 %).

Pour 45 femmes (51,1 %), deux bilans ont été réalisés entre le diagnostic de MFIU et l'expulsion. La seule justification à la répétition d'un deuxième bilan d'hémostase était l'existence même de la MFIU dans 64,8 % des cas ; celui-ci était réalisé à titre systématique.

Quinze femmes (17,0 %) ont eu de 3 à 6 bilans. Aucune patiente n'a eu plus de six bilans.

Nous allons étudier les variations des marqueurs biologiques entre le bilan réalisé lors du diagnostic de MFIU (Temps 2) et celui réalisé au moment de l'expulsion (Temps 3).

- Plaquettes

Tableau 9 : Évolution des plaquettes entre le Temps 2 et le Temps 3

	Plaquettes 2 (/mm3) n=86	Plaquettes 3 (/mm3) n=58	p
Numération plaquettaire			
moyenne	252 197	235 844	p=0,04
médiane	256 000	226 500	
25 %	195 000	189 000	
75 %	298 000	279 000	
minimum	104 000	128 000	
maximum	435 000	397 000	
Nombre de patientes			
< 100 000	0	0	
100 000 - 150 000	8 (9,3%)	6 (10,3%)	NS
100 000 - 435 000	78 (90,7%)	52 (89,6%)	

Huit patientes avaient des plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$ lors du diagnostic de la MFIU, sans autre anomalie biologique associée. Pour six d'entre elles, le taux a été contrôlé avant l'accouchement :

pour quatre patientes, le taux de plaquettes a augmenté, le taux est resté stable pour une autre, et pour la dernière, il a été constaté une baisse minime de 5 % (146 000 à 138 000).

Aucune aggravation n'a été constatée pour les 58 patientes ayant eu un bilan de contrôle avant l'expulsion. 26 patientes n'ont pas eu de nouveau bilan après la MFIU, dont 16 femmes en raison d'un accouchement rapide.

- TP

Tableau 10 : Évolution du TP entre le Temps 2 et le Temps 3

	TP 2 (%) n=84	TP 3 (%) n=54	p
moyenne	99	94	< 0,001
médiane	100	94	
25 %	92	86	
75 %	107	120	
minimum	76	60	
maximum	122	120	

Aucune femme ne présentait un TP < 70 % au moment du diagnostic. Une seule patiente avait un TP < 70 % au moment de l'accouchement : son TP était de 60 %.

- TCA

Tableau 11 : Évolution du ratio TCA entre le Temps 2 et le Temps 3

	Ratio TCA 2 n=81	Ratio TCA 3 n=54	p
moyenne	1,00	0,99	0,01
médiane	1,00	0,98	
25 %	0,96	0,93	
75 %	1,03	1,02	
minimum	0,81	0,83	
maximum	1,69	1,46	

Au Temps 2, trois patientes présentaient un ratio TCA > 1,20

- Une patiente atteinte d'un lupus couplé à un SAPL avait un ratio TCA à 1,69 au moment du diagnostic et son ratio TCA était de 1,46 lors de l'accouchement 48 heures plus tard.
- Une autre patiente avait un ratio TCA à 1,42. En raison d'un accouchement rapide, il n'a pas été réalisé de bilan de contrôle. Il a été découvert un lupus avec SAPL lors du bilan étiologique de la MFIU.
- La dernière patiente concernée avait un ratio TCA à 1,24 au moment du diagnostic. Elle n'a pas eu de bilan de contrôle lors de l'accouchement, deux jours plus tard.

Aucune de ces trois patientes n'a présenté d'hémorragie de la délivrance lors de l'expulsion.

Au Temps 3, une patiente présentait un ratio TCA > 1,20. Il s'agit de la patiente précédemment citée, qui avait aussi un TP<60%.

- Fibrinogène

Tableau 12 : Évolution du taux de fibrinogène entre le Temps 2 et le Temps 3

	Fibrinogène 2 (g/L) n=82	Fibrinogène 3 (g/L) n=52	p
moyenne	5,0	4,6	< 0,001
médiane	5,0	4,1	
25 %	4,0	3,8	
75 %	5,9	5,4	
minimum	2,8	2,1	
maximum	7,1	7,2	

Au Temps 2, une seule patiente avait un taux de fibrinogène < 3 g/L (2,85 g/L) et ce taux était ensuite de 3,42 g/L à l'accouchement, deux jours plus tard. Par ailleurs, son bilan d'hémostase et sa numération plaquettaire étaient normaux. Cette patiente consultait initialement pour des métrorragies minimales. Il n'y pas eu d'hémorragie de la délivrance lors de l'accouchement par voie basse. Un hématome rétro placentaire volumineux (12 cm) a été identifié lors de l'examen anatomopathologique.

Au Temps 3, une seule patiente présentait un taux de fibrinogène anormalement bas à 2,04 g/L. Il s'agit de la patiente précédemment citée, qui avait aussi un ratio TCA à 1,28, un TP à 60 %, et des plaquettes normales à 162 000/mm³.

Les facteurs II et V étaient normaux.

Ces modifications du bilan d'hémostase ont contre-indiqué la réalisation d'une APD, et la patiente a bénéficié d'un protocole sufentanyl/ketamine. Les saignements ont été physiologiques. Les contrôles réalisés en post partum retrouvaient les taux suivants : plaquettes 189 000, TP 61%, ratio TCA : 1,10 ; fibrinogène : 2,24 g/L.

Nous ne disposons pas de bilan d'hémostase lors du diagnostic de MFIU (Temps 2) ni de bilan de référence pour cette femme.

3.5.1.2 Accouchement

Parmi les 88 femmes « non inquiétantes », 1 seule césarienne a été réalisée sous rachianesthésie dans un contexte d'utérus bicatriciel.

Aucune anesthésie générale n'a été pratiquée. Quinze femmes n'ont pu bénéficier d'une anesthésie périmédullaire en raison d'un accouchement trop rapide.

Vingt-quatre patientes ont accouché d'un fœtus < 500 grammes et seize d'entre elles d'un fœtus < 400 grammes, alors que ces MFIU avaient été diagnostiquées entre 22 et 31 SA.

3.5.1.3 Complications et Hémorragies du post partum

On a dénombré trois hémorragies minimes de 700 à 750 ml, et deux hémorragies de 1000 et 1200 ml. L'hémorragie de 1000 ml s'est produite dans un contexte de sepsis sur cerclage de Shirodkar et l'hémorragie de 1200 ml a eu lieu en raison d'une atonie utérine. Aucune de ces hémorragies ne s'est compliquée de troubles de la coagulation. Aucune patiente n'a du être transfusée.

Cinq cas de chorioamniotite à BGN ont été identifiés dont deux se sont compliqués de sepsis, rapidement résolutifs sous antibiothérapie. Deux des cinq cas de chorioamniotite sont survenus dans un contexte de cerclage de Shirodkar.

3.5.2 Patientes « inquiétantes » à l'admission : Groupe 1

3.5.2.1 Contexte de Prééclampsie ou de HELLP syndrome (cf. Tableau n° 13)

➤ Prise en charge entre MFIU et expulsion :

Sur le bilan d'hémostase à l'admission, aucune de ces huit patientes ne présentait de coagulopathie. Mais pour deux patientes, il a été noté un taux de fibrinogène ≤ 3 g/L : à 2 g/L et 2,46 g/L.

Le nombre moyen de bilans d'hémostase réalisés était de 3,75 [3-6] ; la répétition des bilans a été justifiée par l'état clinique préoccupant.

Le délai moyen entre la MFIU et l'expulsion était de $0,6 \pm 0,9$ jour [0-2].

➤ Mode d'accouchement et complications :

Quatre patientes ont bénéficié d'un déclenchement artificiel du travail (par Mifépristone +/- Misoprostol). Quatre femmes ont pu accoucher par voie basse ; une d'entre elles a présenté un HELLP syndrome en cours de travail.

Deux césariennes ont été réalisées d'emblée pour sauvetage maternel en raison du HELLP syndrome, et dans un contexte de PE très sévère.

Deux autres césariennes ont été réalisées pour la survenue en cours de travail d'un hématome rétroplacentaire accompagné de troubles de la coagulation. Le volume des hémorragies était de 4,9 L et 2,5 L. A noter que ces femmes présentaient une hypofibrinogénémie ≤ 3 g/L à l'admission.

Cinq patientes ont nécessité un transfert en réanimation.

Tableau n°13 : Prise en charge et évolution des huit patientes prééclamptiques ou présentant un HELLP syndrome à l'admission.

Patiente	Terme (SA)	Motif consultation	Pathologie	Déclenchement artificiel du travail	Délai MFIU/ accouchement (jrs)	Nombre de bilans	AVB	APD	Césarienne		Evolution	HPP (ml)	Réa
									D'emblée	Après tentative VB (H)			
n°1	36	CU	PE sévère	non	0	4	non	oui	non	oui (7 H)	HRP/ CIVD	4900	oui
n°2	26	diminution MAF	PE sévère	oui	2	4	oui	oui	non	non	-	non	non
n°3	22	diminution MAF	PE sévère	oui	1	6	oui	oui	non	non	HELLP	non	oui
n°4	32	échographie	PE modérée	oui	2	3	oui	oui	non	non	-	non	non
n°5	28	CU	PE sévère	non	0	3	non	non	oui	non	-	non	oui
n°6	29	diminution MAF	PE modérée	oui	0	4	oui	oui	non	non	-	non	non
n°7	37	CU	PE sévère	non	0	3	non	non	non	oui (7 H)	HRP/ CIVD	2500	oui
n°8	34	monitoring	Hellp	non	0	3	non	non	oui	non	-	non	oui

Réa : transfert en réanimation en post partum immédiat

3.5.2.2 Contexte d' HRP (cf. Tableau n°14)

➤ Prise en charge entre MFIU et expulsion :

À l'admission, deux patientes étaient d'emblée en CIVD. La première a été immédiatement césarisée ; la seconde a eu un travail spontané et a pu accoucher par voie basse.

Par ailleurs, ces deux femmes et trois autres patientes avaient une hypofibrinogénémie ≤ 3 g/L à l'admission, compris entre 1,3 et 3 g/L.

Le nombre moyen de bilans d'hémostase réalisés était de 1,66 [1-3].

Le délai moyen entre la MFIU et l'expulsion était de 4,3 heures [1-10].

Le terme moyen d'accouchement était de 34,1 SA [30-39].

➤ Voie d'accouchement et complications :

Trois patientes ont pu accoucher par voie basse dans un contexte de travail spontané et d'une surveillance rapprochée. Deux patientes ont été césarisées alors qu'une voie basse était initialement tentée, en raison d'une hémorragie en cours de travail. Quatre césariennes étaient réalisées d'emblée devant l'état maternel inquiétant.

Les sept femmes du Groupe 1 admises avec une hypofibrinogénémie ≤ 3 g/L ont eu des hémorragies du post partum graves, de 1,9 à 5,7 L et ont toutes, sauf une, été transférées en réanimation.

Cinq patientes avaient une hypofibrinogénémie très inférieure à la normale, $\leq 2,5$ g/L et il a été montré qu'elles avaient significativement plus d'hémorragies du post-partum que les autres patientes ($p \leq 0,001$).

Par voie basse, le volume moyen des hémorragies était de 1966 ml et de 2590 ml par césarienne.

Sept patientes ont dû être transfusées, et deux ont nécessité des ligatures chirurgicales en cours de césarienne en raison d'une hémorragie massive. Aucune embolisation n'a été effectuée.

Tableau n°14 : Prise en charge et évolution des neuf patientes dans un contexte d'HRP à l'admission

Patiente	Terme (SA)	Motif consultation	Coagulopathie à l'admission	Délai MFIU/ accouchement (hrs)	Nombre de bilans	AVB	APD	Césarienne		CIVD/ coagulopathie	HPP (ml)	Réa
								D'emblée (AG)	Après tentative VB (H)			
n°1	33	métrorragies	non	2	1	oui	non	non	non	non	1500	non
n°2	36	métrorragies + CU	non	10	2	oui	oui	non	non	oui	1500	non
n°3	31	métrorragies + diminution MAF	non	2	2	non	non	oui	non	oui	non	non
n°4	35	métrorragies	non	1	1	non	non	oui	non	non	1250	non
n°5	30	métrorragies	non	10	3	non	non	non	oui (10 H)	oui	2000	oui
n°6	37	métrorragies	non	1	1	non	non	oui	non	oui	2100	oui
n°7	35	métrorragies	non	6	3	non	oui	non	oui (6 H)	oui	5700	oui
n°8	31	douleurs pelviennes	oui	1	1	non	non	oui	non	oui	1900	oui
n°9	39	CU	oui	6	1	oui	oui	non	non	oui	2900	oui

Réa : transfert en réanimation en post partum immédiat

3.6 Prise en charge des Grossesses multiples : Groupe 3

Deux circonstances sont à différencier : d'une part, la mort simultanée des deux fœtus avec un faible temps de rétention et la mort d'un seul fœtus avec la possibilité d'une rétention prolongée *in utero*. Le terme moyen d'expulsion des grossesses multiples était de 30,9 SA, contre 32,4 SA pour le Groupe 1 ($p=0,5$) et 31,0 pour le Groupe 2 ($p=0,9$).

3.6.1 Décès simultané des fœtus

Pour trois patientes, la mort des jumeaux était simultanée.

Dans deux cas, il s'agissait d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique et les MFIU sont survenues à 25 SA dans un contexte de Syndrome STT et à 26 SA sans contexte particulier. Les deux femmes ont accouché après déclenchement, deux et trois jours après la MFIU, sans aucune complication en post-partum. La troisième patiente a été césarisée en urgence pour sauvetage du troisième fœtus, alors que deux fœtus venaient de décéder simultanément à 25 SA.

Aucune perturbation du bilan d'hémostase n'a été identifiée.

3.6.2 Décès d'un seul fœtus

Tableau n°15 : Prise en charge des grossesses multiples avec MFIU et rétention d'un fœtus vivant

Patientes	Type de grossesse	Terme MFIU (SA)	Rétention (jours)	Nombre bilans	Terme d'expulsion (SA)	Voie d'accouchement	HPP (ml)
n°1	monobi	22	75	≥ 10	33	VB	2500
n°2	monobi	25	61	≥ 10	34	césarienne (rachi)	-
n°3	monobi	26	61	≥ 10	35	césarienne (rachi)	1200
n°4	monobi	32	35	≥ 10	37	césarienne (rachi)	-
n°5	monobi	34	12	≥ 10	35	césarienne (rachi)	1600
n°6	bibi	22	8	5	23	VB (APD)	-
n°7	bibi	24	91	≥ 10	37	VB (APD)	-
n°8	bibi	27	18	5	30	VB	-

VB : voie basse

rachi : rachianesthésie

monobi : monochoriale biamiotique

bibi : bichoriale biamniotique

Les patients n°1,2,3 ont présenté une MFIU dans un contexte de STT.

La patiente n°5 bénéficiait d'un suivi rapproché en raison d'une cholestase.

La patiente n°8 souffrait d'un diabète gestationnel, sous régime seul.

Deux césariennes ont été réalisées en raison de la mort fœtale de J1, une autre en raison de FFP devenus pathologiques. Aucune indication particulière n'a été retrouvée pour la quatrième césarienne.

L'hémorragie par voie basse était due à une atonie utérine ; seule cette patiente a été transfusée.

Pour toutes les patientes, la seule justification à la répétition du bilan d'hémostase était l'existence même de la MFIU et le prolongement de la grossesse pour le fœtus restant. Aucune femme n'a eu d'évolution clinique péjorative.

Les patientes ont eu de cinq à plus de dix bilans selon le temps de rétention.

Aucun bilan d'hémostase n'était perturbé lors du diagnostic, et les quatre marqueurs biologiques sont restés stables au Temps 3 (cf. Tableau n°16).

Tableau n°16 : Evolution du bilan d'hémostase entre le Temps 2 et le Temps 3 en cas de grossesse multiple et MFIU d'un seul fœtus

Pat	Plaquettes 2 (/mm³)	TP 2 (%)	TCA 2 (ratio)	Fibrinogène 2 (g/L)	Nombre de bilans	Plaquettes 3 (/mm³)	TP 3 (%)	TCA 3 (ratio)	Fibrinogène 3 (g/L)	D * (Plaquettes)	D * (TP)	D * (TCA)	D * (Fibrinogène)
N°1	230 000	-	-	-	≥ 10	246 000	98	1	3,81	16 000	-	-	-
N°2	261 000	100	1	4,68	≥ 10	229 000	100	1	3,64	- 32 000	0	0	- 1,04
N°3	233 000	100	0,9	5	≥ 10	212 000	100	0,91	5,72	- 21 000	0	0,01	0,72
N°4	127 000	89	0,95	4,2	≥ 10	145 000	98	0,97	4,95	18 000	9	0,02	0,75
N°5	238 000	108	1,04	5,9	≥ 10	260 000	81	1,17	4	22 000	- 27	0,13	- 1,9
N°6	322 000	100	0,91	7,2	5	336 000	99	0,93	7,37	14 000	- 1	0,02	0,17
N°7	283 000	67	1,06	4,63	≥ 10	173 000	77	1	4,3	- 110 000	10	-0,06	- 0,33
N°8	426 000	100	0,87	5,34	5	424 000	88	0,96	8,43	-2 000	- 12	0,09	3,09

**D : différence entre les valeurs des Temps 3 et 2*

3.7 Bilan étiologique

Tableau n° 17 : Bilan étiologique

	Groupe 1 (n=17)	Groupe 2 (n=88)	Groupe 3 (n=11)
Placentas			
Infarctus multiples	9 (52,9 %)	41 (43,7 %)	1 (11,1 %)
HRP	8 (47,1 %)	3 (3,4 %)	0 (0,0 %)
Chorioamniotites	0 (0,0 %)	5 (5,7 %)	0 (0,0 %)
Examens foetopathologiques	Négatifs (5)	14 cas d'anomalies	Négatifs (3)
Bilan de thrombophilie	8 bilans (47, 1 %)	33 bilans (37,5 %)	3 bilans (27,2 %)

3.7.1 Analyse anatomopathologique du placenta

Dans 112 cas (95,7 %), le placenta a été adressé à l'anatomopathologiste.

➤ HRP

Parmi les onze cas d'HRP formellement identifiés lors de l'accouchement, seulement sept ont été retrouvés lors de l'examen anatomopathologique. En effet, quatre d'entre eux, trop frais ou trop anciens, n'ont pu être authentifiés lors de l'analyse, malgré la certitude clinique. Par ailleurs, il a été retrouvé un HRP chez une patiente souffrant de prééclampsie lors de l'expulsion, alors que cliniquement, il n'y avait pas de suspicion d'hématome.

Trois autres cas d'HRP ont été découverts dans le Groupe 2 ; les trois femmes concernées présentaient des métrorragies à minima au diagnostic et pendant l'expulsion, sans argument véritable pour un HRP.

➤ Infarctus multiples

Sur 41,0 % des placentas du Groupe 2, il a été retrouvé des infarctus multiples. 100,0 % des placentas du Groupe 1 étaient concernés par ces anomalies et dans 52,9 % des cas, elles étaient isolées, sans HRP associé.

➤ Chorioamniotites

5 cas (4,3 %) avérés de chorioamniotite ont été identifiés, alors qu'ils étaient suspectés cliniquement et confirmés *a posteriori* par les examens biologiques.

3.7.2 Examen foetopathologique

Pour 43 patientes (37,0 %), l'examen foetopathologique n'a pas été effectué. Pour 14 patientes (12,1 %) seulement, l'examen foetopathologique a permis de révéler des malformations, connues en antenatal, et un cas rare de lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale type 2 a été découvert.

3.7.3 Bilan de thrombophilie

Le bilan de thrombophilie était absent dans 62 % (n=72) des dossiers médicaux. Il était négatif pour 34 femmes. Une anomalie a été mise à jour lors du bilan chez 10 femmes (8,6 % de l'effectif global). Cas révélés :

- 5 déficits en Protéine S
- 1 déficit en Protéine C
- 1 mutation hétérozygote du facteur V leiden
- 1 mutation hétérozygote du gène MTHFR (en présence d'anticorps antinucléaires)
- 1 Syndrome des antiphospholipides (ACC + antiprothrombinase)
- 1 mutation hétérozygote G20210A (avec survenue d'une embolie pulmonaire sur phlébite bilatérale à 2 semaines de la MFIU).

3.7.4 Anomalie cordonale

Les examens foetopathologique et anatomopathologique du placenta ont permis de mettre en évidence 15 (12,9 %) anomalies funiculaires, comme des nœuds serrés du cordon ou une striction cervicale du fœtus, sans certifier leur imputabilité certaine dans la MFIU.

4. DISCUSSION

4.1 Épidémiologie

Dans notre étude, le taux de morts fœtales *in utero* est de 0,31 % du total des naissances sur une période de dix ans.

Un décret, édité en 2008 (18), laissait au libre choix des parents l'enregistrement des morts-nés en dessous des seuils de 22 SA ou 500g ; mais une circulaire d'octobre 2011 (19), faisant suite à la circulaire du 19/06/2009 (20) a ordonné la production d'un Résumé d'Unité Médicale (RUM) pour tous les enfants nés sans vie et les produits d'interruption de grossesse pour motif médical, à partir de 22 SA révolues. Il s'agit de la limite recommandée dans l'ICD 10 de l'OMS pour l'enregistrement des naissances (21). Nous nous sommes donc basés sur ces consignes nationales et internationales pour choisir le terme limite de 22 SA, sans condition de poids.

En France, le taux de mortinatalité (prenant en compte les expulsions de fœtus morts après 22 semaines de gestation, qu'ils soient le fruit d'une IMG ou d'une MFIU) s'élevait à 9,3 pour 1000 naissances en 2007. Selon le dernier rapport EURO-PERISTAT (22), il s'agissait là d'un des plus élevés de l'Union Européenne, or il s'agit d'un des dix indicateurs essentiels de surveillance et d'évaluation de la santé périnatale. L'incidence des MFIU est plutôt stable ces 50 dernières années dans les pays développés (10) avec des taux compris entre 3 et 12 pour mille (10,23). Il semble que notre taux est un peu inférieur aux taux moyens décrits récemment dans la littérature aux alentours de 6 pour mille (1,11,24). Des nuances sont à apporter ; en effet, le terme minimum varie de 20 à 28 SA, selon le pays et l'étude réalisée, et nous n'avons pas pris en considérations les fœtus après IMG.

4.2 Hémostase et grossesse

Il existe d'importantes modifications d'hémostase pendant la grossesse, en faveur d'un état hypercoagulabilité, dont le rôle est de permettre l'arrêt de l'hémorragie lors de la délivrance (25).

La numération plaquettaire d'une femme enceinte s'apparente aux taux habituellement retrouvés chez les patientes non gravides. Toutefois, on note une thrombopénie gestationnelle par dilution (augmentation du volume plasmatique) et par consommation accrue des plaquettes pendant la grossesse, qui peut atteindre 80 à 150 G/L (26).

On note une activation endothéliale et une activation de la coagulation plasmatique par

augmentation des facteurs VIII, V, VII, X, II, et Facteur de Willebrand (25). Le fibrinogène s'accroît aussi dès le troisième mois pour atteindre une concentration physiologique d'environ 5 g/L en fin de grossesse. De là, découle un état d'hypercoagulabilité, majoré par la baisse de certains inhibiteurs physiologiques (antithrombine, protéine S) et par une diminution de l'activité fibrinolytique (diminution du t-PA, augmentation du PAI-1-endothélial et présence de PAI-2 placentaire) (26–28). Ces modifications de l'hémostase s'intensifient progressivement pendant la grossesse pour atteindre leur maximum avant l'accouchement.

En conséquence sur l'hémostase, on remarque un léger raccourcissement du TCA et une augmentation du TP (26). Des recommandations formulées d'experts ont précisé les variations physiologiques des marqueurs d'hémostase liées à la grossesse. Ainsi, le TP est plutôt de 80-100 % contre 70-100 % chez une femme non gravide, et le fibrinogène de 3 à 4,5 g/L plutôt que de 2 à 4 g/L. Enfin, pour la numération plaquettaire, la limite inférieure est plutôt de 100 G/L que 150 G/L (25).

La plupart des travaux suggère ainsi l'existence d'un certain degré de coagulation intravasculaire dès la quinzième semaine de la grossesse, due à l'accroissement du matériel procoagulant et à la réduction de l'activité thrombolytique. Après l'accouchement, la numération plaquettaire se normalise dans les douze heures, et les taux de facteurs de la coagulation se normalisent en 3 à 6 semaines (25).

➤ Quel bilan d'hémostase avant le travail ?

Les sociétés savantes d'anesthésie-réanimation ont publié des recommandations en 2006 concernant la mise en place d'une péridurale pour le travail ; en cas de grossesse normale et en l'absence d'anamnèse personnelle ou familiale hémorragique, aucun bilan biologique n'est nécessaire et « *au-dessus d'un seuil de 75000 plaquettes, il est admis qu'on peut réaliser une péridurale sans risque hémorragique particulier.* » (29).

Cependant, des bilans biologiques complets (TP, TCA, NFS-Plaquettes, Groupe Rhésus RAI) sont encore prescrits de manière systématique lors de la consultation d'anesthésie pre partum, et représentent un surcoût important en matière de santé publique. Or l'étude menée par Simon et al en 1997 sur 797 femmes a montré que la numération plaquettaire réalisée plusieurs semaines avant l'accouchement n'était pas fiable pour prédire la thrombocytopénie pendant le travail (30).

Des recommandations plus récentes, élaborées avec le CNGOF, et portant sur les examens pré interventionnels systématiques, ont été validées par le Conseil d'administration de la SFAR le 13/01/12 (31). Il a ainsi été recommandé de « *ne pas prescrire un bilan systématique d'hémostase comprenant Temps de Quick (TP), Temps de céphaline avec activateur (TCA), dosage du fibrinogène, numération plaquettaire dans le cadre d'une grossesse normale et en l'absence d'élément à l'interrogatoire et à l'examen clinique en faveur de la présence d'une anomalie de l'hémostase, y compris avant la réalisation d'une ALR pérимédullaire.* » (GRADE 1-). Ce bilan d'hémostase est souvent réalisé de manière systématique pour dépister une anomalie biologique pouvant compliquer l'anesthésie pérимédullaire, l'anesthésie générale ou l'accouchement.

Parmi les complications, l'hématome pérимédullaire constitue la complication la plus redoutée lors de l'anesthésie pérимédullaire, avec une incidence faible, de 1/158 000 à 1/500 000, selon les méthodologies utilisées. Dans tous les cas décrits, un trouble de l'hémostase était présent, dans un contexte de PE associée à un HELLP syndrome ou à un HRP (32,33).

Le second argument serait l'identification prédictive des patientes à risque d'hémorragie du post partum (HPP), mais il n'existe aucune pathologie asymptomatique entraînant des modifications des TP et TCA associées à un risque hémorragique.

Pour la SFAR (31), il est aussi recommandé de disposer d'une RAI datant de moins de trois jours, et non d'un mois, pour les situations à risque hémorragique : « *antécédent d'hémorragie du post-partum, HELLP syndrome, hématome rétroplacentaire, mort fœtale in utero, anomalies d'insertion placentaire, grossesse gémellaire, utérus cicatriciel, chorioamniotite ou trouble d'hémostase connu* ».

Il est précisé dans le texte que les recommandations éditées ne s'appliquent qu'« *aux femmes enceintes avec une grossesse à terme de déroulement normal et ne présentant pas à l'interrogatoire et à l'examen clinique le moindre facteur de risque ou symptôme d'anomalie de la coagulation ou de pathologie obstétricale susceptible d'entraîner un risque hémorragique, (HELLP syndrome, hématome rétroplacentaire, mort fœtale in utero, anomalies d'insertion placentaire, ou chorioamniotite)* ». À l'entrée de la patiente en salle de naissance, obstétriciens et anesthésistes doivent alors réévaluer le déroulement normal de la grossesse, et identifier, le cas échéant une mort fœtale *in utero*, considérée à haut risque hémorragique au même titre qu'une pathologie obstétricale aiguë et grave.

4.3 MFIU et prise en charge

➤ Premières observations et concept de « CIVD chronique »

Dans les années 50, avec le développement des dosages concernant l'hémostase, des équipes se sont intéressées aux modifications de la coagulation chez la femme enceinte en cas de MFIU.

Suite aux travaux préliminaires de Weiner et Reid en 1950 (34), Pritchard et al ont réalisé en 1955 une étude sur 31 patientes porteuses d'une MFIU (entre 14 et 38 SA) (13). Une surveillance régulière du taux de fibrinogène (facteur 1 de la coagulation) était alors effectuée à partir de la troisième semaine de diagnostic post MFIU. L'accouchement avait lieu entre la 4^{ème} et la 15^{ème} semaine après le diagnostic de MFIU, par mise en travail spontané. Une hypofibrinogénémie (taux < 1,5 g/ml) a été observée chez 8 patientes (soit 25 %) de l'effectif, avec 3 cas de manifestations hémorragiques contre 5 cas d'expulsion sans particularité. La chute du taux de fibrinogène était plutôt progressive jusqu'à l'expulsion, puis revenait progressivement à la normale. Quelques années plus tard, Goldstein et Reid ont réaffirmé cette théorie ; dans leur étude, 25% des femmes n'ayant pas accouché à 4 semaines de la MFIU présentaient des signes de coagulopathie, avec diminution simultanée des plaquettes, du plasminogène, du fibrinogène, et de l'antithrombine 3. Par ailleurs, ils ont noté une augmentation du nombre d'hémorragies de la délivrance chez ces femmes là, avec au niveau biologique, une augmentation des Produits de Dégradation de la Fibrine (PDF) (14).

Ainsi, certains auteurs ont évoqué le concept de CIVD chronique, retrouvé actuellement dans la littérature (15,17,35,36).

La physiopathologie correspondrait à la libération de thromboplastines tissulaires, qui causeraient la consommation excessive de fibrinogène au sein du placenta et de la circulation maternelle (37). Au début, la mère parviendrait à compenser la surconsommation en fibrinogène, puis une décompensation surviendrait, avec un état d'hypocoagulabilité et d'hypofibrinogénémie (32), décrite comme inductrice d'hémorragies graves (38,39).

Certaines équipes ont alors proposé l'introduction d'une anticoagulation préventive par héparine, en cas d'hypofibrinogénémie associée à une MFIU afin de limiter le développement d'une CIVD (40,41).

Le plus couramment, les équipes obstétricales ont pris le parti d'avoir une attitude active dans la prise en charge des MFIU avec une indication au déclenchement rapide (dans les 48 heures) après le diagnostic de MFIU, comme le recommande l'American College of Obstetricians and Gynecologists (42).

À l'inverse, certains auteurs, comme Magann et al (43) ont publié des travaux visant à remettre en cause cette théorie et à démontrer que la morbidité maternelle en cas de MFIU était similaire à celle retrouvée dans une grossesse non compliquée avec fœtus vivant.

Une étude intéressante menée par Maslow en 1996 visait à déterminer les facteurs associés à une coagulation anormale dans un contexte de MFIU (44). Un score de coagulabilité a alors été établi à partir des plaquettes, du TP, du TCA, et du fibrinogène. 10,4 % des patientes (19/164) avaient un score de coagulabilité ≥ 4 (37). Il a été montré qu'un tel score était associé à une maladie de la grossesse ($p < 0,05$), notamment à un décollement placentaire ($p < 0,001$) ou à une perforation utérine ($p < 0,05$). Seulement quatre femmes (3,2 %) sans pathologie obstétricale identifiable avaient un score ≥ 4 .

Dans l'étude de Tempfer de 2009 menée sur 104 patientes avec MFIU, l'accouchement avait lieu en moyenne 28,8 heures après le diagnostic de MFIU (37). Dans cette étude, la survenue d'une « coagulopathie » était définie par la « réalisation d'une transfusion », critère qui nous apparaît peu spécifique, et dont l'indication n'est pas assez bien définie. Douze femmes avaient dû être transfusées et dix de ces douze femmes présentaient une coagulopathie biologique (définie exclusivement par la perturbation d'un seul marqueur biologique) dont six dans un contexte obstétrical grave de prééclampsie, de HELLP syndrome, ou de rupture utérine. Parmi les douze patientes, quatre (3 %) ont présenté une « coagulopathie » sans facteur de risque autre que la MFIU. Peu d'informations étaient fournies sur les 92 autres femmes ; 32 d'entre elles avaient des marqueurs biologiques d'hémostase hors des normes du laboratoire en début de grossesse, mais n'ont pas développé de coagulopathie. Sur cet argument, Tempfer recommandait alors de ne pas répéter les bilans d'hémostase dans un contexte de MFIU. Il est cependant regrettable que peu d'informations nous aient été délivrées au sujet des patientes sans pathologie obstétricale, et que l'évolution des bilans d'hémostase n'ait pas été détaillée.

➤ Prise en charge des 88 patientes « non inquiétantes »

Dans notre étude, 45 femmes (51,1 %) ont eu deux bilans entre le diagnostic de MFIU et l'expulsion ; dans 64,8 % des cas, celui-ci était réalisé systématiquement, par crainte d'une perturbation du bilan d'hémostase, sans modification clinique. Quinze femmes (17,0 %) ont même eu de 3 à 6 bilans. Aucune aggravation n'a été constatée pour les 58 patientes ayant eu au moins un bilan de contrôle avant l'expulsion. Le temps de rétention moyen était de 2,0 jours ($\pm 2,5$) entre le moment du diagnostic et l'expulsion ; mais les poids des fœtus à l'expulsion témoignent de temps

de rétention beaucoup plus longs. En effet, vingt-quatre patientes ont accouché d'un fœtus < 500 grammes et seize d'entre elles d'un fœtus < 400 grammes, alors que les MFIU avaient été diagnostiquées entre 22 et 31 SA. Certaines grossesses s'étaient donc arrêtées précocement, et les rétentions fœtales étaient alors prolongées, sans survenue de complications cliniques ou de coagulopathie.

Parmi les cinq cas d'hémorragies de la délivrance, il n'a été détecté aucune perturbation du bilan d'hémostase. Notre taux d'hémorragies du post partum était de 5,7 %, et apparaît tout à fait similaire aux taux retrouvés dans la littérature en cas de grossesse « normale » (44).

Une seule patiente présentait des marqueurs d'hémostase modérément perturbés au Temps 3 (TP=60 %, ratio TCA=1,28, et taux de fibrinogène à 2,04 g/L) avec un taux de plaquettes normal (168 000/mm³), mais on ne dispose d'aucun référentiel pour cette patiente, ni pendant la grossesse ni lors de ses trois précédents accouchements. Les taux sont restés relativement identiques en post partum et il n'a pas été prescrit de bilan de contrôle à la sortie. Il semble que ces troubles modérés de l'hémostase ne soient pas en rapport direct avec la survenue de la MFIU. La numération plaquettaire est restée normale, le fibrinogène ne s'est pas effondré ; la coagulopathie de consommation apparaît peu probable. De plus, il n'y a pas eu de complication à l'accouchement, pas d'hémorragie du post-partum. La patiente a-t-elle un trouble de l'hémostase constitutionnel comme un déficit en Facteur VII ou en Facteur X ? L'hypothèse d'un déficit acquis n'est pas non plus exclue ; s'agit-il d'une hypovitaminose K débutante, d'une hépatopathie chronique, malgré le Facteur II normal ?

➤ Prise en charge des 11 grossesses multiples

La mortalité néonatale des grossesses gémellaires est jusqu'à sept fois supérieure à celle des singletons et touche environ 5 % de toutes les grossesses gémellaires.

Dans notre étude, onze cas (9,5 % de l'effectif total) de grossesses multiples ont été dénombrés, à savoir dix cas de grossesses gémellaires et un cas de grossesse triple.

Le terme moyen au diagnostic était plus précoce dans ce groupe (26,2 ± 3,9 SA). La plupart des patientes (77,8 %) avait consulté après la découverte fortuite de la MFIU. Aucune d'entre elles n'a consulté dans un contexte inquiétant de métrorragies, ni de contractions utérines ni de douleurs pelviennes. Aucun trouble de l'hémostase n'a été mis en évidence lors du diagnostic.

Dans trois cas, la mort des fœtus était simultanée et l'expulsion s'est faite rapidement, sans aucune complication notable.

Au sujet des grossesses prolongées, Duchinski et al (45) ont développé le concept de coagulopathie maternelle précédemment cité, qui, selon lui, s'aggrave dans le temps ; l'élévation de produits de dégradation de la fibrine et la production de monomères de fibrine apparaîtraient après 4 semaines de rétention, alors que l'hypofibrinogénémie et la thrombopénie apparaîtraient au bout de six semaines.

Certaines études retrouvent ainsi des complications maternelles, comme l'étude de Fernandez-Miranda et al, menée en 2012 sur 51 cas de mort fœtale *in utero* sur grossesses gémellaires ; dans 68,7 % des cas, ont été retrouvées des complications diverses, comme 12,2 % de prééclampsies, et 12 % de coagulopathies (22).

C'est sur cette argumentation que les bilans d'hémostase ont été surveillés régulièrement pour les huit patientes qui prolongeaient leur grossesse, de 8 à 91 jours; on note un minimum de 5 bilans pour deux patientes jusqu'à plus de dix bilans pour les autres. Pour toutes les patientes, la seule justification à la répétition du bilan d'hémostase était l'existence même de la MFIU et la crainte de la survenue d'une CIVD. Aucun contrôle de l'hémostase n'a été réalisé pour motif clinique. Aucun cas de trouble de l'hémostase ou de CIVD n'a été relevé, ce qui semble corroborer d'autres études (46–48) et les travaux d'Augé et al présentés lors de la VIII^{ème} Journée Interdisciplinaire en Hémostase, Gynécologie, Obstétrique, Anesthésie, et Néonatalogie (49). Par ailleurs, aucune contre-indication n'a été émise pour la réalisation de l'anesthésie périmédullaire.

Seulement une femme présentait un taux de plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$ (à $145\,000/\text{mm}^3$) lors de l'expulsion, mais celle-ci avait déjà une thrombopénie relative à $127\,000/\text{mm}^3$ lors du diagnostic de MFIU. Par ailleurs, aucune d'entre elles ne présentait un TP ou un ratio TCA pathologique, et cela malgré des durées de rétention prolongées. Enfin, aucune de ces huit patientes n'avait une hypofibrinogénémie $\leq 3\text{ g/L}$ au moment de l'accouchement.

De la même manière, aucune de nos patientes n'a présenté de complication obstétricale à type de prééclampsie, ce qui rejoint l'argumentation de Deveer (50). On s'interroge alors sur le rôle protecteur du fœtus vivant qui agirait comme une sorte de « filtre » face aux thromboplastines excrétées (47) et qui permettrait la correction de l'hypofibrinogénémie (51).

Trois de nos grossesses gémellaires se sont soldées par une hémorragie du post partum, à savoir deux hémorragies modérées dans un contexte de césarienne (1200 et 1600 ml) et une hémorragie sévère, sur atonie utérine, lors d'un accouchement par voie basse (2500 ml). En l'absence de

contexte obstétrical particulier, et en l'absence de trouble d'hémostase prédictif, il est très probable que ces complications hémorragiques soient en rapport avec la grossesse multiple.

➤ Prise en charge des 17 patientes « inquiétantes »

Une consommation tabagique plus importante a été retrouvée dans ce groupe, ce qui confirme de nombreuses études (52–56), ainsi qu'un IMC plus important que dans les deux autres groupes.

- Contexte d'HRP

Pour neuf patientes (7,7 % de l'effectif total), nous avons eu une suspicion d'HRP dès l'admission. Parmi les toutes les naissances confondues, le taux d'HRP varie entre 0,6 et 1,5 % (30,54,55,57,58). L'HRP est décrit comme le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré (57).

Il est important de souligner qu'aucune de ces MFIU n'a été dépistée dans un contexte fortuit. Ainsi, toutes ces MFIU étaient « symptomatiques » à l'admission de la patiente.

Sept patientes présentaient dès l'admission des métrorragies abondantes, et deux autres consultaient pour des douleurs pelviennes intenses ou des contractions utérines permanentes. Cette clinique corrobore les descriptions faites dans plusieurs études (52,57,59). Seules trois de nos patientes présentaient la triade classique « métrorragies, CU, douleurs abdominales ». L'HRP avec diagnostic de MFIU correspond aux stades III des classifications de Page (60) et de Sher (61), avec une distinction selon l'existence ou non d'une coagulopathie (IIIa et IIIb de la classification de Sher).

Une telle situation doit nous inquiéter car l'HRP est pourvoyeur de coagulopathies (30,59,61–63) et il est retrouvé plus de complications maternelles en cas de MFIU (56,64). Au niveau physiopathologique, il y a une consommation locale intra-utérine du fibrinogène par coagulation extravasculaire, ainsi qu'une coagulopathie disséminée par libération massive de facteur tissulaire ou libération d'activateurs de la fibrinolyse placentaire (t-PA) (57). Les troubles de la coagulation sont alors induits par l'irruption dans la circulation de matériel thromboplastique d'origine placentaire. Par ailleurs, l'hypovolémie et l'hypoxie provoquent une réponse endothéliale avec production de cytokines pro-inflammatoires, et radicaux libres. Il existe alors une cascade de la coagulation avec la consommation rapide des facteurs de la coagulation et formation de thrombi ; surviennent alors la thrombopénie et les troubles de l'hémostase (59). Les produits de dégradation

de la fibrine et du fibrinogène sont en partie incriminés dans l'atonie utérine parfois constatée ; celle-ci est d'autant plus redoutable qu'elle n'est pas sensible aux ocytotiques (57,61).

Sept des neuf patientes ont développé une coagulopathie sévère lors de l'expulsion ; la surveillance très rapprochée des patientes avec la multiplication des bilans d'hémostase dans ce contexte est tout à fait justifiée et en accord avec la littérature, ce d'autant que 50 % des facteurs de la coagulation peuvent être consommés avant que les tests de coagulation ne soient anormaux (59).

Alors qu'en présence d'un enfant vivant, nous devons privilégier une césarienne en urgence pour sauvetage fœtal, il est préférable d'opter pour une voie basse tant que l'état maternel le permet (54,64), d'autant que l'apoplexie utérine (utérus de Couvelaire) rend l'hystérotomie très hémorragique (65).

- Contexte de PE / HELLP syndrome

Par ailleurs, huit patientes (soit 6,9 % de l'effectif total) avaient une prééclampsie ou un HELLP syndrome à l'admission. Dans deux cas, un HRP est survenu ; cette évolution n'est pas surprenante, car la prééclampsie est un des facteurs de risque de l'HRP (52,55,66). Ces deux HRP ont été associés à une CIVD. Dans l'étude de Lester et Roth (67), 2,6 % des prééclampsies évoluent vers une coagulopathie et 14 % des cas totaux de CIVD en obstétrique émanent d'une prééclampsie sévère ou d'un HELLP syndrome (63). Enfin pour Weiner (16), la prééclampsie représente la première cause de défibrination en Obstétrique (16), et s'accompagne de 7 à 38 % d'anomalies de l'hémostase (68–70).

En présence d'une prééclampsie ou d'un HELLP syndrome, un bilan d'hémostase doit être effectué à l'entrée en salle de naissance (31). En plus de la surveillance clinique, la répétition des bilans biologiques se justifie aisément par le risque de troubles de l'hémostase et donc de complications hémorragiques lors du travail et de l'expulsion.

➤ Hypofibrinogénémie

Comme nous l'avons dit précédemment, les dosages des différents facteurs de la coagulation au cours d'une grossesse normale montrent une élévation progressive jusqu'à l'accouchement des facteurs pro-coagulants (fibrinogène, V, VII, IX, X, Von Willebrand) (27). Ainsi, une baisse du

fibrinogène en fin de grossesse, à des taux ≤ 3 g/L doit particulièrement nous alerter et être considéré comme anormal.

Au cours d'une hémorragie du post partum, il y a une activation de la coagulation et de la fibrinolyse, et biologiquement, cela se traduit par une baisse du fibrinogène et l'élévation des D-dimères (39).

La baisse du fibrinogène prédit l'évolution sévère de l'hémorragie dès que l'HPP commence (30,39,71,72). Dans la récente étude de Cortet et al en 2012 (73), un fibrinogène mesuré entre 2 et 3 g/L prédit la survenue d'une hémorragie du post partum avec un OR de 1,90 et un OR de 11,99 en cas de fibrinogène < 2 g/L (73).

Une hypofibrinogénémie $\leq 2,5$ g/L semble prédictive d'une hémorragie du post-partum. L'identification de ce trouble de l'hémostase devrait permettre au clinicien de repérer une patiente à risque d'hémorragie, et d'adapter sa surveillance clinique et biologique.

4.4 Limites de l'étude

En premier lieu, nous pouvons regretter le caractère rétrospectif de notre étude, ce qui implique certaines données manquantes, cliniques ou biologiques. De plus, la MFIU reste un évènement rare et impose donc plusieurs années d'études pour avoir un effectif suffisant de patientes, ce qui rend la cohorte moins homogène.

Pour décrire et comparer l'évolution des données biologiques dans le temps, il aurait été intéressant de classer les patientes selon des seuils de référence que nous n'avons pas trouvés dans la littérature. Nous avons donc été obligés de faire des comparaisons avec les valeurs numériques, ce qui manque de pertinence. De plus, il est regrettable que la comparaison des bilans d'hémostase entre le diagnostic de la MFIU et l'expulsion n'ait pu concerner qu'une cinquantaine de grossesses uniques, par absence de bilan au Temps 3.

Certaines critiques peuvent être émises au sujet de la classification des patientes. Nous avons décidé de les classer selon le contexte clinique à l'admission. Le diagnostic de prééclampsie répond à des critères objectifs qu'il est aisé d'identifier pour le clinicien. Il nous a été aussi facile, lors de la revue des dossiers, de les identifier rétrospectivement et de considérer « inquiétantes » les patientes prééclamptiques. L'HRP est de diagnostic plus difficile, c'est ainsi que nous avons parlé de « suspicion d'HRP », en raison d'un faisceau d'arguments cliniques. Notre recueil revêt ici un

caractère plus subjectif, dépendant des examens cliniques et commentaires stipulés dans les dossiers.

Par ailleurs, nous n'avons pas spécifiquement recherché le mode d'entrée en travail des patientes, qu'il soit spontané ou non. Le déclenchement artificiel du travail par prostaglandines ou ocytocine n'ayant pas été précisé, nous n'avons pas étudié son implication ou son interférence sur la survenue d'hémorragies du post partum.

Enfin, nous avons seulement évoqué le bilan étiologique effectué chez les 116 patientes, en prenant le parti de ne pas discuter ici l'imputabilité des causes retrouvées sur la survenue des MFIU.

5. CONCLUSION

La survenue d'une MFIU représente une situation préoccupante pour les anesthésistes et les obstétriciens, qui redoutent une coagulopathie. La MFIU est considérée comme un «*facteur de risque susceptible d'entraîner un risque hémorragique*», au même titre qu'un HELLP syndrome, un hématome rétro-placentaire, ou une anomalie de l'insertion placentaire.

Notre étude montre que les MFIU diagnostiquées dans un contexte clinique non inquiétant ne s'accompagnaient pas de troubles de l'hémostase, et cela malgré des temps de rétention prolongée lors des grossesses multiples. Ainsi, il n'apparaît pas justifié de répéter les bilans d'hémostase jusqu'à l'accouchement, et l'anesthésie périmédullaire doit être indiquée avec les mêmes critères que dans le cadre d'une grossesse normale. Bien sûr, l'obstétricien devra suivre la patiente tout au long du travail pour détecter des signes cliniques évocateurs d'une complication obstétricale, et adapter alors la surveillance biologique.

Dans notre étude, seules les patientes admises dans un contexte de prééclampsie, de HELLP syndrome, ou d'hématome rétro-placentaire développent des coagulopathies responsables d'hémorragies sévères du post partum. Ces troubles de l'hémostase maternelle sont liés à la cause obstétricale grave de la MFIU, et ne doivent pas être considérés comme une conséquence de celle-ci. Dans ces cas, il est bien sûr justifié et approprié de contrôler l'hémostase maternelle jusqu'à l'accouchement, au même titre que les grossesses sans MFIU.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Martinek IE, Vial Y, Hohlfeld P. Management of in utero foetal death: Which assessment to undertake? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2006 Oct;35(6):594–606.
2. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*. 2013 Jan 24;346(jan24 3):f108–f108.
3. Horn L-C, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Apr 15;113(2):134–8.
4. Stormdal Bring H, Hulthén Varli IA, Kublickas M, Papadogiannakis N, Pettersson K. Causes of stillbirth at different gestational ages in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jan;93(1):86–92.
5. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Sep;189(3):861–73.
6. McClure EM, Goldenberg RL. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Aug;14(4):182–9.
7. Gaudineau A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 Dec;42(8):895–910.
8. Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Mar;194(3):840–5.
9. Wigglesworth JS. Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. *Lancet*. 1980 Sep 27;2(8196):684–6.
10. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Dec;193(6):1923–35.
11. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011 Dec 14;306(22):2459–68.
12. Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, Smith GCS, Pauli RM, Wapner RJ, et al. Stillbirth classification--developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol*. 2009 Oct;114(4):901–14.
13. Pritchard JA, Ratnoff OD. Studies of fibrinogen and other hemostatic factors in women with intrauterine death and delayed delivery. *Surg Gynecol Obstet*. 1955 Oct;101(4):467–77.
14. Goldstein DP, Reid DE. Circulating fibrinolytic activity-- a precursor of hypofibrinogenemia following fetal death in utero. *Obstet Gynecol*. 1963 Aug;22:174–80.
15. Finley BE. Acute coagulopathy in pregnancy. *Med Clin North Am*. 1989 May;73(3):723–43.

16. Weiner CP. The obstetric patient and disseminated intravascular coagulation. *Clin Perinatol*. 1986 Dec;13(4):705–17.
17. Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. *Am J Hematol*. 1998 Sep;59(1):65–73.
18. Décret n°2008-800 du 20 août 2008 relatif à l'application du second alinéa de l'article 79-1 du code civil. www.legifrance.fr/.
19. Circulaire DGS/DGOS/DREES/MC1/R3/BESC/2011/403 du 26 octobre 2011 relative au rappel des modalités d'enregistrement et de codage des morts-nés dans le PMSI nécessaires à la production de l'indicateur de mortalité. 2011.
20. Circulaire interministérielle DGCL/DACS/DHOS/DGS/DGS/2009/182 du 19 juin 2009 relative à l'enregistrement à l'état civil des enfants décédés avant la déclaration de naissance et de ceux pouvant donner lieu à un acte d'enfant sans vie, à la délivrance du livret de famille, à la prise en charge des corps des enfants décédés, sans vie et des fœtus. 2009.
21. Organisation Mondiale de la Santé. Classification Internationale des Maladies, 10ième édition, (vol. 2, p. 134-138).
22. Zeitlin J, Mohangoo A. European Perinatal Health Report. Better statistics for better health for pregnant women and their babies. www.europeristat.com. 2008.
23. Shankar M, Navti O, Amu O, Konje JC. Assessment of stillbirth risk and associated risk factors in a tertiary hospital. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2002 Jan;22(1):34–8.
24. Dodd JM, Robinson JS, Crowther CA, Chan A. Stillbirth and neonatal outcomes in South Australia, 1991-2000. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Dec;189(6):1731–6.
25. Ducloy-Bouthors A-S. Clotting disorders and preeclampsia. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2010 May;29(5):e121–134.
26. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Apr;29(2):125–30.
27. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):409–14.
28. Holmes VA, Wallace JMW. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans*. 2005 Apr;33(Pt 2):428–32.
29. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2007 juillet;26(7–8):720–52.
30. Simon L, Santi TM, Sacquin P, Hamza J. Pre-anaesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: usefulness, timing and clinical implications. *Br J Anaesth*. 1997 Jun;78(6):678–83.
31. Molliex S, Pierre S, Bléry C, Marret E, Beloeil H. Routine preinterventional tests. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2012 Sep;31(9):752–63.
32. Dubuisson JB, Zorn JR, Fretault J, Sureau C, Lepage F. Fetal death: coagulation defects and management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1977 Jan;7(3):147–58.

33. Yuen TS, Kua JS, Tan IK. Spinal haematoma following epidural anaesthesia in a patient with eclampsia. *Anaesthesia*. 1999 Apr;54(4):350–4.
34. Weiner AE, Reid D. Coagulation defects with intrauterine death from Rh isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 1950;573–80.
35. Lurie S, Feinstein M, Mamet Y. Disseminated intravascular coagulopathy in pregnancy: thorough comprehension of etiology and management reduces obstetricians' stress. *Arch Gynecol Obstet*. 2000 Feb;263(3):126–30.
36. Letsky EA. Disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001 Aug;15(4):623–44.
37. Tempfer CB, Brunner A, Bentz E-K, Langer M, Reinthaller A, Hefler LA. Intrauterine fetal death and delivery complications associated with coagulopathy: a retrospective analysis of 104 cases. *J Womens Health* 2002. 2009 Apr;18(4):469–74.
38. Wikkelsøe AJ, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012;13:110.
39. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost JTH*. 2007 Feb;5(2):266–73.
40. Jimenez JM, Pritchard JA. Pathogenesis and treatment of coagulation defects resulting from fetal death. *Obstet Gynecol*. 1968 Oct;32(4):449–59.
41. Lerner R, Margolin M, Slate WG, Rosenfeld H. Heparin in the treatment of hypofibrinogenemia complicating fetal death in utero. *Am J Obstet Gynecol*. 1967 Feb 1;97(3):373–8.
42. Diagnosis and management of fetal death. ACOG Technical Bulletin Number 176-January 1993. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1993 Sep;42(3):291–9.
43. Magann EF, Chauhan SP, Bofill JA, Waddell D, Rust OA, Morrison JC. Maternal morbidity and mortality associated with intrauterine fetal demise: five-year experience in a tertiary referral hospital. *South Med J*. 2001 May;94(5):493–5.
44. Subtil D, Sommé A, Ardiet E, Depret-Mosser S. Hémorragies du post-partum : fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2004 décembre;33(8, Supplement 1):9–16.
45. Duchinski T, Pisarek-Miedzinska D, Szczepanski M. Hemostatic variables in patients with intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1993 Jul;42(1):3–7.
46. Kaufman HK, Hume, Jr. RF, Calhoun BC, Carlson N, Yorke V, Elliott D, et al. Natural History of Twin Gestation Complicated by in utero Fetal Demise: Associations of Chorionicity, Prematurity, and Maternal Morbidity. *Fetal Diagn Ther*. 2003;18(6):442–6.
47. Juntao L, Jiabin Y, Xuming B, Yu Z. Conservative management of twin pregnancy with single fetal death. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsüeh Ko Hsüeh Tsa Chih Chin Acad Med Sci*. 2000 Jun;15(2):103–6.

48. Axt R, Mink D, Hendrik J, Ertan K, von Blohn M, Schmidt W. Maternal and neonatal outcome of twin pregnancies complicated by single fetal death. *J Perinat Med*. 1999;27(3):221–7.
49. Augé M, Benachi A, Mercier F. Mort foetale in utero et troubles de l'hémostase maternelle. VIII ème Journée Interdisciplinaire en Hémostase, Gynécologie, Obstétrique, Anesthésie, Néonatalogie; 2011.
50. Deveer R, Engin-Ustun Y, Mert I, Sarikaya E, Bozkurt S, Deveer M, et al. Twin pregnancies with single fetal death: analysis of 38 cases. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013 Feb;31(1):71–5.
51. Chescheir NC, Seeds JW. Spontaneous resolution of hypofibrinogenemia associated with death of a twin in utero: A case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Nov;159(5):1183–4.
52. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Feb;90(2):140–9.
53. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Jul;15(3):290–7.
54. Nath CA, Ananth CV, Smulian JC, Shen-Schwarz S, Kaminsky L, New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Histologic evidence of inflammation and risk of placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Sep;197(3):319.e1–6.
55. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2006 Oct;108(4):1005–16.
56. Boisramé T, Sananès N, Fritz G, Boudier E, Viville B, Aissi G, et al. Abruptio placentae. Diagnosis, management and maternal-fetal prognosis: A retrospective study of 100 cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013 Dec 2;
57. Bohec C, Collet M. Abruptio placentae. *Ann Fr Anesthésie Rèanimation*. 2010 May;29(5):e115–119.
58. Salihu HM, Bekan B, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul;193(1):198–203.
59. Hall DR. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):189–95.
60. Uzan M, Haddad B, Uzan S. Hématome rétroplacentaire. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris) Obstétrique* 507 1 A-10, 1995 P8.
61. Sher G, Statland BE. Abruptio placentae with coagulopathy: a rational basis for management. *Clin Obstet Gynecol*. 1985 Mar;28(1):15–23.
62. Leunen K, Hall DR, Odendaal HJ, Grové D. The profile and complications of women with placental abruption and intrauterine death. *J Trop Pediatr*. 2003 Aug;49(4):231–4.
63. Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Semin Perinatol*. 2013 Aug;37(4):257–66.
64. Matsuda Y, Maeda T, Kouno S. Fetal/neonatal outcome in abruptio placentae during preterm gestation. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Jun;31(3):327–33.

65. Ducloy-Bouthors A-S. Hémorragies du troisième trimestre. 51 ème congrès d'Anesthésie et de réanimation. 2009;
66. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93(4):622–8.
67. Lester EP, Roth DG. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy. *J Reprod Med.* 1977 Oct;19(4):223–32.
68. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1992 Jan;79(1):14–8.
69. Kaunitz AM, Grimes DA, Hughes JM, Smith JC, Hogue CJ. Maternal deaths in the United States by size of hospital. *Obstet Gynecol.* 1984 Sep;64(3):311–4.
70. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1993 Oct 21;329(17):1213–8.
71. De Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2011 Apr;20(2):135–41.
72. Su LL, Chong YS. Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;26(1):77–90.
73. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012 Jun;108(6):984–9.

7. ANNEXES

Fiche de recueil de données pour l'étude « MFIU : existe-t-il un intérêt à répéter les bilans d'hémostase pour détecter une coagulopathie ? »

Données démographiques

Nom de la patiente

Date de naissance (JJ/MM/AAAA)

IMC (kg/m²)

Origine géographique

ATCD médicaux:

tabagisme

HTA

diabète

dysthyroïdie

néphropathie

hémoglobinopathie

thrombophilie

ATCD thrombo-emboliques

ATCD gynéco-obstétricaux

gestité

parité

ATCD de FCP/FCT

ATCD de MFIU

ATCD de prééclampsie

ATCD d'IMG

ATCD de césarienne

ATCD d'HRP

Déroulement de la grossesse

Caractéristiques des grossesses

grossesse unique

grossesse multiple

si oui : monobi/bibi/monomono/triple

Pathologies maternelles

HTA gravidique

diabète gestationnel

si oui : traitement

cholestase gravidique

infection materno-foetale

Pathologies foetales

RCIU

FFP pathologiques

anomalie de la quantité de liquide amniotique

si oui : anamnios/ oligoamnios/ hydramnios

syndrome malformatif

si oui : lequel?

anomalie chromosomique

si oui : laquelle?

allo immunisation rhésus

syndrome STT

Circonstances MFIU

Motif de consultation

diminution des mouvements actifs foetaux

dépistage échographique fortuit

dépistage fortuit par monitoring

métrorragies

rupture PDE

contractions utérines

douleurs pelviennes

Date au diagnostic de MFIU (JJ/MM/AAAA)

Contexte clinique menaçant le pronostic maternel

prééclampsie

HELLP syndrome

HRP

éclampsie

rupture utérine

Prise en charge entre MFIU et expulsion

Date de l'expulsion (JJ/MM/AAAA)

Nombre de bilans biologiques réalisés

Justification à la répétition des examens biologiques

Accouchement

Date d'accouchement (JJ/MM/AAAA)

Mode d'accouchement

voie basse

césarienne: si oui, motif

Types d'anesthésie

APD/ rachianesthésie : si non, pourquoi?

Anesthésie générale
Foetus
 sexe
 poids
Hémorragie du post partum
 volume (mL)
 transfusion d'au moins un produit sanguin labile
 embolisation artérielle
 ligature chirurgicale
Transfert en réanimation
Complications septiques
Bilan étiologique
Test de Kleihauer
Analyse anatomopathologique du placenta
Examen foetopathologique
Bilan thrombophilie

Bilans d'hémostase

Temps 1 :

Plaquettes (/mm³)
TP (%)
TCA (ratio)
Fibrinogène (g/L)

Temps 2 :

Plaquettes (/mm³)
TP (%)
TCA (ratio)
Fibrinogène (g/L)

Temps 3 :

Plaquettes (/mm³)
TP (%)
TCA (ratio)
Fibrinogène (g/L)

Faculté de Médecine de TOURS

CAYROL Marie

Thèse n°

48 pages - 17 tableaux

Résumé :

Introduction

La tolérance maternelle lors d'une mort fœtale *in utero* (MFIU) préoccupe anesthésistes et obstétriciens, qui redoutent la survenue d'une coagulopathie et de complications hémorragiques. Il est habituel de surveiller régulièrement le bilan d'hémostase de ces patientes jusqu'à l'expulsion, mais l'intérêt de cette pratique est mal évalué.

Ainsi, l'objectif de notre étude était d'identifier les modifications des paramètres d'hémostase entre le diagnostic de la MFIU et l'expulsion; puis de préciser, le cas échéant, les complications hémorragiques liées à un tel événement. La répétition des bilans d'hémostase est-elle alors justifiée et doit-elle être recommandée ?

Matériel et méthodes

De janvier 2004 à décembre 2013, nous avons mené une étude monocentrique rétrospective (CHU de Tours), incluant toutes les MFIU définies par l'accouchement d'un enfant sans vie, dont le terme au diagnostic était supérieur à 22 SA, à l'exclusion des interruptions médicales de grossesse (IMG).

Résultats

Cent seize patientes ont été incluses, dont le terme moyen au diagnostic de MFIU était de $30,5 \pm 5,7$ SA. Nous avons identifié 11 grossesses multiples et 105 grossesses uniques. Aucun trouble de l'hémostase à l'admission ni lors de l'expulsion n'a été mis en évidence chez les 99 cas de MFIU découverts en l'absence de toute pathologie obstétricale aigüe et grave. La rétention prolongée ne semblait pas être un facteur favorisant. Seules les femmes admises dans un contexte de prééclampsie, de HELLP syndrome, ou d'hématome rétro-placentaire (HRP) ont développé des coagulopathies et des hémorragies sévères en lien avec ces troubles de l'hémostase.

Conclusion

En l'absence de critère clinique inquiétant lors du diagnostic de MFIU, il n'apparaît pas justifié ni recommandé de multiplier les bilans d'hémostase jusqu'à l'expulsion.

Mots clés :

- Mort fœtale *in utero*
- CIVD
- bilan d'hémostase

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Franck Perrotin
Membres : Monsieur le Professeur Henri Marret
Monsieur le Professeur Marc Laffon
Monsieur le Docteur Jean-Christophe Mangin
Monsieur le Docteur Jérôme Potin

Date de la soutenance : le 18 avril 2014