



**HAL**  
open science

# Analyse des cas de mort foetale in utéro au CHU d'Amiens entre 2011 et 2014 : proposition d'un bilan étiologique pertinent

Antonin Mercuzot

## ► To cite this version:

Antonin Mercuzot. Analyse des cas de mort foetale in utéro au CHU d'Amiens entre 2011 et 2014 : proposition d'un bilan étiologique pertinent. Gynécologie et obstétrique. 2015. dumas-01280420

**HAL Id: dumas-01280420**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01280420>**

Submitted on 29 Feb 2016

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

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

ANALYSE DES CAS DE MORT FŒTALE IN UTERO AU CHU  
D'AMIENS ENTRE 2011 ET 2014 : PROPOSITION D'UN BILAN  
ÉTIOLOGIQUE PERTINENT

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine  
Spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Présentée et soutenue publiquement le 02 Juin 2015

Par

Monsieur Antonin MERCUZOT

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean GONDRY

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT  
Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE  
Monsieur le Professeur Philippe MERVIEL

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Ségolène LANTA



**Monsieur le Professeur Jean GONDRY**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Gynécologie-Obstétrique*

*Chef du service de Gynécologie-Obstétrique-Orthogénie du CHU d'Amiens*

*Pôle « Femme – Couple – Enfant »*

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères. Je vous remercie également pour la formation que vous m'avez dispensée au cours de ces cinq années d'internat, notamment en obstétrique. J'espère être digne de vos enseignements dans ma pratique future. Soyez assuré de ma plus grande estime.



**Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Gynécologie-Obstétrique*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements. Je vous remercie également de l'aide que vous m'avez apportée au cours des premières étapes de cette thèse. Soyez assuré de mon plus profond respect.



**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

*Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens  
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie  
Adjoint au chef de l'Oncopôle*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements. Une étude sur les morts fœtales ne pouvait pas se concevoir sans un pathologiste. Soyez assuré de mon plus profond respect.



**Monsieur le Professeur Philippe MERVIEL**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Gynécologie-Obstétrique, Médecine de la reproduction*

*Chef du Pôle « Femme – Couple – Enfant »*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements. Je vous remercie également pour votre écoute, votre disponibilité et pour la formation que j'ai reçue à vos côtés au cours de ces cinq années d'internat. Soyez assuré de mon plus profond respect.



**Madame le Docteur Ségolène LANTA**

*Praticien Hospitalier*

*Gynécologie-Obstétrique*

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements. Je vous remercie également pour la formation que vous m'avez dispensée en échographie, mais surtout pour vos conseils et votre patience tout au long des étapes de ce travail. Soyez assurée de mon plus profond respect.



## Remerciements

**Eleonora**, avec tout mon amour

**Dav, Marcouille, Groguy, Nicoy et Jul**, avec toute ma verve

**Benoît, Martine, Théo, Lauréna et Yoric**, avec toute mon affection

**Pépé, Mémé, Grand-père et Grand-mère**, avec tout mon cœur

Mes amis du lycée et en particulier **Aurore, Lucy, Magali et Thibault**

Mes oncles et tantes et en particulier **Françoise**, mes cousin(e)s et en particulier **Arthur**

La mia famiglia Italiana e in particolare **Leonardo**

Mes co-externes : **Mathilde, Mathilde, Elodie, Adrien, Thomas** et tous les autres

Mes co-internes et en particulier **Agathe**, la meilleure co-interne du monde

**Jean-Pierre et Véronique**

L'équipe du **VCPEN 1**

*D'une manière plus générale,*

### **Cette thèse est dédiée :**

A toutes les personnes dont j'ai fait la rencontre pendant ces 11 années,

A mes chefs successifs,

Aux infirmières(iers), aux sages-femmes et à tout le personnel du feu CGO et N-CHU,

Aux patientes compréhensives,

Aux joueurs de Diablo II & III,

A la Picardie,

### **Cette thèse n'est pas dédiée :**

Aux haricots verts,

Aux rattrapages,

Aux râleurs,

Aux repas de la salle de garde,

A la mycose de 3h15,

*Avec lesquels mes rapports furent aussi divers qu'enrichissants*



## Table des matières

<b>1. Introduction .....</b>	<b>17</b>
<b>2. Matériels &amp; Méthodes.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Résultats .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Incidence .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Caractéristiques des patientes.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3 Caractéristiques des grossesses .....</b>	<b>23</b>
<b>3.4 Résultats du bilan étiologique .....</b>	<b>24</b>
<b>3.5 Attribution d'une cause à la mort fœtale .....</b>	<b>27</b>
<b>3.6 Impact de l'introduction du protocole .....</b>	<b>31</b>
<b>3.7 Caractéristiques des grossesses ultérieures.....</b>	<b>31</b>
<b>4. Discussion .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1 Matériels &amp; Méthodes.....</b>	<b>33</b>
4.1.1 Type d'étude.....	33
4.1.2 Choix de la population.....	33
4.1.3 Choix de la classification pour les étiologies .....	35
<b>4.2 Résultats .....</b>	<b>39</b>
4.2.1 Incidence.....	39
4.2.2 Caractéristiques des patientes.....	39
4.2.3 Caractéristiques des grossesses .....	41
4.2.4 Résultats des examens complémentaires.....	42
4.2.5 Classification des étiologies .....	49
4.2.6 Pronostic des grossesses ultérieures .....	50
<b>4.3 Proposition d'un nouveau protocole.....</b>	<b>52</b>
<b>5. Conclusion.....</b>	<b>55</b>
<b>6. Annexes .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Bibliographie.....</b>	<b>61</b>



## 1. INTRODUCTION

Les Morts Fœtales In Utero (MFIU) sont définies par l'organisation mondiale de la santé comme le décès d'un fœtus in-utero au-delà de 22 Semaines d'Aménorrhée (SA) ou pesant plus de 500g. Depuis les recommandations de 2014, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) a adopté une définition plus large en incluant tous les décès in utero au-delà de 14 SA [1].

La mort fœtale in utero constitue un événement impensable pour les parents et pour l'équipe soignante car contre nature, et quelles que soient les circonstances médicales objectives constatées, la perte de l'enfant à naître a un sens différent pour chaque femme, qui n'est pas proportionnel à l'âge de la grossesse. Il s'agit dans tous les cas de naissances contrariées, à l'origine d'une importante souffrance psychique, dont les traces peuvent resurgir bien après l'événement. Maintenir un accompagnement humain tout en assurant des soins médicaux de qualité sont les objectifs principaux lorsque de tels cas se présentent [2].

Les morts fœtales in utero sont des événements fréquents, leur incidence est estimée entre 4 et 12 pour 1000 naissances en fonction du terme retenu dans les pays développés, mais elle peut atteindre 30 pour 1000 naissances dans les pays les moins favorisés [3] [4].

La prévention des morts fœtales peut être primaire : il s'agit d'éviter un premier événement. C'est le rôle du suivi obstétrical de toute grossesse afin de détecter et prendre en charge les grossesses dites « à haut risque ». C'est au niveau de la reconnaissance et de la prise en charge des différents facteurs de risque (Faible niveau d'éducation, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, hématome rétro-placentaire) que s'explique en grande partie la différence d'incidence des morts fœtales entre les pays développés et les pays émergents. Cependant, les progrès de l'obstétrique sont dans une certaine mesure limités par le mode de vie occidental qui crée de nouveaux facteurs de risque de mort fœtale, dont l'accroissement du tabagisme féminin, la progression de l'obésité ou encore un âge maternel en augmentation [5] [6].

Lorsqu'une mort fœtale survient malgré cette prévention initiale, après le choc lié à l'annonce du décès, la première question posée par les parents est le plus souvent : « Pourquoi ? ». Même si la réponse à cette question ne peut pas guérir du préjudice subi, elle peut permettre de faciliter le deuil en déculpabilisant les parents et en ne fermant pas la porte à une grossesse ultérieure d'issue favorable. Il s'agit alors de comprendre les mécanismes ayant conduit à la mort fœtale et les facteurs de risque associés afin de pouvoir instituer au cours des grossesses ultérieures un traitement étiologique, une surveillance

adaptée ou bien encore de programmer la naissance afin d'éviter la répétition de cet événement tragique [6]. C'est sur cette problématique de prévention tertiaire et donc du bilan étiologique que le travail de cette thèse a porté.

Depuis le 25 Octobre 2012, un protocole de service a été mis en place au CHU d'Amiens afin de guider la prise en charge des cas de mort fœtale (Annexe I). Il décrivait d'une part les examens complémentaires dont la réalisation était systématique pour toutes les patientes et d'autre part guidait l'accompagnement de la mère vers la naissance en décrivant les modalités de déclenchement. Cependant, dans une étude de 2012, Korteweg remettait en cause l'idée d'un bilan étiologique systématique et identique pour chaque patiente : un bilan ciblé avec au minimum une autopsie fœtale, une histologie placentaire, une étude cytogénétique et une recherche d'hémorragie fœto-maternelle était proposé ; les autres examens complémentaires n'étant à réaliser qu'en fonction du contexte clinique et des résultats du bilan initial [7]. Les recommandations françaises parues en 2014 après le début du travail pour cette thèse venaient renforcer cette idée d'un bilan ciblé et non systématique, avec par exemple la recommandation de ne pas réaliser de recherche systématique de thrombophilie héréditaire [8].

D'autre part, une fois les examens réalisés, le protocole ne prévoyait pas de recommandations pour l'interprétation des résultats, ni pour l'attribution et la classification de la cause de la mort fœtale, ni pour la prise en charge des grossesses ultérieures. La charge était donc laissée au seul médecin référent de la patiente de l'attribution de l'étiologie de la mort fœtale et de la définition d'une conduite à tenir pour les grossesses ultérieures.

L'objectif principal de cette thèse était d'actualiser le bilan étiologique proposé en cas de survenue d'une mort fœtale in-utero au CHU d'Amiens, en étudiant la pertinence des examens effectivement réalisés entre 2011 et 2014, afin de les hiérarchiser et de les confronter aux données actuelles de la science. En d'autres termes, il s'agissait de réaliser un audit, une évaluation des pratiques professionnelles quant au bilan étiologique des morts fœtales. Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'impact de la mise en place du protocole de 2012 sur le taux de mort fœtale d'étiologie indéterminée, d'étudier les caractéristiques des patientes ayant subi une mort fœtale, d'adopter une classification des morts fœtales, d'éliminer les examens superflus du protocole, d'évaluer le devenir obstétrical des patientes après survenue d'une mort fœtale et enfin d'ajouter au protocole des propositions pour la prise en charge des grossesses ultérieures.

## 2. MATERIELS & METHODES

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique au CHU d'Amiens portant sur l'ensemble des cas de mort fœtale in-utero survenus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014.

Le critère d'inclusion unique était la survenue d'une mort fœtale à partir de 20 SA. Les critères d'exclusion étaient les grossesses multiples, les interruptions médicales de grossesses, les décès intra-partum.

Le critère de jugement principal était le taux de mort fœtale d'étiologie « indéterminée » à l'issue du bilan étiologique. Les critères secondaires étaient la différence du taux de mort fœtale d'étiologie « indéterminée » avant et après l'introduction du protocole en Octobre 2012, le taux de perturbation des différents examens réalisés dans le cadre du bilan étiologique et le taux de naissance vivante au cours des grossesses ultérieures.

Les cas ont été recensés en utilisant le registre de salle de naissance. La récupération des données, pour chaque cas de mort fœtale inclus, a été faite en utilisant le dossier informatisé du logiciel DxCare v7.02 (Medasys®) ainsi que le dossier médical non numérisé lorsque des informations étaient manquantes.

Pour chaque cas de mort fœtale, en fonction des éléments récupérés, une étiologie a été déterminée et classée selon les classifications Tulip, Codac et ReCoDe en utilisant les critères de classement propres à chacune [7] [9] [10].

Les données concernant la population générale des patientes ayant accouché au CHU d'Amiens ont été obtenues en se basant sur les données du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI).

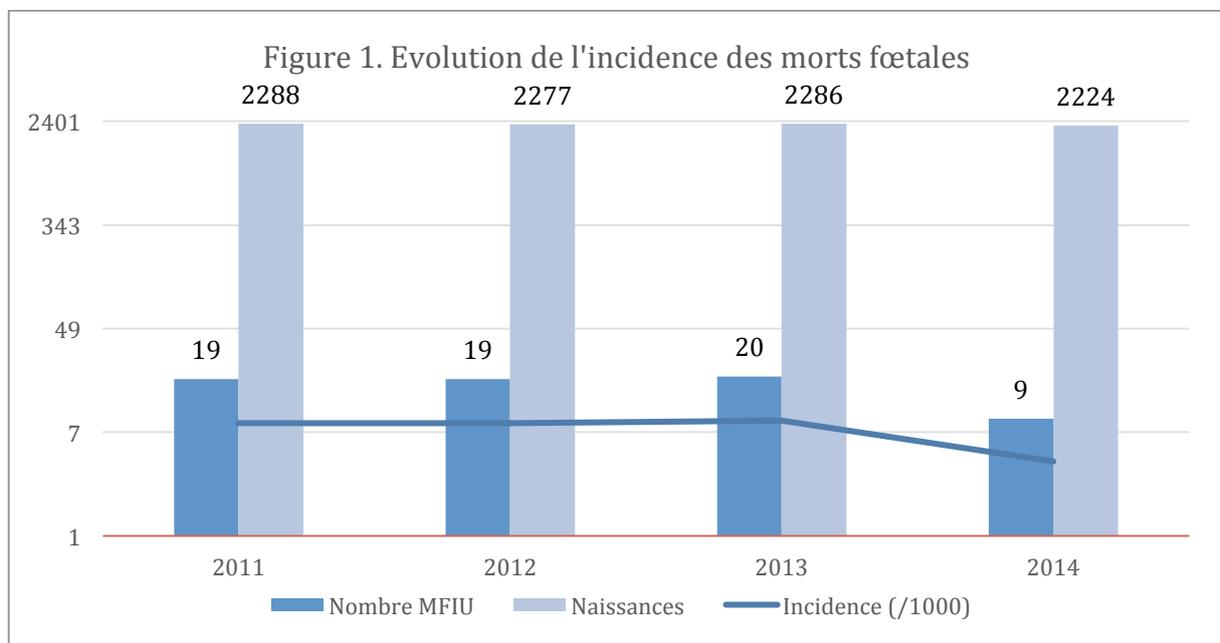
L'exploitation des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel (Microsoft®). Les tests statistiques pour les comparaisons d'incidence étaient des tests de Chi-2, ils ont été réalisés avec le logiciel StatView 5.0 (SAS institute INC. ©).



### 3. RESULTATS

#### 3.1 Incidence :

Soixante-sept cas de mort fœtale ont été inclus entre 2011 et 2014. Sur la même période, 9075 naissances ont été enregistrées. L'incidence moyenne était de 7,38 / 1000 naissances sur l'ensemble des quatre années. L'incidence la plus élevée était de 8,75 / 1000 au cours de l'année 2013 et la plus faible de 4,05 / 1000 au cours de l'année 2014. L'incidence n'était pas significativement différente en fonction des années :  $p = 0,22$  ( $\chi^2=4,456$  ; DDL =3). La répartition des cas de mort fœtale par année est présentée dans la figure 1.



#### 3.2 Caractéristiques des patientes :

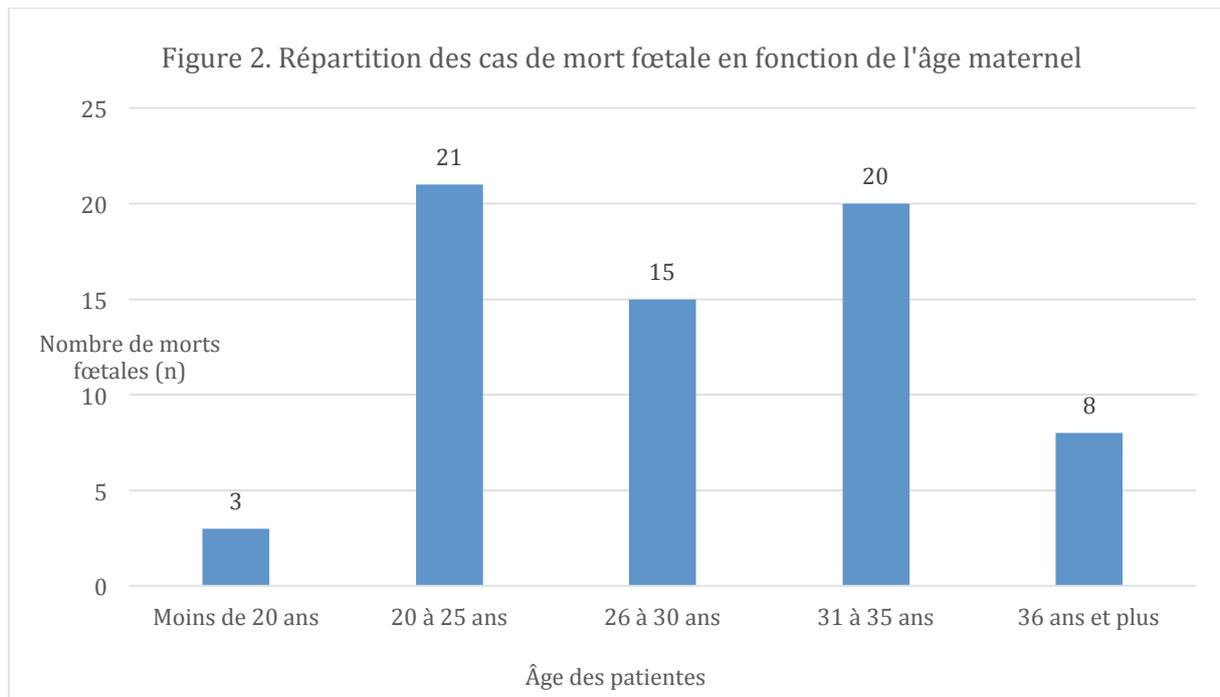
Les caractéristiques des patientes sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen des patientes était de 28,8 ans. Les primipares représentaient 54% de l'ensemble des patientes. On note que 12% des patientes étaient âgées de plus de 35 ans. La répartition des patientes par classe d'âge est présentée dans la figure 2. On note également que 13% des patientes étaient en surpoids (Indice de Masse Corporelle (IMC) compris entre 20 et 25kg/m<sup>2</sup>) et 16% étaient obèses (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>). Un tabagisme actif était déclaré par 48% des patientes.

On observe un antécédent de grossesse pathologique (Mort fœtale, pré-éclampsie, fausses couches spontanées à répétition, accouchement prématuré) chez 18% des patientes. Les cas de

mort fœtale étudiés constituait une récurrence dans 5 cas soit chez 7% de l'ensemble des patientes. Une patiente a présenté deux morts fœtales sur la période étudiée et chaque épisode a été inclus de manière indépendante.

Tableau 1. Caractéristiques des patientes

Caractéristiques des patientes	n	%
Âge compris entre 30 et 34 ans	17	25
Âge supérieur ou égal à 35 ans	13	19
Surpoids (25 < BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> )	9	13
Obésité (BMI > 30kg/m <sup>2</sup> )	11	16
Primipares	36	54
Utérus Cicatriciel	5	8
Diabète Pré-existant	3	5
Tabagisme	32	48
Consommation de cannabis	1	2
Antécédent de grossesse pathologique	12	18
MFIU	5	7
Pré Eclampsie	2	3
FCS à répétition	3	4
Accouchement prématuré	2	3



En se basant sur les données du programme médicalisé des systèmes d'information, nous avons pu recenser 8016 accouchements sur la période d'étude. Parmi ces accouchements, 3027 concernaient des primipares soit 38% de l'ensemble des patientes. La moyenne d'âge des 8016 patientes était de 29 ans. Une obésité était enregistrée chez 1008 patientes soit 13% de l'ensemble et un tabagisme chez 257 patientes soit 3% de l'ensemble des patientes. Au total, seuls 88% des accouchements effectués au CHU et recensés dans le registre de salle de naissances ont fait l'objet d'un enregistrement par le PMSI.

### 3.3 Caractéristiques des grossesses :

Le terme de découverte de la mort fœtale était supérieur à 32SA dans 46% des cas (n=31). La grossesse marquée par une mort fœtale avait eu un déroulement considéré comme « pathologique » dans 49% des cas. Les anomalies les plus fréquentes étaient les anomalies de croissance détectées en échographie (Fœtus petit pour l'âge gestationnel ou fœtus présentant un retard de croissance intra-utérin avéré) qui concernaient 10 cas de mort fœtale soit 15% des patientes.

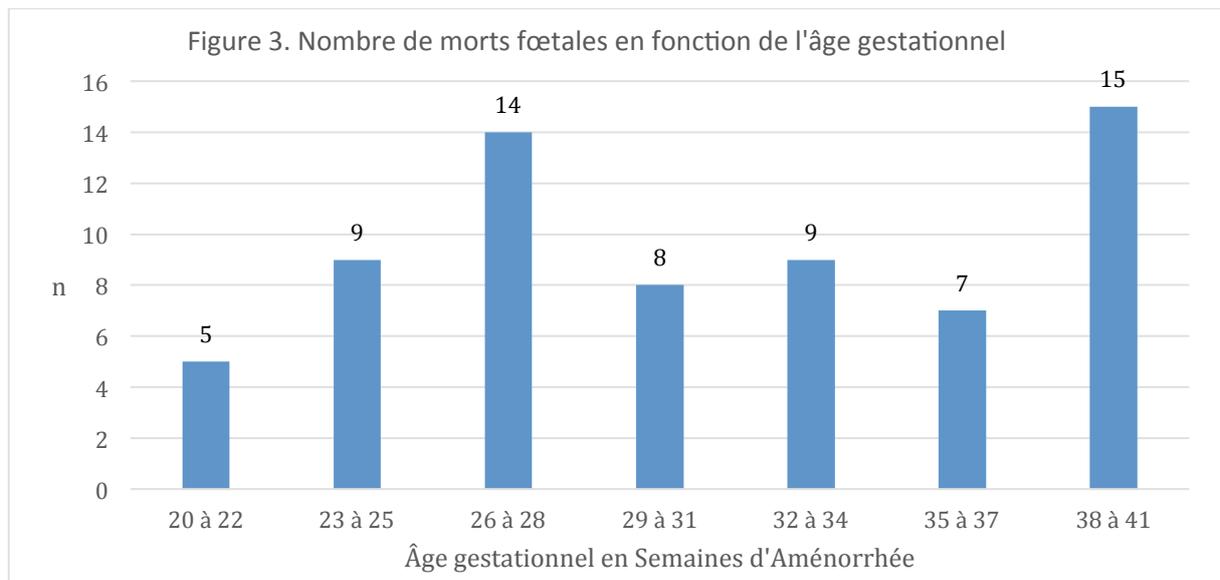
Tableau 2. Caractéristiques des grossesses

<b>Caractéristiques des grossesses</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nombre de MFIU découvertes au-delà de 32SA	31	46
Réalisation d'un dépistage de Trisomie 21	36	54
Risque estimé >1/250	3	8
Grossesse pathologique	33	49
Pré Eclampsie	5	7
Anomalie morphologique échographique	7	10
Anomalie de croissance échographique	10	15
Diabète	4	6
Grossesse mal suivie	4	6
RPM	2	3
MAP	1	1
AAP* (au cours de la grossesse)	4	6
HBPM** (à dose préventive, au cours de la grossesse)	2	3
Accouchement par voie naturelle	63	94

\*AAP : Anti Agrégant Plaquettaire

\*\*HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

La figure 3 présente la répartition des morts fœtales en fonction de l'âge gestationnel.



### 3.4 Résultats du bilan étiologique

Les résultats des examens complémentaires sont présentés dans le tableau 3 ; ceux des examens biologiques sont présentés dans le tableau 4.

L'autopsie fœtale était réalisée dans 70% des cas. Une anomalie fœtale était constatée dans 28% des examens réalisés (n=13) mais seules 17% des autopsies (n=8) apportaient des éléments pertinents pour l'attribution d'une cause à la mort fœtale. On notera que l'autopsie était l'unique examen permettant l'attribution d'une étiologie à la mort fœtale dans 4 cas soit 9% de l'ensemble des autopsies. Il s'agissait de deux cas de syndromes malformatifs chez des patientes n'ayant pas réalisé d'échographie morphologique et de deux cas d'infection virale avec sérologies douteuses chez les mères et confirmation secondaire par immuno-histochimie pour le parvovirus B19 et mise en évidence d'inclusions intra-nucléaires hépatiques à l'histologie pour l'herpès simplex virus.

L'histologie placentaire était réalisée dans 97% des cas et des anomalies étaient retrouvées dans 91 % des cas. L'anomalie la plus fréquemment relevée était l'ischémie villositaire chronique, retrouvée dans 32 % des placentas analysés. Une hypotrophie placentaire définie comme un poids inférieur au 10<sup>e</sup> percentile était notée dans 77% des cas.

Les examens cytogénétiques ont été réalisés chez 13 patientes (soit 19% des cas). Lorsqu'ils étaient réalisés, l'analyse se soldait par un échec de culture dans 54% des cas et par la mise en évidence d'une anomalie dans 2 cas soit 15% des examens réalisés. Tous les

examens ayant permis d'obtenir un résultat étaient effectués à partir de prélèvements anté-nataux et tous les examens s'étant soldés par un échec étaient effectués à partir de prélèvements post-nataux.

La recherche d'une hémorragie foeto-maternelle par le test de Kleihauer-Betke a été réalisée dans 60% des cas et une hémorragie significative n'a été constatée que dans 1 seul cas soit 3% des examens réalisés.

Tableau 3. Résultats des examens complémentaires

<b>Nombre d'examens réalisés</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Autopsies	47	70
Anomalie utile	8	17
Anomalie non contributive	5	11
Histologie placentaire	65	97
Anomalie histologique	58	89
Hypotrophie	48	77
Examens cytogénétiques	13	19
Anomalies	2	15
Pas d'anomalie	4	31
Echec de l'analyse	7	54
Test de Kleihauer	40	60
Pathologique	1	3
Bactériologie Placentaire	15	22
Pathologique	1	7
Radiographie Foetale	66	99
Examens interprétés	1	2
Pathologique	1	2

Concernant les examens biologiques, le taux de réalisation des examens prévus par le protocole variait de 30% pour la sérologie du Parvovirus B19 à 100% pour la mesure du TCA. La recherche d'agglutinines irrégulières était réalisée dans 99% des cas avec 6% d'examens perturbés qui correspondaient au final à 4 cas de faux positifs liés à l'injection préalable d'immunoglobuline anti-D.

Les deux examens les moins rentables étaient la recherche d'un déficit en Protéine C et la recherche d'une mutation de la prothrombine : aucun de ces examens n'a montré d'anomalie. L'examen le plus souvent anormal était le dosage de la CRP avec 49% des mesures au-delà de 10mg/L.

Le bilan immunologique a permis de mettre en évidence 11 cas de Lupus soit chez 16% des patientes ayant présenté une mort fœtale. Le bilan de thrombophilie a permis de découvrir 3 cas de thrombophilie héréditaire soit chez 4% des patientes.

Tableau 4. Résultats des examens biologiques

Test (Seuil utilisé)	Nombre d'examens réalisés n (%)	Nombre d'examens perturbés n (%)
Hémoglobine (< 10g/dL)	65 (97%)	5 (8%)
Plaquettes (< 100 G/L)	66 (99%)	7 (11%)
Acide Urique (> 420 µmol/L)	55 (82%)	2 (4%)
Créatinine (> 100µmol/L)	61 (91%)	2 (3%)
Bilirubine Totale (>18UI/L)	52 (78%)	4 (8%)
ASAT (> 35 UI/L)	53 (79%)	10 (19%)
ALAT (> 30 UI/L)	54 (81%)	5 (9%)
Gamma GT (> 55 UI/L)	42 (63%)	1 (2%)
CRP (> 10mg/L)	55 (82%)	27 (49%)
Bactériologie placentaire	15 (22%)	1 (7%)
TSH (<0,4 ou >4 UI/L)	32 (48%)	1 (3%)
Anticorps anti-TPO	14 (21%)	5 (36%)
Anticorps anti-récepteur de la TSH	2 (3%)	0
Thyroxine (< 0,75 UI/L)	13 (20%)	5 (40%)
Recherche d'Agglutinines Irrégulières	66 (99%)	4 (6%)
Anticorps anti-cardiolipides	54 (81%)	5 (9%)
Anticorps anti β2GP1	32 (48%)	1 (3%)
Anticoagulant circulant lupique	44 (66%)	4 (9%)
Anticorps anti-nucléaires (> 1/320)	52 (78%)	4 (8%)
Toxoplasmose (séroconversion récente)	61 (91%)	0
CMV (séroconversion récente)	41 (61%)	0
HSV (séroconversion récente)	21 (31%)	1 (5%)
Parvovirus B19 (séroconversion récente)	20 (30%)	1 (5%)
VHB (séroconversion récente)	48 (72%)	0
VHC (séroconversion récente)	22 (33%)	0
Syphilis (séroconversion récente)	46 (69%)	0
TP (<70%)	66 (99%)	6 (9%)
TCA (>40s)	67 (100%)	2 (3%)
Protéine C (<70%)	36 (54%)	0
Protéine S (<70%)	35 (52%)	11 (31%)
Anti-Thrombine III (<70%)	38 (57%)	4 (11%)
Mutation Facteur V Leiden	13 (19%)	2 (15%)
Déficit en Prothrombine	9 (13%)	0
Hyperhomocystéinémie (> 10 UI/L)	17 (25%)	2 (12%)
Mutation MTHFR Homozygote	9 (13%)	4 (44%)

### 3.5 Attribution d'une cause à la mort fœtale

Les résultats utilisant la classification Tulip sont présentés dans les tableaux n°5, 6 et 7.

Tableau 5. *Tulip Classification of perinatal mortality: causes*

<b>Cause of death</b>	<b>Subclassification</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>1. Congenital anomaly :</b>	1. Chromosomal defect	1. Numerical	2	3
		2. Structural	0	0
		3. Microdeletion	0	0
	2. Syndrome	1. Monogenic	0	0
		2. Other	1	1
	3. Central Nervous System		0	0
	4. Heart and circulatory system		2	3
	5. Pulmonary system		0	0
	6. Digestive system		0	0
	7. Urogenital system		0	0
	8. Musculoskeletal system		0	0
9. Endocrine / Metabolic system		0	0	
11. Other	1. Single Organ	1	1	
	2. Multiple Organ	0	0	
<b>2. Placenta</b>	1. Placental bed pathology		26	39
	2. Placental pathology	1. Development	0	0
		2. Parenchyma	16	24
		3. Localisation	0	0
	3. Umbilical cord complication		5	7
4. Not Otherwise Specified (NOS)		0	0	
<b>3. Prematurity/immaturity</b>	1. PPROM*		1	1
	2. Preterm labour		0	0
	3. Cervical dysfunction		0	0
	4. Iatrogenous		0	0
	5. Not Otherwise Specified (NOS)		0	0
<b>4. Infection</b>	1. Transplacental		2	3
	2. Ascending		2	3
	3. Neonatal		0	0
	4. NOS		0	0
<b>5. Other</b>	1. Fetal hydrops of unknown origin		1	1
	2. Maternal disease		2	3
	3. Trauma	1. Maternal	1	1
		2. Fetal	0	0
4. Out of the ordinary		0	0	
<b>6. Unknown</b>	1. Despite thorough investigation		2	3
	2. Important information missing		3	4
	<b>Total</b>		<b>67</b>	<b>100</b>

\*PPROM : Preterm Premature Rupture Of the Membranes

Tableau 6. *Tulip classification of perinatal mortality: mechanisms*

<b>Mechanisms</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1. Cardiocirculatory insufficiency	10	15
2. Multi-organ failure	9	13
3. Respiratory insufficiency	0	0
4. Cerebral Insufficiency	0	0
5. Placental insufficiency	43	64
6. Unknown	5	7
Total	67	100

Tableau 7. *Tulip classification of perinatal mortality: origin of mechanisms*

<b>Origin of mechanism</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cardiocirculatory</b>	<b>9</b>	<b>13</b>
Congenital heart malformation	3	4
Fetal hydrops	1	1
Umbilical cord occlusion	5	7
<b>Placental</b>	<b>45</b>	<b>67</b>
Placental abruption	11	16
Placental infarction	14	21
Villus immaturity/terminal villus deficiency	1	1
Hypoplasia	14	21
Massive perivillous fibrin deposition	5	7
<b>Other</b>	<b>6</b>	<b>9</b>
Maternal hemodynamic shock	2	3
Intrauterine infection	4	6
<b>Unknown</b>	<b>7</b>	<b>10</b>
Total	67	100

Une cause a pu être attribuée dans 93% des cas en utilisant la classification Tulip. Le groupe le plus représenté était celui des pathologies placentaires, il concernait 63% des patientes. Chaque autre groupe comportait moins de 10% des patientes. Le mécanisme principal associé était l'insuffisance placentaire, retrouvée dans 64% des cas. Concernant l'origine du mécanisme, l'hypoplasie placentaire et l'infarctus placentaire étaient les plus fréquents, représentant chacun 21% des cas. Des facteurs favorisants ont été retrouvés chez 91% des patientes. Le plus fréquent était le tabagisme qui concernait 48% des patientes. Un lupus ou un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) était retrouvé chez 11 patientes soit 16% des cas et une thrombophilie constitutionnelle chez 3 patientes soit 4% des cas.

Les résultats utilisant la classification Codac sont présentés dans le tableau n°8. Une étiologie a pu être attribuée dans 93% des cas de mort fœtale, le même pourcentage que celui obtenu en utilisant la classification Tulip. Les causes placentaires représentaient 54% des étiologies retrouvées, les pathologies maternelles représentaient quant à elles 20% des étiologies.

Tableau 8. *Classification Codac (Causes of death and associated conditions) simplifiée*

<b>Classification Codac simplifiée</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
0 Infection	00 Autre ou Non Spécifiée	2	3
	08 HSV	1	1
	09 Parvovirus B19	1	1
3 Malformation Congénitale	30 Autre	1	1
	32 Système cardio-vasculaire	1	1
	36 Système gastro-intestinal	1	1
	37 Trisomies	2	3
4 Fœtal	47 Anasarque fœtale	1	1
5 Cordon	51 Nœuds	0	0
	54 Anomalie focale	1	1
6 Placenta	62 Anomalie du développement vasculaire / villosités	3	4
	63 Décollement / Hématome Rétro Placentaire	4	6
	64 Infarctus / thrombus placentaire	4	6
	65 Anomalie circulatoire placentaire	21	31
	67 Hémorragie Fœto-Maternelle	1	1
	68 Hypoplasie Placentaire	4	6
7 Maternel	70 Autre ou Non Spécifiée	2	3
	76 Pathologie hématologique	7	10
	77 Pathologie auto-immune	4	6
	79 Traumatisme	1	1
8 Inconnue	81 Absence d'autopsie et d'histologie placentaire	1	1
	83 Histologie placentaire mais absence d'autopsie	1	1
	85 Malgré autopsie et histologie placentaire	3	4
Total		67	100

Les résultats utilisant la classification ReCoDe sont présentés dans le tableau n° 9. L'élément le plus souvent associé au décès in-utero était le retard de croissance intra-utérin, retrouvé dans 48% des cas. A l'inverse, aucun élément n'était identifié dans 5% des cas.

Tableau 9. Classification ReCoDe

<b>Code</b>	<b>Classification</b>	<b>SubClassification</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
A1	Fetus	Lethal congenital anomaly	6	9
A2		Infection	4	6
A3		Non-immune hydrops	1	1
A4		Isoimmunisation	0	0
A5		Fetomaternal hemorrhage	1	1
A6		Twin-twin transfusion	0	0
A7		Fetal growth restriction	32	48
B1	Umbilical cord	Prolapse	0	0
B2		Constricting loop or knot	3	4
B3		Velamentous insertion	0	0
B4		Other	0	0
C1	Placenta	Abruptio	5	7
C2		Praevia	0	0
C3		Vasa praevia	0	0
C4		Other "placental insufficiency"	11	16
C5		Other	0	0
D1	Amniotic fluid	Chorioamnionitis	0	0
D2		Oligohydramnios	0	0
D3		Polyhydramnios	0	0
D4		Other	0	0
E1	Uterus	Rupture	0	0
E2		Uterine anomalies	0	0
E3		Other	0	0
F1	Mother	Diabetes	0	0
F2		Thyroid diseases	0	0
F3		Essential hypertension	0	0
F4		Hypertensive disease in pregnancy	0	0
F5		Lupus or antiphospholipid syndrome	1	1
F6		Cholestasis	0	0
F7		Drug misuse	0	0
F8		Other	1	1
G1	Intrapartum	Asphyxia	0	0
G2		Birth Trauma	0	0
H1	Trauma	External	0	0
H2		Iatrogenic	0	0
I1	Unclassified	No relevant condition identified	2	3
I2		No information available	0	0
Total			67	100

### 3.6 Impact de l'introduction du protocole

Le tableau n° 10 présente les résultats de l'attribution d'une cause à chaque cas de mort fœtale avant et après l'introduction du protocole de service le 25 Octobre 2012. Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les morts fœtales d'étiologie inconnue ( $p=0,28$ ).

Tableau 10. Comparaison des étiologies des MFIU avant et après l'introduction du protocole de 2012

<i>Tulip Classification : causes</i>	<i>Du 01/01/2011 au 25/10/2012</i>		<i>Du 26/10/2012 au 31/12/2014</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b>Cause of death</b>				
1. Congenital anomaly	2	5	4	13
2. Placenta	27	73	20	67
3. Prematurity/immaturity	0	0	1	3
4. Infection	2	5	2	7
5. Other	4	11	0	0
6. Unknown	2	5	3	10
Total :	37	100	30	100

### 3.7 Caractéristiques des grossesses ultérieures

Les résultats sont présentés dans le tableau n° 11. Trente-cinq patientes ont présenté une nouvelle grossesse, dont 77% a abouti à la naissance d'un enfant vivant. En excluant les patientes perdues de vue, le taux de naissance vivante était de 87% soit 27 enfants. Sur ces 35 grossesses, l'étiologie de la mort fœtale initiale était de type placentaire dans 83% des cas (selon la classification Tulip). Dans le groupe d'étiologie placentaire, 75% des patientes étaient sous antiagrégant plaquettaire au cours de la grossesse contre 16% dans le groupe d'étiologie non placentaire. Dans le groupe placentaire, 72% des grossesses ont donné lieu à la naissance d'un enfant vivant contre 83% dans le groupe d'étiologie non placentaire. En ne prenant pas en compte les patientes perdues de vue, le taux de naissance vivante était de 85% dans le groupe placentaire et de 100% dans le groupe non placentaire. Dans le groupe des patientes dont le bilan étiologique a mis en évidence un lupus ou une thrombophilie, sur 11 grossesses, 91% se sont terminées par la naissance d'un enfant vivant.

Tableau 11. Caractéristiques des grossesses ultérieures

<b>Caractéristiques des Grossesses Ultérieures</b>	<b><i>n</i></b>	<b>%</b>
<b>Ensemble</b>	<b>35</b>	
Antiagrégant plaquettaire	24	69
HBPM* à dose préventive	15	43
Fausse couche spontanée Précoce	2	6
Interruption médicale de grossesse	1	3
Mort fœtale in utero	1	3
Enfant Vivant	27	77
Perdue de vue	4	11
<b>Etiologie Placentaire</b>	<b>29</b>	<b>83</b>
Antiagrégant plaquettaire	22	76
HBPM* à dose préventive	14	48
Fausse couche spontanée Précoce	2	7
Interruption médicale de grossesse	1	3
Mort fœtale in utero	1	3
Enfant Vivant	22	76
Perdue de vue	3	11
<b>Etiologie Non Placentaire</b>	<b>6</b>	<b>17</b>
Antiagrégant plaquettaire	2	33
HBPM* à dose préventive	1	17
Fausse couche spontanée Précoce	0	0
Enfant Vivant	5	83
Perdue de vue	1	17
<b>Découverte Lupus / Thrombophilie</b>	<b>11</b>	<b>31</b>
Antiagrégant plaquettaire	10	91
HBPM* à dose préventive	9	82
Fausse couche spontanée Précoce	1	9
Enfant Vivant	10	91
Perdue de vue	0	0

\*Héparine de Bas Poids Moléculaire

## 4. DISCUSSION

### 4.1 MATERIELS & METHODES

#### 4.1.1 Type d'étude

Cette thèse repose sur une étude de cohorte rétrospective monocentrique, le niveau de preuve scientifique est faible (3 ou 4) mais il s'agit d'un schéma adapté pour établir un état des lieux de pratiques professionnelles, ce qui était l'objectif principal. L'absence de groupe contrôle est le principal facteur limitant de notre étude concernant l'appréciation des facteurs de risque de mort fœtale. Pour limiter ce facteur, des données concernant l'ensemble des patientes ayant accouché au CHU d'Amiens pendant la période d'étude ont été collectées en utilisant le programme médicalisé des systèmes d'information.

Le projet initial était de réaliser une étude multicentrique et d'inclure des cas de mort fœtale d'autres maternités de Picardie, afin d'établir un état des lieux régional, mais la complexité du recueil des données et les différences entre les protocoles utilisés dans chaque centre ont conduit à la formulation d'objectifs plus modestes.

Le modèle utilisé est semblable à celui de plusieurs autres études : évaluer la pertinence des différents examens complémentaires réalisés en étudiant leur taux de réalisation et leur taux de perturbation ; comparer plusieurs classifications en se basant sur le taux de mort fœtale attribué à la catégorie « étiologie indéterminée » [7] [9] [10].

#### 4.1.2 Choix de la population

Toutes les morts fœtales ont été incluses sans critère de poids afin d'éviter d'exclure des fœtus avec un retard de croissance important.

Le seuil de 20SA n'a pas été facile à définir, en effet il n'existe pas de consensus international en la matière. Les définitions des morts fœtales sont variables d'un pays à l'autre bien que l'OMS recommande le seuil de 22 SA (avec un poids de plus de 500g) pour définir la viabilité fœtale. Concernant le seuil de définition des morts fœtales in-utero par rapport à une fausse couche, les extrêmes vont de 14 SA en France depuis les recommandations du CNGOF de 2014 jusqu'à 26 SA en Italie et en Espagne [11]. Il ne s'agissait pas uniquement de déterminer la cause de la mort fœtale chez les fœtus viables mais plutôt de déterminer la cause de la mort empêchant ainsi la viabilité ultérieure. Il aurait alors été possible d'inclure

l'ensemble des grossesses arrêtées, depuis 14 semaines d'aménorrhée jusqu'à terme. En effet, avant 14SA, il a été montré que les étiologies prédominantes des fausses couches précoces sont les anomalies chromosomiques [12]. Au-delà de 14 SA, la frontière est plus mince entre les fausses couches tardives et les morts fœtales : les étiologies des arrêts de grossesse survenant après 14 SA ayant une échographie du 1<sup>er</sup> trimestre normale se rapprochent de celles des morts fœtales au-delà de 20 SA [13]. Cependant, pour les morts fœtales survenues à un terme inférieur à 15 SA, un biais de recrutement existerait car l'inscription au registre des naissances n'est pas systématique et dépend du souhait des parents de déclarer la grossesse ou non. Nous avons donc pris le parti d'inclure les morts fœtales à partir de 20 SA car toutes les patientes étaient clairement répertoriées et prises en charge en tant que telles. C'est également le terme retenu par plusieurs autres études [7] [10].

Les cas de décès intra-partum ont été exclus car la mort fœtale est liée directement à l'accouchement et non au déroulement de la grossesse. Même à un terme très précoce, il faut bien distinguer 2 situations dont les étiologies et les mécanismes sont différents : la fausse couche et la mort fœtale. La fausse couche tardive est définie par l'expulsion spontanée d'une grossesse entre 14 et 22 SA ; dans ce cas le décès se produit au cours du travail (ou dans la période néonatale) en raison de la prématurité. La mort fœtale in utero quant à elle se définit par l'arrêt spontané de l'activité cardiaque au-delà de 14 SA ; la mort fœtale a donc lieu avant la mise en travail [1]. Si cette distinction n'est pas effectuée, les deux situations tendent à se confondre or la prise en charge et le bilan étiologique sont différents.

Les grossesses multiples ont été exclues car le risque de survenue d'une complication majeure avec perte d'au moins un fœtus est plus élevé que pour les grossesses uniques et les mécanismes mis en jeu sont différents [14].

Les interruptions médicales de grossesse ont été exclues car dans ces cas, la cause iatrogène est évidente et le bilan étiologique est directement orienté par l'anomalie ayant conduit à l'interruption de grossesse et ne pose donc pas de problème de stratégie diagnostique.

Au total, le seuil de prise en charge et de l'application du protocole du bilan étiologique des morts fœtales pourrait être abaissé à 14 SA, à condition de bien distinguer les fausses couches tardives des morts fœtales.

#### 4.1.3 Choix d'une classification pour les étiologies

Plus de 30 classifications différentes ont été créées depuis 1954, chacune avec des approches et des objectifs différents [7]. Il a été montré en 2008 que le taux de mort fœtale d'étiologie « indéterminée » dépendait de la classification utilisée et de la présence ou non de catégories détaillées pour les causes placentaires [15]. Une étude de 2009 suggérait d'utiliser plusieurs classifications en parallèle afin d'avoir une approche plus exhaustive de la problématique des morts fœtales in utero [16].

Le choix initial était d'utiliser la classification Tulip de Korteweg publiée en 2006 [17], qui permet de classer la cause de la mort fœtale, le mécanisme, l'origine du mécanisme et les facteurs favorisants. La cause y est définie comme l'entité physiopathologique initiale, démontrable, conduisant inéluctablement au processus de mort fœtale. Le mécanisme est défini comme la défaillance d'organe incompatible avec la vie, provoquée par la cause initiale, et qui est directement responsable de la mort. L'origine du mécanisme se définit comme l'explication du mécanisme. Il s'agit d'une classification complexe mais qui possède une bonne reproductibilité inter-opérateur et qui n'offre que peu de place à l'interprétation.

La classification Codac de Frøen publiée en 2009 [9] est recommandée par le CNGOF en raison du plus faible taux de mort fœtale attribué à la catégorie indéterminée pour une même population de mort fœtale [18]. Cette classification Codac permet comme la classification Tulip de prendre en compte la mère et le fœtus dans leur ensemble et possède des catégories détaillées pour les causes placentaires. Elle se compose d'une première partie qui correspond à la classification de la cause de la mort (« Cause Of Death ») et d'une seconde partie qui correspond aux facteurs favorisants associés (« Associated Conditions »).

L'étude ayant été débutée avec la classification Tulip, celle-ci a été conservée et chaque cas a été classé en utilisant les 2 classifications.

La classification ReCoDe (« Relevant Condition at Death ») de Gardosi publiée en 2005 [10] a été utilisée en sus pour compléter les deux premières et étudier précisément les facteurs de risque présents au moment de la mort fœtale. En effet cette classification ne s'attache pas nécessairement à établir la cause du décès, mais plutôt à relever les différents éléments cliniques et para-cliniques pertinents présents au moment du décès fœtal : il s'agit alors de constater les conséquences du processus pathologique plutôt que d'identifier le processus lui-même.

Après la publication des recommandations du CNGOF de 2014, la classification Codac est devenue la référence. Toutefois, ces recommandations précisent que le choix de la classification Codac s'appuie sur les résultats d'une étude retrouvant un plus faible taux de mort fœtale d'étiologie indéterminée entre 6 classifications (Tulip, Codac, ReCoDe, PSANZ-PDC, Wigglesworth et Aberdeen), or cette étude de Flenady de 2009 ne montre pas de différence significative entre la classification Tulip et la classification Codac concernant le taux de mort fœtale d'étiologie indéterminée, qui étaient respectivement de 10,2 et 9,5%. Ce même article montre également que la classification Tulip possède une meilleure concordance inter-observateur [18]. Toujours selon le même article, il est noté que la classification Codac possède un meilleur score de facilité d'utilisation et un meilleur score « InfoKeep », permettant de conserver et retrouver les informations importantes pour l'attribution d'une cause et leurs sources ; cependant cet article a été publié par l'un des auteurs de la classification Codac, créant ainsi un conflit d'intérêt et limitant la portée de cet article.

Concernant la facilité d'utilisation en pratique, la classification Codac est une classification entièrement informatisée consistant en une feuille de calcul de type « Excel » téléchargeable directement sur un ordinateur. Elle permet de saisir les données pour chaque cas de mort fœtale (cause du décès, conditions associées, antécédents de la patiente, déroulement de la grossesse, examens complémentaires ayant permis le diagnostic) et ainsi de classer aisément les cas dans chaque catégorie. L'avantage principal est d'obtenir directement des statistiques concernant de nombreux éléments pour l'ensemble des cas étudiés. Un autre avantage se manifeste lors de l'étude d'une série de morts fœtales par plusieurs intervenants : le fichier peut être projeté et toutes les personnes peuvent ainsi suivre le déroulement des sessions et participer plus facilement aux débats. Toutefois deux inconvénients peuvent être observés : premièrement la classification n'a pas été pensée pour être imprimée, il n'existe aucune version (même numérique) permettant d'afficher sur un seul visuel l'ensemble des groupes et sous groupes, ne permettant pas son utilisation facile en consultation courante ; deuxièmement les règles de codage associées sont complexes et nécessitent à la fois un apprentissage et une pratique régulière.

## Exemple d'utilisation de la classification Codac pour l'attribution d'une cause :

**CODAC Causes Of Death & Associated Conditions**

NOM PATIENTE Case ID (please add ID) **Add basic data to this case** #N/A

Antepartum Category (please select)

Please indicate the main cause of death (point on each level 1 category to see a description)

Main COD - level I	Main COD - level II	Main COD - level III
<input type="radio"/> Infection	<input type="radio"/> Unspecified or other	<input type="radio"/> Unspecified
<input type="radio"/> Neonatal	<input type="radio"/> Abnormal implantation, migration or shape	<input type="radio"/> Fetal thrombotic vasculopathy and stem vessel thrombi
<input type="radio"/> Intrapartum	<input type="radio"/> Villous / vascular maldevelopment	<input type="radio"/> Fetal vascular narrowing
<input type="radio"/> Congenital anomaly	<input type="radio"/> Abruptio or retroplacental hematoma	<input type="radio"/> Hemorrhagic endovasculitis
<input type="radio"/> Fetal	<input type="radio"/> Infarctions and thrombi	<input type="radio"/> Subchorionic fibrin deposition
<input type="radio"/> Cord	<input checked="" type="radio"/> Circulatory disorder - other non-abruptions	<input checked="" type="radio"/> Perivillous fibrin depositions
<input type="radio"/> Placenta	<input type="radio"/> Neoplastic disorder	<input type="radio"/> Intravillous fibrin depositions
<input checked="" type="radio"/> Maternal	<input type="radio"/> Transfusion and feto-maternal hemorrhage	<input type="radio"/> Massive basal plate fibrin depositions ("Maternal floor infarct")
<input type="radio"/> Unknown	<input type="radio"/> Small for gestation placenta	<input type="radio"/> Massive parenchymal fibrin depositions ("Gitterinfarct")
<input type="radio"/> Termination		<input type="radio"/> Other

**A 655..** CODAC code assigned

Applicable ICD 10 codes: **COD: P02.2**

**Add associated condition(s)**

**Classify and complete the case as currently indicated**

**Clear the selection and restart this case**

**Basis of diagnosis**

Clinical history and examination  Routinely collected birth notification

Autopsy (or MRI)

Placental (and cord) PAD

Screening for infections

Chromosomal /genetic screening

Other tests

## Exemple d'utilisation de la classification Codac pour l'ajout d'une condition associée :

**CODAC Causes Of Death & Associated Conditions**

NOM PATIENTE Case ID (do not enter here - go to sheet "COD")

Please indicate the primary associated condition:

Ass. cond. 1 - level I	Associated condition 1 - level II	Associated condition 1 - level III
<input type="radio"/> Infection	<input type="radio"/> Unspecified or other	<input type="radio"/> Unspecified
<input type="radio"/> Neonatal	<input type="radio"/> Hypertensive disorder	<input type="radio"/> Thrombocytopenia - autoimmune
<input type="radio"/> Intrapartum	<input type="radio"/> Uterus and cervix	<input type="radio"/> Thrombocytopenia - nos
<input type="radio"/> Congenital anomaly	<input type="radio"/> Diabetes	<input type="radio"/> Thrombophilia - unspecified
<input type="radio"/> Fetal	<input type="radio"/> Endocrine - other	<input checked="" type="radio"/> Thrombophilia - autoimmune / ACL antibodies
<input type="radio"/> Cord	<input type="radio"/> Anemia	<input type="radio"/> Thrombophilia - genetic
<input type="radio"/> Placenta	<input checked="" type="radio"/> Hematology - other	
<input checked="" type="radio"/> Maternal	<input type="radio"/> Autoimmune - other	
<input type="radio"/> Assoc. perinatal	<input type="radio"/> Malnutrition	
<input type="radio"/> Assoc. maternal	<input type="radio"/> Infection	

**A 655.764.** CODAC currently indicated

Applicable ICD 10 codes: **COD: P02.2 AC: P00.8; O99.1**

**Add another associated condition**

**Classify and complete the case as currently indicated**

**Clear the selection and restart this case**

La classification Tulip quant à elle peut plus facilement être utilisée en consultation courante car elle se présente sous la forme d'un tableau imprimable où toutes les catégories sont visibles d'emblée. Elle est cependant moins performante lorsqu'il s'agit d'une utilisation collégiale et pour la conservation de données associées comme l'âge maternel ou les différents examens contributifs pour le diagnostic étiologique dans chaque cas.

La classification ReCoDe a été utilisée en complément car elle permet un classement précis des facteurs favorisants retrouvés pour chaque mort fœtale. Elle constitue partiellement un doublon avec la 3<sup>e</sup> partie de la classification Tulip et la 2<sup>e</sup> partie de la classification Codac

mais son intérêt réside dans la précision du classement des facteurs de risque associés. Une condition pertinente a pu être identifiée dans 97% des cas, ce qui ne signifie pas pour autant qu'une étiologie était retrouvée. La condition la plus fréquemment retrouvée était le retard de croissance qui concernait 48% des fœtus. La principale limite de cette classification est sa logique séquentielle : la première condition relevée est nécessairement considérée comme la plus pertinente et c'est donc pour cela que le retard de croissance arrive en première position des conditions relevées. La classification ReCoDe permet donc d'établir une « photographie » au moment de la survenue de la mort fœtale mais elle occulte de ce fait un certain nombre de considérations physiopathologiques sous jacentes.

On observe également des philosophies différentes en fonction des objectifs fixés par chaque classification. Pour un même cas de mort fœtale, les catégories de classement peuvent être différentes. Par exemple pour une patiente primigeste de 22 ans, fumeuse, présentant une mort fœtale à 39 SA, pour laquelle l'autopsie fœtale est sans anomalie en dehors d'un retard de croissance inférieur au 3<sup>e</sup> percentile, dont l'étude histologique du placenta retrouve une hypotrophie avec infarctus placentaires chroniques et thrombose basale, et chez qui un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est mis en évidence. La classification Codac retiendra comme cause le syndrome des anti-phospholipides, la classification Tulip une cause placentaire et la classification ReCoDe le retard de croissance. Est-ce au final le SAPL qui est la cause de la mort fœtale par l'atteinte placentaire ayant provoqué le retard de croissance ? Ou bien l'atteinte placentaire qui est la cause de la mort, elle même favorisée par le SAPL ? Ou bien encore le retard de croissance qui est la cause de la mort, lui même secondaire à l'atteinte placentaire liée au SAPL ?

Pour cette même patiente, voici les catégories pour chaque classification :

- Tulip : 2.1
  - Cause : Placenta : Pathologie du lit placentaire (infarctus)
  - Mécanisme : Insuffisance placentaire
  - Origine du mécanisme : Infarctus placentaire
  - Facteurs favorisants : SAPL
  
- Codac : A764.647.813
  - Maternelle : Thrombophilie : SAPL
  - Placenta : Infarctus : Placenta petit pour l'âge gestationnel
  - Périnatale : Petit pour l'Age Gestationnel : <2,5<sup>e</sup> percentile

-ReCoDe : Primaire : A7 – Fœtale : Retard de croissance intra utérin  
Secondaire : F5 – Maternelle : Lupus ou SAPL

Au total, le choix d'une classification faisait partie des objectifs secondaires, les recommandations préconisent l'utilisation de la classification Codac mais la pratique courante plaide plutôt en faveur de la classification Tulip. La classification ReCoDe quant à elle semble moins pertinente que les classifications Tulip et Codac. Comme il n'existe pas de système pouvant répondre parfaitement aux deux objectifs d'être utilisables en pratique courante et de pouvoir compiler l'ensemble des données, les classifications Tulip et Codac pourraient être utilisées conjointement, Tulip pour la pratique clinique, Codac au cours de réunions collégiales ou l'ensemble des cas de mort fœtale survenus seraient étudiés.

## 4.2 RESULTATS

### 4.2.1 Incidence

Dans notre série, l'incidence des morts fœtales était de 7,38 / 1000 naissances. La variation du taux selon les années entre 4,05 / 1000 au minimum et 8,75 / 1000 au maximum n'était pas significative. Il existe un potentiel biais de sélection du fait de la prise en charge de nombreuses grossesses « à haut risque » au CHU d'Amiens qui est une maternité de niveau 3 et qui a vocation à prendre en charge des patientes transférées des maternités périphériques de la région. Il existe également un biais de recrutement en raison de l'inclusion des morts fœtales à partir de 20SA, ce qui minore l'incidence par rapport à une inclusion dès 14SA comme il est désormais recommandé. Au total, l'incidence globale des morts fœtales au CHU d'Amiens est comparable à celles retrouvées dans la littérature, qui varient de 4 à 12 / 1000 naissances pour les pays développés [4].

### 4.2.2 Caractéristiques des patientes

Les facteurs de risque classiques de mort fœtale décrits dans la littérature n'ont pas tous été retrouvés de manière évidente dans notre étude. En effet, l'âge moyen des patientes ayant eu une mort fœtale était de 28,8 ans contre une moyenne de 28,9 ans en 2010 en Picardie pour l'ensemble de la population des femmes enceintes [19] [20]. Or l'âge maternel

est reconnu comme un facteur de risque indépendant de mort fœtale [21] [22], même si certaines études sont moins affirmatives [23]. De plus, contrairement aux données connues, la proportion de mort fœtale n'était pas significativement plus élevée dans le groupe des patientes les plus âgées [21] [24].

Il en est de même pour l'obésité maternelle qui est un facteur de risque reconnu de mort fœtale [21] [25]. Dans notre série le surpoids et l'obésité ont une prévalence plus faible que dans la population générale : 13% de patientes en surpoids dans notre étude et 16% de patientes obèses, alors que dans la population générale le taux d'obésité en Picardie est de 20% selon l'étude Obépi 2012 [26].

Le tabagisme est bien retrouvé dans notre étude comme l'un des principaux facteurs de risque modifiable de mort fœtale, avec une prévalence de 48% chez les patientes ayant présenté une mort fœtale contre 28% dans la population générale des femmes enceintes selon le Baromètre Santé de 2010 [27].

Le taux de patientes primipares était de 54% dans notre série de mort fœtale contre 44% dans la population générale en 2010 [19], ce qui est conforme aux données classiques de la littérature avec un taux un peu plus élevé de patientes primipares dans le groupe des morts fœtales [8] [24] [28]. On notait également que 12 patientes (soit 18%) avaient un antécédent de grossesse pathologique dont 5 cas de mort fœtale, qui constitue un facteur de risque indépendant et reconnu de mort fœtale [8] [29].

Dans notre série, sur les 10 patientes ayant comme antécédent une première mort fœtale, une pré-éclampsie ou des fausses couches spontanées à répétition, seules 4 ont bénéficié d'un traitement par antiagrégant plaquettaire et 1 seule d'un traitement par anticoagulation à dose préventive. Ces prises en charge inadéquates peuvent être secondaires à un défaut de prise en charge de la part du médecin mais elles sont plus probablement liées à un défaut d'accès aux soins dont les causes sont multiples. Il a par exemple été montré que le faible niveau d'éducation, le faible niveau socio-économique et l'absence de soins anténataux étaient des facteurs de risque de mort fœtale [21].

Nous n'avions pas prévu de groupe contrôle et en cela la comparaison et les conclusions sont difficiles à tirer concernant les facteurs de risque de mort fœtale et leurs risques relatifs respectifs, mais il ne s'agissait pas de l'objectif principal de l'étude et ces données étaient donc purement observationnelles.

En ce qui concerne les données issues du programme médicalisé des systèmes d'information, seuls 88% des accouchements effectués étaient bien recensés par ce moyen. Par ailleurs, les données associées n'étaient pas crédibles. Par exemple, concernant le tabagisme au cours de la grossesse, seules 3% des patientes recensées étaient déclarées comme fumeuses, ce qui n'est pas concordant avec le constat fait en pratique quotidienne ni avec les études de santé publique précédemment citées. Les données du PMSI n'étaient donc pas exploitables.

Au total, le facteur de risque modifiable dont la prévalence était la plus grande dans notre série est le tabagisme maternel. Une prévention accrue dans ce domaine est nécessaire et sera inscrite dans la proposition de nouveau protocole.

#### 4.2.3 Caractéristiques des grossesses

Le déroulement des grossesses marquées par une mort fœtale était considéré comme pathologique dans 49% des cas, avec comme anomalies principales les retards de croissance échographiques (10 cas soit 15% des grossesses) et les anomalies morphologiques échographiques (7 cas soit 10% des grossesses). La découverte d'un fœtus petit pour l'âge gestationnel (PAG) est un facteur de risque de mort fœtale avec un risque relatif estimé à 3,9 [21]. Après la naissance, un retard de croissance a été retrouvé chez 35 fœtus soit dans 48% des cas en utilisant les courbes de référence des poids de naissance de la population française [30]. On note donc un écart sensible entre les estimations de poids fœtal échographiques et les mesures réelles. Ces données suggèrent soit une estimation erronée du poids fœtal soit le développement rapide d'un retard de croissance intra-utérin après les examens échographiques.

Dans notre série, 3 des 67 patientes ayant présenté une mort fœtale étaient diabétiques. Il s'agissait de 3 patientes dont le diabète était de type 2 et connu avant le début de la grossesse. La cause de la mort fœtale était attribuée dans 2 cas à une origine placentaire et dans 1 cas à une infection faisant suite à la rupture prématurée des membranes. Le diabète était équilibré chez une seule de ces patientes. Le diabète est un facteur de risque reconnu de mort fœtale, avec un risque relatif augmenté de 4. L'équilibre périconceptionnel du diabète (glycémies pré et post prandiales, hémoglobine glyquée inférieure à 7%) permet de diminuer de deux tiers la mortalité périnatale [6].

Le taux d'accouchement par voie basse était de 94%. Quatre césariennes ont dû être réalisées, toutes pour sauvetage maternel (Deux cas de coagulation intra-vasculaire disséminée secondaire à un hématome rétro-placentaire, un cas d'hémorragie sévère et un cas de rupture de malformation artério-veineuse cérébrale maternelle). Il n'a pas été retrouvé d'étude sur la voie d'accouchement préférentielle en cas de mort fœtale mais le consensus est de réaliser un déclenchement de l'accouchement afin d'obtenir une naissance par les voies naturelles et ainsi ne pas grever le pronostic obstétrical ultérieur des patientes [31].

#### 4.2.4 Résultats des examens complémentaires

L'autopsie fœtale a été réalisée dans 70% des cas et des anomalies ont été mises en évidence dans 28% des cas où elle a été réalisée soit 13 cas. Ces anomalies étaient contributives pour le diagnostic étiologique dans 8 cas soit 17% de l'ensemble des autopsies réalisées dans notre série. L'autopsie était le seul examen permettant le diagnostic étiologique dans 4 cas soit 9 % des autopsies réalisées. Le taux global d'anomalies mises en évidence par l'autopsie dans notre série est comparable aux données de la littérature où les taux décrits varient de 20 à 75% [7] [8]. Dans ces études, les autopsies fœtales sont centralisées et réalisées par un pathologiste fœtal référent. Aucune étude ne précisait dans quelles proportions les anomalies décrites étaient pertinentes pour porter le diagnostic étiologique ni dans quelles proportions le diagnostic aurait pu être réalisé sans cet examen.

Les recommandations françaises du CNGOF de 2014 recommandent d'en proposer systématiquement sa réalisation, ce qui sera maintenu dans le nouveau protocole compte tenu des 9% de cas de notre série où le diagnostic étiologique n'aurait pas pu être fait sans cet examen.

Les recommandations de 2014 introduisent l'imagerie par résonance magnétique (IRM) comme une alternative à l'autopsie en cas de refus de cette dernière, tout en précisant que la valeur de cet examen doit encore être évaluée car les rares études disponibles ne sont pas toutes concordantes ; les recommandations soulignent également que la disponibilité de cet examen est souvent médiocre [8]. Ce constat est également valable pour le CHU d'Amiens et ces données conduisent à ne pas introduire pour l'instant l'IRM dans le nouveau protocole de bilan étiologique en cas de survenue d'une mort fœtale.

La radiographie du squelette fœtal est un examen réalisé depuis de nombreuses années et avec dans notre série un taux remarquable de 99%. Cependant, cet examen n'a été interprété par un radiologue que dans un seul cas et n'a pas permis d'expliquer la mort fœtale. Le taux de radiographies anormales dans la littérature varie entre 7 et 50% [4] [7]. Dans une étude rétrospective sur 2032 cas de mort fœtale, le taux d'anomalies rapporté était de 25% avec un diagnostic étiologique uniquement possible grâce à la radiographie fœtale dans 1,5% des cas, mais les cas étaient recueillis sur une période de 30 ans et les taux de réalisation des autres examens n'étaient pas précisés [32]. Dans une série plus récente de 1025 cas de morts fœtales, la radiographie fœtale n'était jamais l'unique examen contributif pour le diagnostic étiologique [7]. Autrefois recommandée systématiquement, la radiographie fœtale devrait maintenant être proposée uniquement en cas de refus de l'autopsie ou en cas d'anomalie morphologique externe.

L'histologie placentaire a été réalisée dans 97% des cas de mort fœtale et des anomalies ont été retrouvées dans 89% des cas où elle était réalisée. Le poids du placenta était précisé dans 93% des cas et une hypotrophie placentaire (définie par un poids inférieur au 10<sup>e</sup> percentile [33]) était présente dans 77% des cas. Les anomalies placentaires les plus fréquentes étaient du type « Ischémie Villositaire Chronique », aussi appelées « Tenney-Parker Changes » [34]. Ces lésions témoignent de l'hypoperfusion chronique du placenta : il s'agit d'une réponse adaptative à l'hypoxie induite, caractérisée par l'insuffisance en taille et en ramifications des villosités ainsi qu'un déficit numérique des villosités terminales. Ces lésions histologiques sont corrélées avec l'hypoxie fœtale et avec les retards de croissance [35]. Lorsqu'aucune autre cause de mort fœtale n'était retrouvée et qu'il existait à la fois des lésions d'ischémie villositaire chronique et une hypotrophie placentaire, la mort fœtale a été classée dans le groupe « placentaire ». L'histologie placentaire ne permet pas uniquement de réaliser le diagnostic de pathologie vasculaire, elle permet également de confirmer et de préciser le diagnostic d'infection materno-fœtale de type chorio-amnionite [36]. On notera que l'histologie placentaire était le seul examen capable de porter un diagnostic étiologique dans 44 cas soit 66 % de la population totale des morts fœtales.

Au total, l'examen histologique du placenta est de loin de l'examen le plus rentable dans notre série pour l'attribution d'une cause à chaque cas de mort fœtale et il est donc indispensable d'en continuer sa réalisation systématique, d'autant plus que sa réalisation ne nécessite pas de consentement écrit et n'a pas la même charge émotionnelle pour les parents que l'autopsie.

Par ailleurs, une revue de la littérature sur les anomalies placentaires associées aux morts fœtales montrait que la terminologie utilisée pour les anomalies décrites était le plus souvent qualitative non spécifique et qu'un consensus international serait nécessaire pour définir des critères diagnostiques précis concernant les anomalies placentaires et leurs significations cliniques [37] [38]. On retiendra malgré tout les principales anomalies devant faire évoquer une cause placentaire [34] :

- **Pathologies vasculaires materno-fœtales**

- Athérose (*Placental bed pathology*)
  - Nécrose fibrinoïde de la paroi des artères utéro-placentaires
  - Réduction du calibre de la lumière des artères et infiltrat lymphocytaire
- Ischémie-hypoxie villositaire (*Villus immaturity*)
  - Insuffisance des ramifications villositaires
  - Nombreux nœuds syncytiaux
  - Augmentation des dépôts de fibrine péri-villositaires
  - Excès de cytotrophoblaste
- Infarctus placentaires de la plaque basale (*Placental infarction*)
  - Significatifs à partir de 10% du volume placentaire
- Nécrose ischémique avec dépôt de substance fibrinoïde (*Massive perivillous fibrin deposition*)
  - Fibrine entourant les villosités contenant des cellules trophoblastiques
  - Pathologique au-delà de 20% du volume placentaire
- Thrombose sous choriale massive

- **Vasculopathie fœtale thrombotique** (*Fetal thrombotic vasculopathy*)

- Proximale : prolifération fibroblastique intra-luminale et calcifications
- Distale : Ectasie des vaisseaux villositaires, extravasation et fragmentation des hématies constituant une vascularite hémorragique

- **Pathologies placentaires récidivantes d'étiologie inconnue**

- Intervillite chronique massive
  - Histiocytes et lymphocytes au sein de la chambre intervillieuse
- Nécrose ischémique avec dépôts de fibrine basale (*Maternal floor infarction*)
  - Villosités terminales agglutinées dans la substance fibrinoïde basale
- Villite de cause inconnue (*Villitis of Unknown Etiology*)
  - Villosités avasculaires et lymphocytose de l'arbre villex
  - Pathologique au-delà de 5% du volume placentaire

Concernant l'étude des cordons ombilicaux des fœtus de notre série, l'anomalie la plus fréquemment retrouvée était l'Artère Ombilicale Unique, qui était mise en évidence dans 7% des cas soit 7 fœtus. Une étude de 2014 sur 518 morts fœtales retrouvait un taux de 7,7% d'artère ombilicale unique dans le groupe des morts fœtales et le risque relatif de survenue de mort fœtale était de 4,8 ; ce qui est concordant avec nos observations [39]. Dans notre série, un nœud du cordon était décrit dans 1 cas soit 1,5 % des décès. Dans la littérature, le taux de nœud du cordon est d'environ 1,25 pour 100 naissances vivantes. Les nœuds du cordon sont associés à un risque relatif de mort fœtale variant de 4 à 10 selon les études et avec des discordances sur la signification clinique réelle de ces nœuds [8] [40]. Au total les données de notre série ne nous permettent pas de tirer de conclusions sur les nœuds du cordon. Une description précise des anomalies du cordon avec réalisation de photographies archivées dans le dossier informatisé serait nécessaire pour chaque cas de mort fœtale afin d'en réaliser une meilleure analyse.

La recherche d'une hémorragie fœto-maternelle par le test de Kleihauer a été réalisée dans 60% des cas, il a été mis en évidence des hématies fœtales dans le sang maternel dans 3 cas mais une hémorragie significative n'a été retenue que dans 1 seul cas soit 3% des examens réalisés. Ce cas a été classé dans le groupe des pathologies du parenchyme placentaire selon la classification Tulip [17] et on notait la présence de lésions d'ischémie villositaire chronique associée à l'histologie placentaire. Dans la littérature, la mort fœtale est directement liée à une hémorragie fœto-maternelle dans 1,6 à 11% des cas ; l'autopsie peut évoquer le diagnostic devant un fœtus pâle avec un foie hypotrophe et l'analyse du placenta montre alors une augmentation des thrombus inter-villeux [41]. Bien que le test de Kleihauer-Betke reste un examen subjectif dont la rentabilité est faible dans notre série, il ne semble pas possible de l'exclure du bilan systématique, en effet, s'il n'est pas réalisé lors du diagnostic, il ne pourra pas l'être a posteriori [42].

Au sein de notre cohorte, des examens à visée cytogénétique ont été entrepris chez 13 patientes soit 19% des patientes ayant présenté une mort fœtale. Les analyses se sont soldées par un échec dans 54% des cas où elles étaient réalisées. Aucune anomalie n'était mise en évidence dans 4 cas soit 31% des examens et une anomalie était mise en évidence dans 2 cas soit 15% des examens réalisés. Le protocole de 2012 prévoyait la réalisation systématique de ces tests sur des prélèvements de tendon ou de sang du cordon. Les deux cas d'examens cytogénétiques informatifs étaient des cas de Trisomie 13 dont la recherche avait été réalisée

avant la survenue de la mort fœtale et motivée par des anomalies échographiques. Dans ces deux cas la mort fœtale est survenue avant que les parents ne puissent prendre de décision concernant une éventuelle interruption médicale de grossesse, ce qui aurait exclu les 2 cas de notre série. Les examens de notre série dont le résultat s'est soldé par un échec de culture étaient tous issus de tissus prélevés après la naissance : la qualité des prélèvements n'était pas toujours optimale en raison de l'état parfois avancé de macération des fœtus, de plus la conservation des tissus avant analyse pose des problèmes logistiques. A l'inverse, tous les examens ayant permis d'obtenir un caryotype étaient issus de prélèvements anténataux.

Dans une étude sur 1025 cas de mort fœtale [7], il était recommandé de réaliser systématiquement une analyse cytogénétique avant la naissance, par amniocentèse ou biopsie de villosités choriales car celle-ci permettait de détecter une anomalie dans 12% des cas où elle était réalisée. Ces recommandations ont été confirmées en 2014 par le CNGOF qui précise qu'un prélèvement à visée cytogénétique réalisé en pre-partum diminue le risque d'échec de culture [8].

Compte tenu de ces éléments, nous pouvons penser que nous avons sous estimé la proportion d'anomalies chromosomiques dans notre population de morts fœtales, ce qui pourrait provoquer une perte de chance pour les grossesses ultérieures en terme de conseil, de diagnostic pré-natal et de surveillance de la grossesse. Il est donc nécessaire d'ajouter au protocole la réalisation systématique d'une amniocentèse afin d'obtenir un caryotype fœtal (après consentement des parents) et celle-ci devrait être réalisée avant l'induction du travail.

Concernant les examens biologiques standards, leur taux de réalisation est plutôt bon, variant de 63% pour les  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase à 99% pour le dosage des plaquettes. Ces tests sont importants pour l'évaluation de la situation maternelle mais ne sont que peu informatifs concernant l'étiologie de la mort fœtale. Ils doivent être maintenus afin d'évaluer le plus précisément possible l'état de santé maternel au moment du diagnostic de mort fœtale, en raison notamment du risque de coagulation intravasculaire disséminée au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse.

Les dosages biologiques à la recherche d'une pathologie thyroïdienne n'étaient pas prévus de manière systématique dans le protocole en vigueur et ont donc été réalisés de manière variable : la Thyroid Stimulating Hormon (TSH) a été dosée dans 48% des cas et une seule patiente avait un test perturbé. Cet examen était associé à un dosage de l'hormone T4 dans 20% des cas. Les anticorps anti-Thyroperoxydase (anti-TPO) et anti-Récepteurs de la

TSH (TRAK) ont été recherchés dans 21 et 3% de cas. Les recommandations françaises de 2014 précisent que la présence d'anticorps anti-TPO est associée à un sur-risque de perte de grossesse quel que soit le terme, même sans hypothyroïdie, par l'augmentation du taux de TSH [6]. Dans cette situation, une supplémentation en L-Thyroxine est recommandée afin de diminuer le taux de TSH sanguine [8]. L'ajout du bilan thyroïdien complet à la liste des examens systématiquement réalisés dans le nouveau protocole est donc indispensable afin d'améliorer la prise en charge des grossesses ultérieures.

Concernant les sérologies virales et parasitaires, leur taux de réalisation varie de 30% pour le Parvovirus B19 à 91% pour la Toxoplasmose. Le faible taux observé pour les sérologies Parvovirus B19 et Herpes Simplex Virus (HSV), pourtant prévues systématiquement dans le protocole de 2012, peut s'expliquer par un biais de mesure : en effet ces sérologies n'étaient disponibles qu'au format papier avant 2014 et leur archivage ainsi que leur récupération étaient donc parfois difficiles. Il n'y a eu que 2 cas de morts fœtale dont la cause retenue a été une infection : un cas de primo-infection à HSV et un cas de primo-infection à Parvovirus B19. Il n'y a eu par ailleurs aucun cas de primo-infection de type Toxoplasmose, ni Cytomégalovirus (CMV), ni hépatite, ni syphilis dans notre série. La rentabilité des sérologies est donc faible en comparaison avec l'histologie placentaire et avec l'autopsie. La question de ne les réaliser que sur point d'appel est clairement posée dans la littérature avec une réalisation conditionnée à des points d'appels clinique (Fièvre, syndrome grippal) ou en cas de signes évocateurs à l'autopsie ou à l'examen histologique du placenta (et dans ce dernier cas de rechercher l'agent causal de l'infection par des techniques de biochimie moléculaire) [7]. Cependant, se baser uniquement sur des points d'appels cliniques conduirait à ne pas réaliser le diagnostic d'infection dans une grande majorité des cas puisque ces infections sont le plus souvent asymptomatiques. Dans les 2 cas de séroconversion de notre série, le diagnostic a été évoqué après le résultat des sérologies et confirmé secondairement à l'autopsie pour l'infection à HSV et par immuno-histochimie pour le Parvovirus B19.

Compte tenu de tous ces éléments, il semble difficile d'écarter du bilan systématique toutes les sérologies virales et parasitaires. Les recommandations françaises de 2014 vont dans le même sens et proposent de maintenir la réalisation systématique des sérologies de la toxoplasmose et du parvovirus B19 en raison de la fréquence de ce dernier. Il n'est pas recommandé de réaliser les autres sérologies systématiquement en raison du manque de puissance statistique de l'association entre infection à CMV ou Hépatites virales et mort fœtale [8]. Compte tenu de nos observations, nous proposons de suivre ces recommandations

dans notre bilan en réalisant systématiquement une sérologie Toxoplasmose et Parvovirus B19 et en conditionnant la réalisation des autres sérologies à des éléments cliniques ou une notion de contagé.

Le Lupus Systémique et le syndrome des antiphospholipides (SAPL) constituent des facteurs de risque reconnus de perte fœtale, qu'ils soient associés ou non [6]. Une recherche d'Anticorps Anti-Nucléaires a été réalisée dans 78% des cas et s'est révélée positive dans 4 cas (soit 8% des examens) et a ainsi contribué au diagnostic de Lupus Systémique. La recherche d'un des critères biologiques du SAPL que sont la présence d'un Anticoagulant Circulant de type Lupique et/ou d'un Anticorps anti-cardiolipine et/ou d'un Anticorps anti- $\beta$ 2-GP1 a été réalisée de manière complète (les 3 examens) dans 39% des cas ; elle a été réalisée de manière incomplète (1 ou 2 examens sur les 3) dans 43% des cas et elle n'a pas été réalisée du tout dans 18% des cas. Au total, un SAPL a été mis en évidence chez 7 patientes soit 10% de l'ensemble des patientes, ce qui est comparable aux données de la littérature [43]. En effet, Korteweg dans une série de 1025 morts fœtales retrouve un taux de SAPL de l'ordre de 7% de l'ensemble des cas [7]. Les recommandations de 2014 confirment ces résultats et recommandent de rechercher systématiquement un SAPL et un Lupus systémique en cas de survenue de mort fœtale, ce que nous proposons également dans notre nouveau protocole [8].

D'après la méta-analyse de 2006 concernant le rôle des thrombophilies constitutionnelles, la mutation du Facteur V et le déficit en Protéine S sont considérés comme des facteurs de risque de perte fœtale [44]. Les données sur la mutation du Facteur II sont discordantes et la mutation de la MTHFR ainsi que le déficit en Protéine C ne sont pas retenus comme des facteurs de risque de perte fœtale. Dans notre série, la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle a été réalisée de manière variable malgré une exploration systématique théoriquement prévue par le protocole de 2012 : la mutation du Facteur V Leiden a été recherchée chez 19% des patientes et 2 cas ont été dépistés (soit 16% des examens réalisés) ; le déficit en AntiThrombine III a été recherché chez 84% des patientes et 4 cas ont été dépistés (soit 11% des examens réalisés) ; le déficit en Protéine C a été recherché chez 53% des patientes et aucun examen n'était positif ; le déficit en Protéine S a été recherché chez 35% des patientes et 31% des examens sont revenus positifs soit 11 cas ; un déficit en Prothrombine a été recherché chez 9% des patientes mais aucun examen n'est revenu positif. On notera que concernant la recherche d'un déficit en Protéine S, celle-ci a été systématiquement réalisée immédiatement lors du constat de mort fœtale, alors même que le

taux de Protéine S peut être physiologiquement diminué en cas de grossesse, empêchant par là même d'affirmer la thrombophilie de manière certaine ; il en est de même pour le déficit en Antithrombine III [6]. Une mutation MTHFR homozygote a été recherchée chez 13% des patientes et une mutation homozygote a été retrouvée chez 4 patientes soit dans 44% des examens réalisés. Les recommandations françaises de 2014 ne prévoient pas de recherche systématique de thrombophilie constitutionnelle et l'hétérogénéité des nos résultats va également dans ce sens, de plus, la réalisation à un moment inapproprié du bilan (dans ce cas : en cours de grossesse) conduit à la répétition inutile d'examens complémentaires coûteux. Nous ne proposerons donc pas de réaliser systématiquement un bilan de thrombophilie héréditaire en cas de survenue d'une mort fœtale.

Cependant, 14 patientes présentaient une thrombophilie (acquise ou constitutionnelle) ou un Lupus Systémique, soit 21% de l'ensemble des patientes. L'étiologie de la mort fœtale était assignée à une cause placentaire selon la classification Tulip chez 100% de ces 14 patientes. De plus, Ces 14 patientes représentaient 25% des 56 patientes dont l'histologie placentaire mettait en évidence des anomalies de type vasculaire (Ischémie villositaire chronique, hématome rétro-placentaire, infarctus placentaire).

Nous proposons donc de rechercher systématiquement une thrombophilie constitutionnelle (Mutation du facteur II, mutation du facteur V, déficit en protéine S) dans le sous-groupe spécifique des patientes présentant des anomalies histologiques placentaires de type vasculaire. De plus cette attitude diagnostique permettrait de réaliser le bilan à distance de la grossesse et donc une interprétation fiable des résultats.

#### 4.2.5 Classification des étiologies

Au total, aucune étiologie n'a pu être attribuée dans 5 cas soit 7% des morts fœtales de notre série, que ce soit en utilisant la classification Tulip ou bien la classification Codac. Il n'existait pas de différence significative pour cette catégorie entre les 2 classifications. Le groupe d'étiologie prédominant était celui des pathologies placentaires avec 70% des morts fœtales dans la classification Tulip et 54% dans la classification Codac. Les différences entre les 2 classifications peuvent s'expliquer par la différence des approches concernant la « cause initiale » ; en effet une étude a montré que l'attribution d'une mort fœtale à un groupe étiologique dépendait de la classification utilisée, notamment pour l'attribution d'une cause placentaire [15].

Dans une série de 1025 morts fœtales utilisant la classification Tulip [7], le taux d'étiologie indéterminée était plus élevé que dans notre série avec 23% des cas sans étiologie attribuée ; dans cette même étude le taux de pathologie placentaire retrouvé était comparable avec 65% des cas. Dans une autre étude sur 411 cas, le taux d'étiologie indéterminée était de 11%, plus proche de ce que nous avons observé mais le taux d'anomalie congénitale était plus élevé avec 35% des patientes contre 8% dans notre série [17]. Ces différences peuvent s'expliquer par le faible effectif de notre série comparativement aux 2 études précédemment citées. Ces différences peuvent également être expliquées par l'exclusion des cas d'interruption médicale de grossesse et des cas de décès per-partum dans le cadre des fausses couches tardives dans notre série. Au total, le taux de mort fœtale d'étiologie indéterminée à l'issu du bilan proposé par le protocole de 2012 est satisfaisant par rapport aux autres séries publiées.

Cependant, l'attribution d'une étiologie pour chaque cas n'a pas été aisée, il est en effet difficile de déterminer la causalité d'une anomalie ou d'une condition associée avec la survenue de la mort fœtale, d'autant plus que certaines anomalies peuvent être présentes en cas de naissances vivantes [45]. Les recommandations de 2014 ont précisé les conditions nécessaires pour attribuer la causalité d'une observation à la survenue du décès : un fondement scientifique doit exister pour expliquer le décès ; la condition doit être rarement associée à une naissance vivante et si elle l'est, elle doit être associée à un risque augmenté de décès néonatal ; il doit exister une relation dose-effet ; la mort fœtale ne serait pas survenue si la condition n'était pas arrivée [8]. Par ailleurs, dans la plupart des études, l'attribution d'une cause à la mort fœtale est réalisée de manière collégiale et pluri-disciplinaire ce qui n'était pas le cas dans notre série.

Pour tenter d'améliorer le classement étiologique des morts fœtales, il sera donc proposé dans le nouveau protocole l'instauration d'une réunion collégiale permettant de discuter des cas survenus, une fois l'ensemble des examens réalisés afin d'y attribuer l'étiologie la plus vraisemblable et donc de proposer les mesures de prévention et de surveillance adéquates.

#### 4.2.6 Pronostic des grossesses ultérieures

Au total 35 nouvelles grossesses sont survenues après l'événement initial constitué par la perte fœtale et 27 se sont soldées par une naissance vivante soit 77% des cas.

Dans le groupe des étiologies « placentaires », le taux de naissance vivante était de 76% soit 22 naissances contre 83% dans le groupe « non placentaire » soit 5 naissances. Il n'a pas pu être réalisé d'analyse statistique entre les deux groupes compte tenu des petits effectifs et de la disparité de taille des échantillons.

Dans le groupe spécifique des patientes chez qui un Lupus, un syndrome des anti-phospholipides ou une thrombophilie constitutionnelle a été découvert, le taux de grossesse ultérieure était de 79% soit 11 grossesses. Le taux de naissance vivante était de 91% soit 10 patientes sur les 11. Dans ce groupe, le taux de patientes traitées par antiagrégant plaquettaire était de 91% et par héparine de bas poids moléculaire à dose préventive de 82%.

Dans une série française de 87 grossesses ayant suivi une mort fœtale, le taux de naissance vivante était de 97% [46]. Il était noté un taux significativement plus élevé de complications au cours de la grossesse chez les patientes du groupe « placentaire ». Cependant il n'était pas reporté dans cette série de cas de fausse couche spontanée précoce, ce qui pourrait laisser penser à un biais de sélection des patientes. En comparaison, les résultats dans notre série semblent moins bons, avec un taux global de naissances vivantes de seulement 77%, mais en excluant les 4 patientes perdues de vue et les 2 fausses couches spontanées précoces, notre taux de naissance vivante passe à 93% et est donc comparable à celui présenté dans cette série.

Dans l'étude précédemment décrite, le protocole de suivi des grossesses était drastique. Pour les patientes dont l'étiologie de la mort fœtale était attribuée au groupe « placentaire », un traitement par antiagrégant plaquettaire était systématique, un traitement par héparine de bas poids moléculaire à dose préventive était ajouté en cas de thrombophilie ou de lupus et en cas de doppler utérin pathologique au premier trimestre. Pour les patientes dont l'étiologie était classée dans le groupe « non placentaire », il n'y avait pas de traitement systématique mais était ajouté un antiagrégant plaquettaire après l'échographie du premier trimestre en cas de dopplers utérins pathologiques bilatéraux. Dans les 2 groupes le suivi était rapproché avec une échographie mensuelle pendant toute la grossesse ; au troisième trimestre s'ajoutaient de manière hebdomadaire un enregistrement du rythme cardiaque fœtal, une mesure de la pression artérielle et une recherche de protéinurie. Un déclenchement était systématiquement réalisé à partir de 38SA ou plus précocement en fonction de l'histoire clinique.

Les recommandations françaises de 2014 précisent qu'aucune prise en charge particulière ne peut être recommandée pour les grossesses suivant une mort fœtale, compte tenu du manque d'études dans cette population. Les pratiques décrites dans une étude

australienne sont très hétérogènes : un tiers des praticiens ne met pas en place de surveillance particulière, plus des trois quarts préconisent un accouchement avant 38 SA et environ deux tiers réaliseraient une césarienne systématique [8]. On peut toutefois préconiser la correction des facteurs de risque modifiables (Perte de poids, sevrage tabagique), le dépistage et l'équilibre d'un diabète (hémoglobine glyquée périconceptionnelle < 7%), la supplémentation en Thyroxine T4 en cas de TSH supérieure à 2,5 UI ou en cas d'anticorps anti-TPO, l'utilisation d'antiagrégant plaquettaire en cas de pathologie placentaire vasculaire confirmée en histologie et l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive en cas de thrombophilie avérée. Les modalités de surveillance voir de déclenchement pour chaque grossesse devraient être discutés collégalement en fonction des spécificités de chaque patiente (éléments cliniques objectifs et ressenti de la patiente). Nous proposons donc qu'une conduite à tenir personnalisée pour chaque patiente soit établie lors d'une réunion collégiale dédiée et ce avant le début d'une nouvelle grossesse.

#### 4.3 PROPOSITION D'UN NOUVEAU PROTOCOLE

Le protocole appliqué depuis le 25 Octobre 2012 prévoyait une série d'examens à réaliser systématiquement au moment du diagnostic de mort fœtale, dans le but de maximiser les chances d'en déterminer la cause. L'ensemble des examens biologiques prévus représentait environ 560€ [47]. Ce bilan systématique comprenait notamment la recherche d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL), d'un lupus systémique et d'une thrombophilie héréditaire, mais le bilan thyroïdien n'était pas prévu. A ce bilan biologique s'ajoutaient la réalisation d'une autopsie fœtale proposée systématiquement, d'un examen histologique du placenta, d'une analyse cytogénétique et d'une radiographie fœtale. Aucune classification particulière n'était prévue par le protocole pour l'attribution d'une étiologie en fonction des résultats des examens proposés. Il n'existait pas non plus de proposition de prise en charge concernant les grossesses ultérieures.

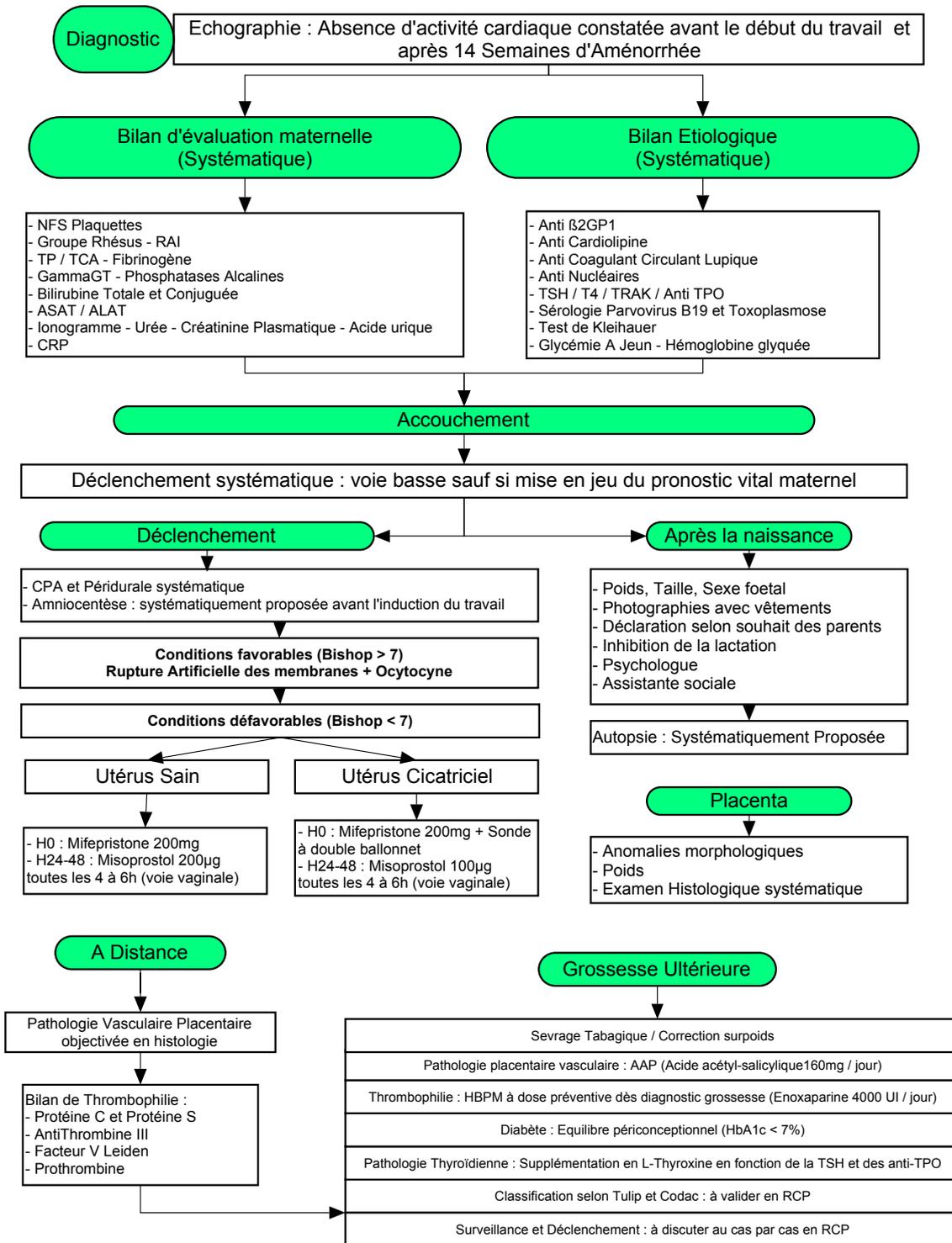
Afin d'établir un protocole de prise en charge plus pertinent, il a été réalisé une synthèse entre les données objectives recueillies dans notre série et les données déjà publiées. Il a ainsi été proposé d'inclure tous les décès in-utero à partir de 14 SA afin de tenir compte des recommandations. Il s'agira cependant de bien distinguer les fausses couches tardives où la mise en travail de la patiente est la cause du décès fœtal et les morts fœtales authentiques où le décès fœtal précède la mise en travail. Sans cette distinction, l'incidence des morts

fœtales augmenterait significativement, notre bilan ne serait plus pertinent et cela engendrerait une augmentation substantielle des coûts.

Le coût du bilan biologique dans le nouveau protocole sera diminué, les examens biologiques systématiques proposés représentant au total 340€. A ce prix s'ajoutera le coût du complément de bilan de thrombophilie à hauteur de 80€, qui sera réalisé dans deux tiers des cas environ. La réalisation d'un caryotype fœtal était déjà prévue systématiquement dans le protocole de 2012 mais sa réalisation effective ne l'était pas. Si le nouveau protocole est mieux appliqué avec la réalisation d'une amniocentèse prénatale systématique, alors le coût global augmentera, à raison de 337€ par caryotype ainsi réalisé.

Afin de contrebalancer les difficultés soulignées pour l'attribution d'une cause à chaque cas de mort fœtale et pour la prise en charge des grossesses ultérieures, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pourrait être organisée tous les 3 à 4 mois. Le cas de chaque patiente ayant présenté une mort fœtale y serait présenté (une fois tous les examens réalisés) une étiologie serait attribuée en utilisant les 2 classifications Tulip et Codac, une conduite à tenir serait proposée pour les grossesses ultérieures et les recommandations seraient adressées au médecin référent ainsi qu'à la patiente. Un modèle de compte rendu type est proposé dans l'Annexe II. Cette réunion a pour ambition de réunir les obstétriciens, les anatomopathologistes, les médecins internistes ainsi que les médecins vasculaires afin d'optimiser la prise en charge ultérieure des patientes et de leur grossesse.

Au total, la proposition de nouveau protocole de prise en charge des morts fœtales peut être synthétisée par le diagramme suivant :



## 5. CONCLUSION

Ce travail a été l'occasion de confronter la pratique clinique quotidienne à la rigueur scientifique nécessaire pour obtenir des données fiables et exploitables : la pratique est souvent bien loin de la théorie avec des dossiers parfois incomplets, des informations non archivées, des examens contradictoires, des patientes pas ou peu compliantes... Malgré tout, l'étiologie des morts fœtales a pu être déterminée dans 93% des cas et il a été confirmé que l'examen le plus utile pour ce faire était l'histologie placentaire.

L'objectif principal a pu être atteint en proposant un nouveau protocole de prise en charge globale des patientes, qui est à la fois conforme aux données récentes de la littérature, au contenu des recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français ainsi qu'aux spécificités locales déterminées par l'étude de notre cohorte.

Ce travail a permis de montrer que le tabagisme demeure le principal facteur de risque modifiable de mort fœtale au sein de notre population. Ce travail a également permis de montrer que malgré les conséquences psychologiques, la survenue d'une mort fœtale in utero n'empêche pas une grossesse ultérieure conduisant à la naissance d'un enfant vivant.

Le nouveau protocole proposé, notamment la mise en place d'une réflexion collégiale pour le suivi et la prise en charge des grossesses ultérieures, sera à évaluer secondairement.

*« La mort d'un enfant est une tragédie ; la mort d'un millier n'est plus qu'une statistique »*

Ce travail peut paraître froid à première vue malgré l'objectif louable de permettre aux patientes ayant présenté une mort fœtale in utero de mener ensuite une nouvelle grossesse sans incident. Il ne doit cependant pas occulter la prise en charge humaine, la fonction apostolique, qui reste le rôle premier du médecin dans de telles situations.



## Annexes

### Annexe I : Protocole de prise en charge des morts fœtales au CHU d'Amiens en 2012

#### **I. DIAGNOSTIC**

- Absence de MAF.
- Absence de BDC à l'examen clinique.
- A confirmer en échographie.

#### **II. Conduite A Tenir**

##### **Bilan étiologique**

- Hémostase complet : Groupe, rhésus, RAI, NFS, TP, TCA, Fibrinogène, DDimères, Protéine C, Protéine S, Anti thrombine 3, Facteur 5 de Leiden, Homocystéine, Anticorps antinucléaires, antiDNA natifs, anticardioline, anticoagulant circulant.
- Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, Gamma GT, PAL, Bilirubine), acide urique, Protéinurie des 24 h.
- Glycémie à jeun et post prandiale.
- Sérologies maternelles : Rubéole, Toxoplasmose, Syphilis, VIH, Hépatite B et C, CMV, Parvovirus B19, EBV, VZV
- Si contexte fébrile : CRP, Hémo cultures avec recherche de Listéria, ECBU, PV.
- Si facteur de risque : Electrophorèse de l'Hémoglobine.
- Test de Kleihauer systématique

##### **2<sup>e</sup> trimestre de grossesse :**

**J0** : bilan préopératoire ( cf précédent). Consultation pré anesthésique.  
Prise de 3 cp de MyféGINE® en 1 prise devant le médecin.

**J2** : Patiente à jeun, accès veineux avec 500 ml de Ringer.  
Pose de PCEA au bloc obstétrical par anesthésiste.  
Examen gynécologique (TV) au bloc obstétrical.  
Prise de 2 cp de Misoprostol ( Cytotec®) per os toutes les 6 heures , jusqu'à 6 prises maximum.  
Si utérus cicatriciel : pose d'une sonde à ballonnet +/- Cytotec® ½ cp toutes les 4 h.  
Penser à faire uriner toutes les 4 heures (sondage si nécessaire).

##### **3<sup>e</sup> trimestre de grossesse (> 28 SA)**

**J1** : 2<sup>e</sup> prise de 3 cp de MyféGINE® en 1 prise.

##### **3<sup>e</sup> trimestre de grossesse (> 35 SA)**

Soit protocole MyféGINE® / Cytotec®  
Soit maturation cervicale par prostaglandines  
Soit déclenchement par Ocytocine

**Après l'expulsion :**

Délivrance dirigée : 5 UI de syntocinon IVD. (Révision utérine au moindre doute).

Quel que soit le terme : photos du fœtus et radiographies du squelette complet ; prélèvement de sang au cordon ou de tendon d'achille du fœtus pour réalisation du caryotype. Proposer aux parents de voir le fœtus, le vêtir, lui donner un prénom, récupérer des photos.

Terme < 15 SA : fœtus enregistré au registre des avortements

Terme > 15 SA : fœtus enregistré au cahier d'accouchement, choix aux parents de déclarer ou non.

- Placenta envoyé en anatomopathologie.
- Autopsie du fœtus (autorisation signée des parents et du médecin).
- Le corps doit être emmené à la chambre funéraire dans les 2 h qui suivent l'expulsion.
- Les obsèques sont prises en charge par les parents ou l'hôpital.

**Sortie :**

J2, avec blocage de la lactation par bromocriptine (Bromokin®) après 22SA, en l'absence de contraindication, et contraception si besoin.

RDV en consultation post natale avec obstétricien dans 3 mois.

RDV avec généticien si nécessaire.

Attestation de grossesse interrompue à remettre à la patiente.

Date de Validation : 25 Octobre 2012

Annexe II : Proposition de compte-rendu type pour chaque cas de mort fœtale discuté en réunion de concertation pluri-disciplinaire

**Mère**

Nom :  
Prénom : Gx Px :  
Date de Naissance : -  
Âge : Antécédents :  
-Médicaux  
Poids (kg) : -Chirurgicaux  
Taille (m) :  
Allergies :  
BMI (kg/m<sup>2</sup>) : Tabagisme :

**Foetus**

Terme : Sexe :  
Poids fœtal : RCIU : oui – non

Histologie placentaire :  
Autopsie :  
Test de Kleihauer :  
Caryotype fœtal :

Lupus / SAPL :

Bilan de thrombophilie :  
- Indiqué : oui – non  
- Résultats :

Sérologies :  
- Toxoplasmose :  
- Parvovirus B19 :  
- Autres :

Diabète :

Etiologie proposée  
- Tulip :  
- Codac :

Proposition de conduite à tenir pour la prochaine grossesse  
- Eviction des facteurs de risque (tabagisme, obésité) :  
- Traitements prévus (avant et pendant la grossesse) :  
- Surveillance (types d'examens, fréquence) :  
- Déclenchement (si retenu, terme souhaitable) :



## Bibliographie

- [1] Delabaere A, Huchon C, Lavoue V, Lejeune V, Iraola E, Nedellec S, et al. Standardisation de la terminologie des pertes de grossesse : consensus d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014 ; 43: 756–63.
- [2] Frydman R, Szejer M, Collectif. *La Naissance : Histoire, cultures et pratiques d'aujourd'hui*. Albin Michel; 2010. 1401p.
- [3] Stanton C, Lawn JE, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *Lancet* 2006 ; 367: 1487–94.
- [4] Martinek IE, Vial Y, Hohlfeld P. Prise en charge de la mort in utero : quel bilan proposer? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 ; 35: 594–606.
- [5] Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S, Steinhardt L, et al. National, regional and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet* 2011 ; 9774: 1319-30.
- [6] Nizard J, Guettrot-Imbert G, Plu-Bureau G, Ciangura C, Jacqueminet S, Leenhardt L et al. Pathologies maternelles chroniques et pertes de grossesse. Recommandations françaises. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014 ; 43: 865–82.
- [7] Korteweg FJ, Eriwch JJ, Timmer A, van der Meer J, Ravisé JM, Veeger NJ et al. Evaluation of 1025 fetal deaths : proposed diagnostic workup. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 206: 53e1-53e12.
- [8] Quibel T, Bultez T, Nizard J, Subtil D, Huchon C, Rozenberg P. Morts fœtales in utero. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014 ; 43:883–907.

- [9] Frøen JF, Pinar H, Flenady V, Bahrin S, Charles A, Chauke L, et al. Causes of death and associated conditions (Codac): a utilitarian approach to the classification of perinatal deaths. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009 ; 9: 22.
- [10] Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe) : population based cohort study. *BMJ* 2005 ; 331: 1113-7.
- [11] Mohangoo AD, Blondel B, Gissler M, Velebil P, Macfarlane A, Zeitlin J. International Comparisons of Fetal and Neonatal Mortality Rates in High-Income Countries: Should Exclusion Thresholds Be Based on Birth Weight or Gestational Age ? *PLoS One* 2013 ; 8: e64869 Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3658983/>
- [12] Merviel P, Lanta S, Allier G, Najas S, Nasreddine A, Campy H et al. Avortements spontanés à répétition. *EMC – Gynécologie-obstétrique*. 2005 ; 2: 278-296.
- [13] V. Lejeune. Fausses-couches spontanées répétées : bilan étiologique et prise en charge des grossesses ultérieures. *J. Gynécol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 395: F11-F16.
- [14] Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 ; 6: 1923-35.
- [15] Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Holm JP, Ravisé JM, Erwich JJ. A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta* 2008 ; 29: 71-80.
- [16] Gordijn SJ, Korteweg FJ, Erwich JJHM, Holm JP, van Diem MT, Bergman KA et al. A multilayered approach for the analysis of perinatal mortality using different classification systems. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 ; 144: 99–104.
- [17] Korteweg FJ, Gordijn SJ, TimmerA, Erwich JJ, Bergman KA, Bouman K et al. The Tulip classification of perinatal mortality : introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. *Br J Obstet Gynaecol* 2006 ; 113: 393-401.

- [18] Flenady V, Frøen JF, Pinar H, Torabi R, Saastad E, Guyon G, et al. An evaluation of classification systems for stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009 ; 9: 24.
- [19] Davie E. Un premier enfant à 28ans. *Insee première* 2012 ; 1419.
- [20] Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012 ; 41: 151–66.
- [21] Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011 ; 377: 1331–40.
- [22] Randrianaivo H, Robillard PY, Barau G, Gérardin P, Heisert M, Kauffman E et al. Etude des 178 morts fœtales in utero dans le sud de l'île de la Réunion en 2001-2004. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 ; 35: 665-672.
- [23] Oron T, Sheiner E, Shoham-vardi I, Mazor M, Katz M. Risk Factors for antepartum fetal death. *J Reprod Medicine* 2001 ; 46: 825-30.
- [24] Marpeau L, Collectif. *Traité d'obstétrique*. Elsevier Masson ; 2010. 496 p.
- [25] Nijkamp J, Korteweg F, Groen H, Ravisé J, Holm J, Timmer A et al. 119: Maternal body mass index (BMI) and stillbirth: analysis for potential causal pathophysiological mechanisms. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 208: S63.
- [26] Eschwege E, Charles M-A, Basdevant A. (2012). *ObEpi: Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité*. Rapport: Institut Roche de l'obésité, INSERM, Kantar-Health, 16.  
[http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche\\_fr/doc/obepi\\_2012.pdf](http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf)
- [27] Guignard R, Beck F, Richard J-B, Peretti-Wattel P. Le tabagisme en France : analyse de l'enquête Baromètre santé 2010. *Inpes, coll Baromètres santé*, 2013: 56p.

- [28] Gordon A, Raynes-Greenow C, McGeechan K, Morris J, Jeffery H. Risk factors for antepartum stillbirth and the influence of maternal age in New South Wales Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 ; 13: 12.
- [29] Nijkamp J, Ravelli A, Schaaf J, Groen H, Erwich JJ, Mol B. 120: Recurrence risk of stillbirth in a subsequent pregnancy: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 208: S63–4.
- [30] Salomon L-J, Bernard J-P, de Stavola B, Kenward M, Ville Y. Poids et taille de naissance : courbes et équations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007 ; 36: 50–6.
- [31] Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Carles G, Grossetti E, Dreyfus M. Mort fœtale in utero au-delà de 14 SA : induction du travail et obtention de la vacuité utérine. *Gyneco Obstet Fertil* 2015 ; 43: 56–65.
- [32] Swenson E, Schema L, Mc Pherson E. Radiographic evaluation of stillbirth: What does it contribute ? *Am J Med Genet Supp* 2014 ; 164A: 2270-2275.
- [33] Thompson JMD, Irgens LM, Skjaerven R, Rasmussen S. Placenta weight percentile curves for singleton deliveries. *Br J Obstet Gynaecol* 2007 ; 114 : 715–20.
- [34] L’Herminé-Coulomb A. Examen Du Placenta. *EMC - Gynécologie-obstétrique* 2005 ; 3: 242–60.
- [35] Redline RW, Boyd T, Campbell V, Hyde S, Kaplan C, Khong TY, et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2004 ; 7: 237–49.
- [36] 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 ; 113: 134–8.
- [37] Kidron D, Bernheim J, Aviram R. Placental findings contributing to fetal death, a study of 120 stillbirths between 23 and 40 weeks gestation. *Placenta* 2009 ; 30: 700–4.

[38] Ptacek I, Sebire NJ, Man JA, Brownbill P, Heazell AEP. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta* 2014 ; 35: 552–62.

[39] Pinar H, Goldenberg RL, Koch MA, Heim-Hall J, Hawkins HK, Shehata B, et al. Placental findings in singleton stillbirths. *Obstet Gynecol* 2014 ; 123: 325–36.

[40] Räisänen S, Georgiadis L, Harju M, Keski-Nisula L, Heinonen S. True umbilical cord knot and obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013 ; 122: 18-21

[41] Carles D, André G, Pelluard F, Martin O, Sauvestre F. Pathological Findings in Feto-maternal Hemorrhage. *Pediatr Dev Pathol* 2014 ; 17: 102–6.

[42] Pastoret C, Le Priol J, Fest T, Roussel M. Evaluation of FMH QuikQuant for the detection and quantification of fetomaternal hemorrhage. *Cytometry B Clin Cytom.* 2013 ; 84: 37–43.

[43] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 ; 4: 295-306.

[44] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy : a systematic review. *Br J Haematol* 2006 ; 132: 171-96.

[45] Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 196: 433–44.

[46] Maignien C, Nguyen A, Dussaux C, Cynober E, Gonzales M, Carbonne B. Outcome of pregnancy following second- or third-trimester intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet* 2014 ; 127: 275–8.

[47] Table Nationale de codage de Biologie, Version 42 du 01/09/2014.

[http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI)