

PHRC EMIBICI

E Verspyck, S. Patrier

SOFFOET 7 décembre 2018



Etiologies de la Mort Fœtale in Utéro : performances diagnostiques du **bilan minimal ciblé versus exhaustif**

Protocole **EMIBICI** (Etiologie de la **M**ort
foetale in utéro et **I**ntérêt du **B**ilan **C**iblé)

PHRC National 2015

Rationnel de l'étude

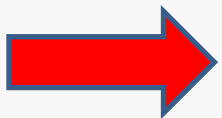
- Complication obstétricale sévère définie par un décès in utéro survenu **après 22 SA** (précoce entre 22-28 SA et tardif après 28 SA)
- Fréquence : 0.5 % (MFIU tardive), précoce ?
- Pas de données épidémiologiques en France
- Bilan étiologique exhaustif recommandé (discutable)
- Nombreuses classifications pour définir la cause de la MFIU (objectifs différents, marqueurs plus qu'une notion de causalité)

Bilan étiologique

- **Exhaustif** est basé sur les principales étiologies de la MFIU : **ACOG 2009, RCOG 2010, CNGOF 2014**
 - NFS, CRP, Hémostase, RAI, Kleihauer, glycémie, bilan thyroïdien, SAPL, lupus, SGOT et SGPT, albuminurie
 - Prélèvements bactériologiques cervico-vaginaux et placentaires, sérologies CMV et Parvovirus,
 - Analyses cytogénétiques,
 - **Examen autopsique complet du fœtus, examen macroscopique et histologique placentaire**

Bilan exhaustif discutabile

- Pertinence du bilan exhaustif a été très peu évaluée
- Bilan coûteux
- Manque de foetopathologistes (recours à l'autopsie)
- Examens plus utiles que d'autres en systématique (placenta, autopsie, caryotype) *Korteweg AJOG 2012*
- Les résultats du bilan étiologique ne sont généralement pas interprétés suivant l'histoire clinique de la patiente



INTERET DU PHRC (performance bilan ciblé) ?

Hypothèse de l'étude

Le **bilan ciblé** (déterminé à partir des **données cliniques** comprenant les antécédents de la patiente et le déroulement de la grossesse) serait aussi **performant que le bilan systématique** et exhaustif pour déterminer la cause de la MFIU

Critères de sélection des examens du **bilan ciblé** (scénarios a priori)?

- **Examen complet du placenta dans tous les cas** (boite noire, > 50 % des causes de MFIU)
- **Possible cause maternelle**: bilan sanguin orienté (exemples : cholestase, diabète)
- **Possible cause foetale** : autopsie +/- caryotype +/- prélèvements orientés (exemples: tableau infectieux, malformation foetale à échographie ou externe)

Méthodologie prévue

Etude de cas, à partir d'un registre Normand et autres maternités (3 centres , et plusieurs maternités niveau différent)

Critères d'inclusion

- Grossesse unique
- Mort fœtale ante partum
- **Terme \geq 22 SA**
- Pas d'opposition
- Patiente majeure

Critère d'exclusion

- Interruption médicale de grossesse
- **Décès per partum**
- Pas d'assurance

En pratique (RPC et HAS)

- Déclaration d'un cas de MFIU (e-CRF par référent)
- **Pas de consentement** (étude non interventionnelle)
- Bilan exhaustif systématiquement proposé (RPC 2014)
- Récupération sur site des informations cliniques puis des examens complémentaires par une TEC
- Réunion multidisciplinaire pour déterminer la cause de la MFIU (retour d'information au correspondant) (HAS)

Critères d'inclusion

Singleton Coder: [Non=0, Oui=1]	<input type="checkbox"/>
Mort foetale in utero diagnostiqué en antépartum Coder: [Non=0, Oui=1]	<input type="checkbox"/>
Age gestationnel > = 22 semaines Coder: [Non=0, Oui=1]	<input type="checkbox"/>
Patiente informée Coder: [Non=0, Oui=1]	<input type="checkbox"/>
Age de la femme >= 18 ans Coder: [Non=0, Oui=1]	<input type="checkbox"/>

Critères de non-inclusion

Interruption médicale de grossesse Coder: [Non=0, Oui=1]	<input type="checkbox"/>
Mort intrapartum Coder: [Non=0, Oui=1]	<input type="checkbox"/>
Personne privée de liberté par une décision administrative ou judiciaire ou personne placée sous sauvegarde de justice ou tutelle ou curatelle Coder: [Non=0, Oui=1]	<input type="checkbox"/>

Questionnaire de la mère

HISTORIQUE & ANTÉCÉDENTS

Identification

N° d'identification (dans le protocole)	_ _ _
Centre	_ _
Date du diagnostic de la mort foetale (échographie ou expulsion)	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Mois de naissance (mère)	Mois : _ _
Année de naissance (mère)	Année : _ _ _ _
Nom (initiale, mère)	_
Prénom (initiale, mère)	_

Ultérieurement (étude)

- **Détermination pour chaque cas du bilan ciblé correspondant : à partir des éléments cliniques de l'e-CRF**
- Envoi des résultats des examens du bilan ciblé et de manière anonyme à un autre centre
- Détermination de la cause de la mort
- Vérification de la concordance de la cause de la mort entre bilan exhaustif et ciblé

Déroulement de l'étude

MFIU avec critères d'inclusion et d'exclusion: centre A



- Histoire clinique, examens complémentaires de la grossesse
- Examen clinique du mort-né et du placenta



Bilan exhaustif



Cause de la MFIU par équipe multidisciplinaire région A



Information du couple



Bilan Ciblé



Cause de la MFIU par équipe multidisciplinaire centre B (randomisation et aveugle)

?
=

Critères de jugement

- **Principal**

- Concordance de la cause de la MFIU entre bilan exhaustif et ciblé

- **Secondaires**

- Identifier les différentes causes de la MFIU en France à partir du bilan exhaustif
- Déterminer la fréquence des examens pratiqués et les échecs d'interprétations à partir du bilan exhaustif
- Performances et utilité des examens à partir du bilan ciblé
- Causes non identifiées à partir du bilan ciblé

Nombre de sujets nécessaires

- Bilan ciblé non inférieur au bilan exhaustif pour identifier la cause de la mort
- Test de non infériorité : parmi les causes identifiées par le bilan exhaustif on considère que la cause de la mort sera identifiée dans plus de 94% des cas par le bilan ciblé (formulation unilatérale, puissance de 80 % avec une significativité de 5 %)



Effectif de 301 MFIU

Intérêts de l'étude

- Création d'une **cohorte prospective des MFIU** (200/an avec autopsies soit 600 pour 3 ans d'étude) : large étude épidémiologique Française
- **Détermination optimale de la cause de la MFIU** (histoire clinique, bilan exhaustif, équipe multidisciplinaire, classification)
- Réduction des examens nécessaires (bénéfices pour la patiente, coûts)

Maternités participantes

- Normandie (Haute et Basse n = 28) et Robert Debré (n = ?) soit ?
- Groupe d'experts dans chaque Centre
 - Foetopathologiste
 - Obstétricien
 - Pédiatre
 - Cytogénéticien

Projet prêt à démarrer

- Avis favorable le 26 avril 2017 du CPP de Tours
- Rédaction de l'e-CRF
- Traduction de la classification de la cause de la mort (Dudley DJ, Obstet Gynecol 2010)

Instructions : Conclure sur la cause de la mort en Cochant l'une des trois cases (01= présent, 02= possible cause de la mort ou 03= probable cause de la mort)	01=Présent	02=Possible	03=Probable
d. Anomalies structurelles sans anomalie chromosomique			
1) <u>Pentalogie de Cantrell</u> / ectopie cardiaque			*
2) Anomalie cardiaque sans anasarque	*		
3) Anomalie cardiaque entrainant une anasarque			*
4) Anomalie intra thoracique entrainant une anasarque (tumeur)			*
5) Anomalie urogénitale causant un anamnios (<u>prune-belly</u> , agénésie rénale bilatérale, dysgénésie cloacale)			*
6) Anasarque non immun			*
7) Dysplasie squelettique létale			*
8) Tumeurs placentaire ou foetale causant une anasarque, <u>préciser</u>			*
9) <u>Défauts</u> ou défaut de fermeture de la paroi abdominale			*
10) Anomalies de fermeture du tube neural, sans preuve d'atteinte du tronc cérébral		*	
11) Anomalies de fermeture du tube neural, avec preuve d'atteinte du tronc cérébral			*
12) Autres anomalies neurologiques de structure, à préciser : _____		*	
13) Anomalies pulmonaires fœtales (CCAM, hypoplasie), avec ou sans hernie diaphragmatique congénitale		*	
14) Agénésie, hypoplasie ou dysfonction des glandes endocrines		*	
15) Maladies neuromusculaires (<u>dystrophies musculaires/myotoniques</u>)		*	
16) Toutes anomalies de structure sans anomalie chromosomique (<u>cf</u> : items 1 à 15 ci-dessus) avec anasarque (si pas déjà précisé) ou anomalies de structure majeures conduisant probablement à la mort, préciser _____			*

Instructions : Conclure sur la cause de la mort en Cochant l'une des trois cas (01= présent, 02= possible cause de la mort ou 03= probable cause de la mort). Utiliser le code le plus fort pour une conclusion avec les critères remplis. Par exemple, s'il existe un LEAD, pendant la grossesse et un HRP, le lupus doit être codé cause probable 1c3.	01=Présent	02=Possible	03=Probable
1. Etat de santé de la mère durant la grossesse			
a. Hypertension artérielle gravidique			
1) Hypertension artérielle isolée	*		
2) Hypertension artérielle avec au moins UN des critères suivants, à préciser si présent		*	
a) PAG (poids de naissance <10 ^e p) 01=oui, 02=non _ _			
b) Doppler ombilical nul ou reverse flow 01=oui, 02=non _ _			
c) Poussée hypertensive maternelle 01=oui, 02=non _ _			
3) Hypertension avec un diagnostic clinique isolé d'HRP aigu sans signe anatomopathologique sur le placenta OU Hypertension avec preuve anatomopathologique de décollement aigu mais sans signe clinique d'HRP		*	
4) Hypertension avec au moins DEUX des signes suivants, à préciser si présent			*
d) PAG (poids de naissance <10 ^e p) 01=oui, 02=non _ _			
e) Doppler ombilical nul ou reverse flow 01=oui, 02=non _ _			
f) Poussée hypertensive maternelle 01=oui, 02=non _ _			
5) Hypertension avec diagnostic clinique <u>antepartum</u> d'HRP et au moins UN des signes suivants (à préciser si présent)			*
a) Caillot rétro placentaire 01=oui, 02=non _ _			
b) Confirmation anatomopathologique d'infarctus placentaire étendu 01=oui, 02=non..... _ _			
c) Transfusion sanguine maternelle 01=oui, 02=non..... _ _			

h. HRP			
1) Caillot rétro placentaire sans diagnostic clinique d'HRP.	*		
2) Diagnostic clinique d'HRP sans caillot rétro placentaire ou confirmation anatomopathologique		*	
3) Diagnostic clinique d'HRP placentaire <u>antépartum</u> avec au moins UN des éléments suivants : (préciser si présent)			*
a) Caillot rétro placentaire 01=oui, 02=non.... _ _			
b) Confirmation anatomopathologique avec infarctus placentaire étendu 01=oui, 02=non..... _ _			
c) Transfusion sanguine maternelle 01=oui, 02=non..... _ _			
d) Hémorragie massive 01=oui, 02=non..... _ _			

Instructions : Conclure sur la cause de la mort en Cochant l'une des trois case (01= présent, 02= possible cause de la mort ou 03= probable cause de la mort)	01=Présent	02=Possible	03=Probable
5. Infection foetale et/ou placentaire (hors membrane foetale)			
a. Infection foetale impliquant des organes vitaux : cerveau, cœur, poumon, foie (culture bactérienne ou virale positive, ou PCR virale spécifique. Exemples : listériose, streptocoque groupe B, E. Coli, autres virus et protozoaires). Spécifier l'agent pathogène, si identifié			
1) Infection d'organes vitaux prouvés par culture ou PCR sans aucun signe histologique documenté d'infection	*		
2) Infection d'organes vitaux prouvés par culture ou PCR avec signes histologiques documentés d'infection dans le placenta mais pas dans les organes		*	
3) Preuve histologique de l'infection d'un organe vital sans preuve d'infection de cet organe par la PCR ou la culture		*	
4) Preuve histologique de l'infection d'un organe vital avec preuve d'infection de cet organe par la PCR ou la culture			*
5) signes anatomopathologiques pathognomoniques dans le fœtus ou dans le placenta, avec ou sans preuve d'infection par la PCR ou la culture			*
b. Infection foetale induisant des anomalies congénitales ou d'autres pathologies foetales (infection foetale par un organisme tératogène _ exemples : parvovirus, varicelle, CMV, toxoplasme). Spécifiez l'agent pathogène s'il est connu _____			
1. Agent pathogène connu pour causer des anomalies foetales ; les anomalies sont présentes mais le timing de l'infection est	*		

6. Anomalies du placenta		
a. Disque placentaire		
1) Anomalies de l'implantation		
a) Placenta <u>praevia</u>	*	
b) Placenta percreta, increta, accreta		*
2) Développement anormal du parenchyme villositaire		
a) Maturation villositaire retardée		*
b) Maturation villositaire accélérée		*
c) Môle partielle		*
b. Membranes placentaires		
1) Circumvallée, vélamenteux ou insertion du cordon en « fourche » avec exposition des vaisseaux fœtaux		*
2) Séquence de rupture précoce de l'amnios (brides amniotiques sévères)		*
3) Amnios nodosum	*	
c. Cordon ombilical		
1) <u>Vasa praevia</u>		
a) Sans saignement	*	
b) Avec saignement		*
2) Compression du cordon ombilical (comprend circulaire du cordon, bretelle, ou une autre preuve que le cordon ombilical est comprimé par le fœtus)		
a) Absence de preuve d'obstruction du cordon	*	
b) Preuve d'obstruction du cordon		*
c) Preuve d'obstruction du cordon et d' <u>hypoxie fœtale</u>		*
3) Vrais nœuds, faux nœuds, torsions, rétrécissement		
a) Sans thrombus ou autre obstruction	*	

Instructions : Conclure sur la cause de la mort en Cochant l'une des trois cases (01= présent, 02= possible cause de la mort ou 03= probable cause de la mort)	01=Présent	02=Possible	03=Probable
e. Troubles circulatoires			
1) Circulation maternelle altérée : lésions vasculaires			
a) Vasculopathie déciduale étendue	*		
b) Infarctus parenchymateux étendus			*
c) Hématome intraplacentaire étendu			*
d) Hématome sous chorial massif			*
e) Hémorragie sous amniotique	*		
2) Circulation maternelle altérée : lésions non vasculaires			
a) Dépôt mineur de fibrine périvillositaire	*		
b) Dépôt massif de fibrine périvillositaire			*
c) Dépôts massifs de fibrine périvillositaire de siège basal			*
3) Microcirculation fœtale altérée			
a) Thrombose de la veine ombilicale ou de gros vaisseaux fœtaux, sans preuve d'obstruction complète ou partielle		*	
b) Thrombose de la veine ombilicale ou des capillaires villositaires fœtaux et villosités avasculaires, avec obstruction avérée			*
4) Circulations maternelle et fœtale altérées			
a) anasarque fœtale et ou placentaire			*
f. Autres anomalies placentaires (anomalie spécifique du placenta diagnostiquée) Spécifiez la condition			
1) Anomalie sans conséquences sur la grossesse	*		
2) Anomalie avec conséquences fœtales possibles		*	
3) Anomalie ayant très probablement causé la mort du fœtus			*
7. Autres anomalies non spécifiées dans les sections 1-6			
Spécifiez l'anomalie			

Bilan exhaustif (RPC et HAS)

- Examens biologiques maternels (maternité)
- Prélèvements bactériologiques sur fœtus et placenta (CHU et maternité)
- Caryotype sur placenta , CGH array (CHU)
- Examen morphologique externe et photos du fœtus et du placenta (CHU et maternité)
- Poids du fœtus et du placenta (maternité)
- Autopsie et examen histologique du placenta (CHU)

Quelques exemples: cas simples

- HRP massif: bilan ciblé: examen du placenta, bilan maternel
 - Il ne sera plus utile de faire un caryotype ni une autopsie foetale
- Vrai nœud serré: examen du placenta fait le diagnostic
- Hémorragie foëto-maternelle
- Infection materno-foëtale

Questions que je me pose...

- Après les résultats du PHRC, quelles seront les conséquences dans nos pratiques ?
Recommandations?
- C'est une fois que l'on a **l'ensemble des résultats** qu'on voit ce qui est **utile ou pas**, mais on ne pourra pas refaire certains examens (viro, bactériologie, caryotype...**Kleihauer** devant une cause placentaire évidente).
- Congélation systématique placenta et fœtus (quel tissu?) pour éventuelle CGH array ou autre technique ?
- **Au minimum, photos + radios + examen externe: dossier du fœtus**

- Merci!