

---

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE BIOLOGIE ET DE  
MÉDECINE

Département de Gynécologie – Obstétrique – Génétique

Chef de département: Professeur Patrick Hohlfeld

---

**Prise en charge de la mort *in utero* : quel bilan proposer ?**

THESE

préparée sous la direction du Docteur Yvan Vial, MER

et présentée à la Faculté de biologie et de médecine de  
l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

VVQ  
225  
Mor

par

BMTE 3428

Igor Emanuel Martinek

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Originaire de Thônex (GE)

Lausanne

2006

# Prise en charge de la mort in utero, quel bilan proposer ?

## RÉSUMÉ

**Objectifs :** Evaluer l'intérêt des examens paracliniques prescrits dans les morts du fœtus in utero pour aboutir à l'établissement d'un nouvel algorithme de prise en charge du bilan des morts in utero.

**Matériel et méthodes :** Analyse rétrospective d'une série de 106 morts in utero recensées entre septembre 1989 et décembre 1998 dans le département de gynécologie – obstétrique du CHUV (maternité de type 3) à Lausanne. Nous avons défini la mort in utero à partir de la date limite de viabilité fœtale. Seules les grossesses de 24 semaines ou plus ont été incluses dans cette série. Nous avons exclu les morts in utero survenues en cours d'interruption thérapeutique de grossesse ainsi que les cas présentant un dossier incomplet. La classification étiologique utilisée est celle décrite par Fretts. L'analyse a porté sur les différents examens demandés, ainsi que sur l'évaluation de leur pertinence dans l'établissement du diagnostic étiologique de chaque cas. La recherche de facteurs de risque significatifs a également été prise en considération. Nous avons comparé notre prise en charge aux données de la littérature, afin de proposer un nouvel algorithme.

**Résultats :** L'étiologie de la mort fœtale a pu être définie dans 90% des cas. Les causes principales en étaient les retards de croissance in utero (19,8 %), les anomalies congénitales et chromosomiques fœtales (18,9%), les infections (15,1%), le décollement placentaire (7,5%), la prééclampsie (5,6%), le diabète maternel (3,8%). Le 18,9% restant se répartissant par petits nombres entre diverses autres causes. Dans 10,4% des cas nous n'avons pas trouvé d'explication à la mort in utero. Les examens les plus profitables dans le bilan de la mort in utero était l'autopsie fœtale, qui était anormale dans 92,7% des cas examinés, l'anatomopathologie placentaire, anormale dans 93% des cas et le babygramme (radiographie du squelette fœtal), pathologique dans 53% des cas. La sérologie maternelle infectieuse était informative dans 6,6% des cas.

**Conclusion :** Nous présentons un protocole de prise en charge du bilan de la mort in utero différencié en fonction des circonstances entourant l'événement, afin de limiter les examens superflus.

## Mots-clés :

- *Mort fœtale intra utérine*
- *Etiologies et classification*
- *Investigations de la mort in utero*



## Travail original

### Prise en charge de la mort *in utero* : quel bilan proposer ?

I.E. Martinek, Y. Vial, P. Hohlfeld

*Département de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV),  
Lausanne, Suisse.*

#### RÉSUMÉ

**Objectifs.** Évaluer l'intérêt des examens para-cliniques prescrits dans les morts du fœtus *in utero* pour aboutir à l'établissement d'un nouvel algorithme de prise en charge du bilan des morts *in utero*.

**Matériel et méthodes.** Analyse rétrospective d'une série de 106 morts *in utero* recensées entre septembre 1989 et décembre 1998 dans le département de gynécologie-obstétrique du CHUV (maternité de type 3) à Lausanne. Nous avons défini la mort *in utero* à partir de la date limite de viabilité fœtale. Seules les grossesses de 24 semaines ou plus ont été incluses dans cette série. Nous avons exclu les morts *in utero* survenues en cours d'interruption thérapeutique de grossesse ainsi que les cas présentant un dossier incomplet. La classification étiologique utilisée est celle décrite par Fretts. L'analyse a porté sur les différents examens demandés, ainsi que sur l'évaluation de leur pertinence dans l'établissement du diagnostic étiologique de chaque cas. La recherche de facteurs de risque significatifs a également été prise en considération. Nous avons comparé notre prise en charge aux données de la littérature, afin de proposer un nouvel algorithme.

**Résultats.** L'étiologie de la mort fœtale a pu être définie dans 90 % des cas. Les causes principales en étaient les retards de croissance *in utero* (19,8 %), les anomalies congénitales et chromosomiques fœtales (18,9 %), les infections (15,1 %), le décollement placentaire (7,5 %), la pré-éclampsie (5,6 %), le diabète maternel (3,8 %). Le 18,9 % restant se répartissant par petits nombres entre diverses autres causes. Dans 10,4 % des cas, nous n'avons pas trouvé d'explication à la mort *in utero*. Les examens les plus profitables dans le bilan de la mort *in utero* étaient l'autopsie fœtale, qui était anormale dans 92,7 % des cas examinés, l'anatomo-pathologie placentaire, anormale dans 93 % des cas et le babygramme (radiographie du squelette fœtal), pathologique dans 53 % des cas. La sérologie maternelle infectieuse était informative dans 6,6 % des cas.

**Conclusion.** Nous présentons un protocole de prise en charge du bilan de la mort *in utero* différencié en fonction des circonstances entourant l'événement, afin de limiter les examens superflus.

**Mots-clés :** *Mort fœtale intra-utérine • Étiologies et classification • Investigations de la mort in utero.*

#### SUMMARY: Management of in utero foetal death: which assessment to undertake?

**Objective.** To assess the value of para-clinical exams prescribed in case of in utero foetal death, to result in the establishment of a new algorithm of diagnostic tests.

**Materials and methods.** A retrospective analysis on a series of 106 stillbirths gathered between September 1989 and December 1998 in the obstetrical and gynaecological department of the Lausanne University Hospital which is a tertiary centre. Stillbirth was defined as foetal death occurring as from the date of foetal viability. Thus, only pregnancies from 24 weeks and onwards were included in this series. We excluded all stillbirths occurring during medical termination of pregnancy and cases with incomplete data files. The Fretts' classification was used. The different exams asked by the physician were screened and we analysed their pertinence to determine the aetiological diagnosis for each case. The search for significant risk factors was also taken into account. We compared our management of in utero foetal death with data from the literature to propose a new algorithm.

**Results.** The aetiology of in utero foetal death could be attributed in ninety percent of the cases. The principal causes were in utero growth retardation (19.8%) , foetal congenital and chromosomal anomalies (18.9%), infections (15.1%), placental abruption (7.5%), preeclampsia (5.6%), maternal diabetes (3.8%). The remaining 18.9% are divided in to miscellaneous causes. In 10.4% of the cases we could not find any explanation to the death of the foetus. The exams that yielded the most information when done were: foetal autopsy which was abnormal in 92.7%, placental investigation which was abnormal in 93% and the babygramme (X-ray of the foetal skeleton) which was abnormal in 53%. Maternal serology for infections was informative in 6.6% of the cases.

**Conclusion.** We present here a protocol for the diagnostic management of stillbirth which is differentiated according to the circumstances surrounding the event. This should prove useful to reduce superfluous tests.

**Key words:** *Stillbirth • Aetiology and classification • Investigation of in utero foetal death.*

La mort d'un fœtus *in utero* suscite une vive émotion et de nombreuses questions pour les parents et leur entourage. Si dans un premier temps le rôle des soignants est de soutenir les parents afin de diminuer leur sentiment de culpabilité, il convient également de mettre en route un bilan étiologique afin de connaître la cause de la mort *in utero*. Il faudra rechercher systématiquement les éléments évoquant une grossesse à risque ou la récurrence d'une pathologie déjà connue. Enfin, la synthèse de toutes ces données cliniques et para-cliniques permettra d'établir une cause, qui servira à conseiller et guider les parents et les médecins sur les mesures préventives lors de grossesses ultérieures. Le but de notre étude était d'étudier l'apport des différents examens afin d'évaluer notre performance dans la détermination de l'étiologie pour aboutir à l'établissement d'un nouvel algorithme de prise en charge du bilan des morts *in utero* (MIU).

Dans ces moments, les parents ont besoin de comprendre l'origine de cette issue.

## ■ MATÉRIEL ET MÉTHODES

Ce travail repose sur une série de 142 cas de MIU survenus à partir de la 24<sup>e</sup> semaine de gestation et recensés entre septembre 1989 et décembre 1998 dans le département de gynécologie-obstétrique du CHUV à Lausanne. Au cours de cette même période, 17 031 naissances ont été enregistrées dans notre établissement. La limite inférieure de l'âge gestationnel étudié reflète la limite actuelle de viabilité. Les MIU intervenues lors d'interruption thérapeutique de grossesse (ITG) étaient exclues du collectif analysé. Nous avons également exclu 36 patientes dont les dossiers étaient incomplets. Pour chaque patiente, nous avons recueilli les données ayant servi au bilan étiologique. En moyenne, 65 paramètres inclus dans le bilan en vigueur à cette époque ont été étudiés (*tableau I*). Durant la période de l'étude, chaque mort fœtale *in utero* a été investiguée selon un schéma similaire avec des examens supplémentaires selon les éléments anamnestiques, cliniques ou échographiques déjà connus (ceci explique le taux variable des tests effectués). Ce bilan était pratiqué à l'admission de chaque patiente pour l'induction de l'accouchement. Le bilan était ensuite contrôlé et refait à distance de l'accouchement en connaissance du rapport d'autopsie fœtale et placentaire. L'analyse étiologique s'est faite selon la classification (*tableau II*) décrite par Fretts *et al.* [1]. Ce choix intègre en parallèle les conditions maternelles et fœtales, aboutissant à une approche

**Tableau I** Bilan étiologique.  
*Aetiological investigation.*

<i>Mère</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe sanguin</li> <li>• AC irréguliers</li> <li>• FSC</li> <li>• Crase :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>PTT</li> <li>TP</li> <li>fibrinogène*</li> </ul> </li> <li>• Glucose</li> <li>• Urée</li> <li>• Créatinine</li> <li>• ASAT</li> <li>• ALAT</li> <li>• LDH</li> <li>• Palc</li> <li>• TSH, T4 libre</li> <li>• ANA</li> <li>• AC anti-Ro,</li> <li>• ACLA</li> <li>• AL</li> <li>• Sérologie :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>CMV</li> <li>Rubéole</li> <li>Parvovirus B19</li> <li>VDRL</li> <li>Chlamydia</li> </ul> </li> </ul>
En cas d'état fébrile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémocultures</li> <li>• Acides biliaires</li> </ul>
En cas de prurit généralisé	
<i>Fœtus et annexes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autopsie</li> <li>• Anatomo-pathologie placentaire</li> <li>• Caryotype</li> <li>• Recherche bactérienne et virale :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>LA + espace amnio-choriale</li> </ul> </li> <li>• Babygramme</li> <li>• IRM ( en cas de Refus d'autopsie)</li> </ul>
<i>Annexes fœtales</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Culture placenta</li> <li>• Examen anatomo-pathologique du placenta</li> </ul>

FSC : formule sanguine complète. PTT : temps de thromboplastine partiel. TP : temps de thromboplastine. ASAT : aspartate amino transferase. ALAT : alanine amino transferase. VDRL : venereal disease research laboratory. AC : anti-corps. ANA : anticorps anti nucléaires. ACLA : anticorps anti cardiolipines. AL : anticorps anti lupique. Babygramme : radiographie fœtale. IRM : imagerie par résonance magnétique. Palc : phosphatase alcaline. LDH : lactate déshydrogénase.

globale des mécanismes impliqués dans la mort *in utero*.

La répartition dans les différentes catégories étiologiques s'est faite après analyse de l'anamnèse et de l'histoire clinique de la patiente à l'admission, des résultats obtenus en cours de grossesse et lors du séjour hospitalier ainsi que des résultats de l'autopsie fœtale. La catégorie *autres* figure dans cette classification et prend en compte les éléments contenus dans le *tableau III*. Les anomalies fœtales potentiellement létales étaient hiérarchiquement prioritaires par rap-

**Tableau II** Classification des étiologies de la mort *in utero* adaptée de Fretts.  
*Aetiological classification of stillbirth according to Fretts.*

1. Anomalies congénitales et chromosomiques	Les anomalies chromosomiques et morphologiques potentiellement létales sont hiérarchiquement prioritaires par rapport aux autres causes.
2. Infections	Mort avec évidence d'infection fœtale et/ou histopathologie placentaire positive. Ceci avec ou sans signes d'infection maternelle ou de rupture prématurée des membranes.
3. Allo-immunisation	Taux anormal d'anticorps irréguliers maternels avec évidence d'érythroïtose fœtale excessive.
4. Retard de croissance <i>in utero</i>	Asphyxie ou MIU sans autre explication chez un fœtus d'un poids < P10 par rapport à l'âge gestationnel. Deux groupes : avec ou sans maladie hypertensive maternelle.
5. Décollement placentaire	MIU associée à des métrorragies prénatales ou un hématome rétroplacentaire, en excluant le placenta praevia.
6. Asphyxie intra-partum :	Asphyxie intra-partum sans facteur placentaire, maternel ou fœtal. Subdivision en mort sur dystocie ou mal présentation et mort fœtale durant un accouchement apparemment normal.
7. Diabète maternel :	MIU sans autre cause apparente d'un fœtus chez une mère diabétique ou présentant un diabète gestationnel.
8. Pré-éclampsie	MIU autrement inexplicée du fœtus chez une mère hypertensive.
9. Autres causes	Incluent : procidence du cordon, hémorragies fœtales, traumatismes démontrables à l'autopsie, hydrops non immun, infarctus placentaires étendus sans autre cause, placenta praevia.
10. Indéterminée	Mort d'un fœtus approprié pour l'âge gestationnel avant le travail, sans anomalie évidente au niveau fœtal, maternel ou placentaire (avec ou sans nœuds du cordon).

**Tableau III** Détail des autres causes.  
*Details of other causes.*

Maternelle	— 2 hypoperfusions placentaire sur troubles hémodynamiques — 1 néphropathie — 1 multicausal (HTA myomes, auto-AC) — 1 purpura thrombotique thrombocytopénique
Placenta	— 1 infarctus (80 %) — 3 divers (endovasculite, lésions ischémiques non spécifiques) — 1 chorioangiose
Cordon	— 4 circulaires serrées
Traumatique (maternel)	— 1 Accident de voiture — 1 maltraitance domestique
Syndrome transfuseur-transfusé	— 2 <i>stuck twin</i>
Auto-AC : auto-anticorps.	

port aux autres étiologies, car leur présence dès le début de la grossesse porte atteinte au développement normal du fœtus avant l'apparition d'autres causes [2].

Nous avons également relevé dans chaque dossier les facteurs pouvant être impliqués dans la MIU (âge maternel, comorbidités telles que toxicomanies, gestité, parité, antécédents obstétricaux, âge gestationnel et le percentile du poids) [3].

Nous avons utilisé l'appellation « babygramme » pour définir la radiographie fœtale. L'histopatho-

logie placentaire a été considérée comme positive lorsqu'elle montrait des lésions d'endartérite et/ou d'infarctus, lésions connues pour leurs effets délétères sur la grossesse. Le matériel pour la cytogénétique a été obtenu soit par amniocentèse, soit par prélèvement de sang fœtal ou prélèvement d'un fragment de peau fœtal lors de l'autopsie. Le lecteur trouvera le reste des définitions utilisées dans les *tableaux I et IV*.

## ■ RÉSULTATS

L'incidence de la MIU dans notre étude était de 6,6 % naissances. L'âge maternel était en moyenne de 28,7 ± 4,9 ans (19-43). Seize femmes étaient âgées de 35 ans ou plus (15,1 %). Cette répartition était la même que celle des mères ayant donné naissance à des enfants vivants durant la même période. La moitié des femmes étaient nullipares. La gestité moyenne était de 2,17 ± 1,47 avec une parité moyenne de 0,8 ± 1,03. Les fœtus avaient un âge gestationnel moyen de 31,63 (extrêmes : 24-40) ± 5,03 semaines, leur poids moyen était de 1 640 g (extrêmes : 250-4 460) ± 1 052 (P48). Sur l'entier de la série et sans tenir compte des groupes, 34,9 % des fœtus avaient un poids inférieur au 10<sup>e</sup> percentile et 7,5 % étaient au-dessus du 90<sup>e</sup> percentile. Quatorze fœtus (13,2 %) étaient issus de grossesses multiples, dont 7 grossesses gémellaires (2 monochoriales monoamniotiques, 6 monochoriales biamniotiques,

3 bichoriales biamniotiques), une grossesse triple (trichoriale triamniotique avec le décès de 2 fœtus) et une grossesse quadruple (1 fœtus). Dans les antécédents maternels, il y avait 14 cas (13,2 %) d'interruption volontaire de grossesse. Sur l'entier de la série, deux mères avaient fait des fausses couches à répétition (> 3) et 2 avaient eu dans leurs antécédents deux fausses couches, tandis que douze mères avaient une seule fausse couche. Cinq mères présentaient des antécédents de MIU (4,7 %).

Seize pour cent (n = 16) des mères fumaient plus de 10 cigarettes par jour (en moyenne 14), une patiente était connue pour toxicomanie (héroïne et cocaïne), et 2 mères souffraient d'alcoolisme chronique. Enfin, cinq patientes étaient connues pour une hypertension artérielle et une mère souffrait d'insuffisance rénale chronique. L'excès pondéral n'a pas été évalué dans chaque catégorie pour cette série. Le BMI maximal trouvé chez une patiente dans la série était de 43.

Le *tableau IV* représente le pourcentage d'utilisation des principaux tests et le pourcentage des résultats hors normes qui ont contribué à établir le diagnostic étiologique. La variabilité dans le taux des tests effectués s'explique par le choix du médecin d'effectuer ou de ne pas effectuer un test donné selon l'évidence de l'étiologie du décès fœtal. Dans 77 % des cas (82/106), une autopsie a été pratiquée et dans 80 % (85/106) un examen histopathologique du placenta a été effectué. Dans sept cas, l'autopsie a été refusée par les parents, mais 2/3 ont accepté l'examen anatomo-pathologique du placenta. Un babygramme a été effectué dans 50 % des MIU et présentait un résultat anormal dans 53 % des cas. Les examens sérologiques à la recherche d'infections maternelles étaient pathologiques dans 6,6 % des cas (3 cas de CMV, 2 toxoplasmose, 2 parvovirus). L'épreuve d'O'Sullivan (dépistage du diabète gestationnel réalisé entre 24 et 28 semaines en cas de trouble glycémique maternel) a été réalisée dans 16 % du collectif avec 44 % de résultats anormaux. Des résultats cytogénétiques étaient disponibles dans 38 % des cas, dont 7,5 % après prélèvement de sang fœtal. Le solde du matériel a été obtenu soit par amniocentèse, soit par prélèvement d'un carré de peau fœtal lors de l'autopsie. Cinq pour cent des cas collectés présentaient une anomalie du caryotype. Aucun cas de thrombophilie maternelle n'a pu être mis en évidence dans l'échantillon.

Le *tableau V* récapitule les données par catégorie pour l'âge maternel, le poids fœtal, la gestité, la parité et l'âge gestationnel au moment du constat de la MIU.

**Tableau IV** Pourcentage d'utilisation des différents tests et taux de perturbation.  
*Use percentage of the different tests and rate of abnormal tests.*

Test	Taux	Taux de tests perturbés
Histopathologie plac.	80,2 %	92,9 %
Autopsie fœtale	77,4 %	92,7 %
LDH	32,0 %	73,0 %
Bactériologie placentaire	65,0 %	61,0 %
Babygramme	50,0 %	52,8 %
Bactériologie fœtale	34,0 %	44,0 %
Urates	44,3 %	42,6 %
Bactériologie cervicale	34,0 %	41,0 %
Protéinurie	20,8 %	31,8 %
CRP	20,8 %	31,8 %
Cordon	68,0 %	30,0 %
Créatinine	24,0 %	28,6 %
Leucocytes	86,0 %	23,0 %
Examen du liquide amniotique	100,0 %	21 % (oligoamnios 68,2 %) (hydramnios 31,2 %)
Test de dépistage de T21	50,9 %	20,4 %
Virologie fœtale	4,7 %	20,0 %
Fibrinogène	81,0 %	19,8 %
ALAT	48,0 %	19,6 %
Hémoglobine	94,0 %	16,0 %
ANA	23,6 %	16,0 %
Culture d'urine	50,0 %	13,2 %
AAE	27,4 %	10,3 %
ASAT	48,0 %	9,8 %
Plaquettes	90,0 %	8,4 %
Sérologie maternelle (sauf VDRL)	100,0 %	6,6 %
Cytogénétique	38,0 %	5,0 %
VDRL	49,0 %	1,9 %
ACL A	17,0 %	0,0 %

ACL A : anticorps anti-cardiolipines. ANA : anticorps anti-nucléaires. AAE : anticorps anti-érythrocytaires. VDRL : venereal disease research laboratory. CRP : protéine C reactive. ASAT : aspartate amino transferase. ALAT : alanine amino transferase. Babygramme : radiographie fœtale. LDH : lactate déshydrogénase.

**Tableau V** Récapitulatif des données par catégorie.  
*Data summary by category.*

	<i>n</i>	Âge maternel moyen	Poids fœtal moyen	Gestité moyenne	Parité moyenne	Âge gestationnel moyen
<i>Anomalies congénitales &amp; chromosomiques</i>	20	28,4 ± 4,9	1 515 ± 944	1,80 ± 1,02	0,40 ± 0,66	31,15 ± 4,00
<i>RCIU</i>	21	29,4 ± 5,9	950 ± 634	1,95 ± 1,09	0,85 ± 1,12 <sup>a</sup>	30,42 ± 4,95
<i>Infections</i>	16	28,5 ± 3,9	1 633 ± 1 004	2,00 ± 1,19	0,87 ± 1,05	30,81 ± 5,97
<i>Décollement placentaire</i>	8	27,1 ± 4,4	1 746 ± 870	2,00 ± 1,11	0,62 ± 0,69	33,12 ± 5,20
<i>Pré-éclampsie</i>	6	27,0 ± 5,5	1 876 ± 708	1,71 ± 0,45	0,42 ± 0,49	32,71 ± 3,53
<i>Diabète maternel</i>	4	33,0 ± 7,1	3 495 ± 975	3,50 ± 2,17	2,50 ± 2,17	35,50 ± 2,87
<i>Allo-immunisation</i>	1	24	580	2	2	24
<i>Asphyxie intra-partum</i>	1	32	745	3	1	26
<i>Autres</i>	18	29,3 ± 3,4	1 993 ± 999	2,58 ± 1,84	0,94 ± 0,87	32,82 ± 4,76
<i>Indéterminé</i>	11	28,7 ± 3,8	1 929 ± 1 160	2,72 ± 2,17	0,63 ± 0,88	32,18 ± 5,45

### Résultats selon les étiologies principales

#### *Anomalies congénitales et chromosomiques*

Vingt cas (18,9 %) présentaient les critères du groupe anomalies congénitales et chromosomiques. L'âge gestationnel moyen à la mort *in utero* correspondait à 31 (extrêmes : 25-39) ± 4 semaines. Les anomalies chromosomiques incluent 2 trisomies (18 et 21). Un contrôle du caryotype a été pratiqué dans 10/20 cas. Pour les anomalies congénitales, on retrouvait 7 malformations cardiaques (2 hypoplasies valvulaires, 2 malformations des troncs aortiques et pulmonaires avec et sans malformations atrio-ventriculaires, un téréatome péricardique, une communication inter-auriculaire (CIA), une tétralogie de Fallot) et 8 anomalies diverses (cinq malformations cérébrales, 1 mucoviscidose, 1 omphalocèle, 1 anencéphalie). Enfin, trois fœtus présentaient des malformations multiples.

L'autopsie, faite dans 17/20 cas, a permis de poser le diagnostic dans 8 cas et de confirmer le diagnostic clinique dans neuf cas. L'histopathologie placentaire a montré des anomalies dans 75 % des cas. Sur les 15 babygrammes pratiqués dans ce groupe, 7 (47 %) étaient anormaux. De plus, une pathologie du liquide amniotique a été relevée comme facteur de risque dans six cas (2 oligamnios et 4 hydramnios). La recherche de ACLA et VDRL était réalisée dans 52 % des cas et était négative dans chaque cas. La bactériologie placentaire était négative dans tous les cas. Dans un cas, une association entre une séroconversion à CMV et une hydrocéphalie a été observée.

#### *Retard de croissance intra-utérin (RCIU)*

Sur les 37 fœtus avec une croissance inférieure au 10<sup>e</sup> percentile, 21 cas (19,8 %) sont classés dans le groupe des RCIU, car il s'agissait de l'unique pathologie mise en évidence. Pour 16 fœtus, le RCIU seul ne pouvait expliquer le décès et l'étiologie a été attribuée à d'autres pathologies (anomalie *n* = 7 ; infection *n* = 5 ; décollement placentaire *n* = 1, autres *n* = 3).

L'âge gestationnel moyen au décès était de 30 (extrêmes : 24-40) ± 5 semaines pour un poids moyen de 950 (extrêmes : 250-2 390) grammes. Dans 4/21 cas, une hypertension artérielle était associée au retard de croissance. Une patiente avait déjà présenté un RCIU associé à une pathologie placentaire identique. L'histopathologie placentaire montrait des lésions d'endartérite et/ou d'infarctus dans 67 % des cas. Tous les fœtus autopsiés (*n* = 14), avaient des signes de souffrance fœtale ou d'asphyxie. Tous les babygrammes confirmaient un RCIU sous la forme d'un retard du développement osseux. Un oligoamnios était présent dans un quart des cas. Sept caryotypes anténataux ont été pratiqués dans ce groupe et se sont tous révélés normaux.

Parmi les RCIU sans autre pathologie associée, six mères étaient fumeuses et trois (14 %) consommaient plus de 15 cigarettes par jour. Une mère avait un BMI à 39.

#### *Infections*

Seize cas (15,1 %) étaient associés à une infection. L'âge gestationnel moyen était de 31 (extrêmes : 24-

39)  $\pm$  5 semaines et le poids moyen des fœtus (1 633 g) était dans les percentiles normaux.

Quatre mères (cinq fœtus) présentaient une clinique d'infection avec des germes identiques retrouvés chez les mères et leurs fœtus (un cas d'état hautement fébrile à staphylocoques et signes de chorioamnionite à la pathologie ; 2 cas de pyélonéphrite avec du *Protéus* sur toutes les cultures ; un état septique sur abcès abdominal à Gram négatif avec appendicite perforée ; une gastro-entérite avec *E. coli* en quantité très importante dans toutes les cultures).

Le diagnostic de neurosyphilis avait été porté chez une patiente à dix semaines de grossesse. Son fœtus est décédé à 39 semaines malgré un traitement maternel bien conduit. L'autopsie était hautement suspecte pour un décès sur *T. pallidum* avec la présence d'adénopathies mésentériques chez le fœtus. Les examens sérologiques et virologiques chez d'autres mères ont mis en évidence trois cas infectieux supplémentaires. Trois mères ont présenté une séroconversion à cytomégalovirus (CMV) durant la grossesse. Dans deux cas, les virologies fœtales et placentaires positives ont confirmé l'atteinte fœtale. La troisième séroconversion à CMV était associée à une hydrocéphalie, mais ce cas a été classé dans le groupe des anomalies (prioritaire dans la classification de la MIU). L'autopsie (pratiquée dans 81 % des cas) et l'histopathologie (85 % des placentas) ont confirmé les cas décrits ci-dessus et permis de poser le diagnostic d'infection avec chorioamnionite dans huit autres cas, dont une listériose.

Parmi les 106 cas de MIU, 13 cas de rupture prématurée des membranes (RPM) ont été recensés, dont 4 (25 % des cas infectieux) ont été considérées comme impliquées dans le décès par infection. Les infections endocervicales ( $n = 5$ ) et les infections urinaires ( $n = 3$ ) ont été considérées comme des éléments significatifs, lorsque les mêmes bactéries ont été retrouvées en nombre supérieur à  $10^6$  dans le placenta et dans les poumons du fœtus. Au total, les examens microbiologiques fœtaux sont positifs dans 6 cas pour la bactériologie et 2 pour la virologie. La recherche de germes dans le liquide amniotique est rarement pratiquée. Seules deux amniocentèses montraient des bacilles Gram négatif en nombre significatif.

#### Décollement placentaire

Sur un total de 17 décollements placentaires dans la population étudiée, seules 8 MIU ont été retenues dans ce groupe. Dans les autres cas ( $n = 9$ ), les décès

étaient dus à une pré-éclampsie ( $n = 4$ ), une infection ( $n = 3$ ), une asphyxie intra-partum ( $n = 1$ ) et un RCIU. Dans ces cas, le décollement placentaire a été considéré une conséquence du mécanisme menant à la mort du fœtus.

L'âge gestationnel au décès était en moyenne de 33,12 (extrêmes : 24-40)  $\pm$  5,2 semaines. Une mère avait des antécédents de thrombose veineuse profonde et était sous traitement prophylactique d'héparine. Trois mères fumaient plus de 10 cigarettes par jour. L'histopathologie placentaire, qui était anormale dans tous les cas, était l'examen de choix pour décrire la présence et le type de décollement placentaire (marginal, central). Le résultat de cet examen venait confirmer ou compléter l'échographie prénatale. Le poids fœtal moyen était au 30<sup>e</sup> percentile. Les six fœtus autopsiés avaient des signes de souffrance fœtale aiguë. La bactériologie était toujours négative. Le test de Kleihauer-Betke n'a pas été pratiqué.

#### Pré-éclampsie

La catégorie pré-éclampsie comptait 6 cas (5,6 % des cas), dont une grossesse gémellaire (bichoriale biamniotique) avec un âge maternel moyen de 26  $\pm$  5,5 ans. La gestité était de 1,8 pour une parité de 0,5. La MIU avait eu lieu en moyenne à 33 (extrêmes : 28-39)  $\pm$  3,5 semaines.

Un décollement placentaire était associé à la pré-éclampsie dans 4 MIU (66 %) ; l'un dans le contexte d'une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique qui a abouti à la mort des deux fœtus. Cette mère a développé un syndrome hépato-rénal avec coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD).

Une grossesse unique n'avait pas été suivie jusqu'à la découverte de la MIU et une mère avait présenté un épisode précédent de MIU. Le bilan maternel dans ce groupe était primordial pour poser le diagnostic de pré-éclampsie. Les anticorps anti-nucléaires étaient douteux dans 2 cas et aucun anticorps anti-cardiolipine n'a été mis en évidence. Les valeurs de la crase sanguine simple étaient perturbées dans 5/6 cas (83 %).

L'histopathologie placentaire ( $n = 5$ ) révélait dans 3 cas des infarctus. La bactériologie est restée négative dans tous les cas et s'est révélée non contributive au diagnostic étiologique dans cette catégorie. L'autopsie, pratiquée dans 83 % des cas, révélait dans tous les cas une souffrance fœtale aiguë et des asphyxies, sans signe de RCIU ni de malformations.

### Diabète

Quatre patientes diabétiques ont perdu leur enfant (3,8 %). L'âge maternel moyen était de  $33 \pm 7,1$  ans pour un âge gestationnel de 35,5 (extrêmes : 31-39)  $\pm 2,8$  semaines. Une patiente diabétique de type II, connue pour drépanocytose et un antécédent de MIU, non suivie au cours de sa grossesse, a été admise pour récurrence de MIU d'un enfant macrosome (4 370 g pour 36 semaines). En cours d'accouchement, elle a présenté un collapsus cardio-vasculaire sur embolie de liquide amniotique dont elle est décédée. La seconde patiente souffrait d'un diabète type II juvénile (*MODY*) mal équilibré. L'autopsie de son enfant macrosome révélait une mort *in utero* avec des signes de souffrance fœtale aiguë associée à une stase méningée et une hémorragie cérébrale. Une patiente diabétique de type I, présentant une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique a perdu l'un des jumeaux. Une mère avec un diabète gestationnel mal compensé a présenté une MIU à 39 semaines chez un fœtus macrosome de 4 460 g. Tous les fœtus avaient un poids supérieur au 90<sup>e</sup> percentile. Dans deux cas, l'autopsie a été refusée par les parents. Un hydramnios et une placentomégalie ont été démontrés dans tous les cas.

### Allo-immunisation

Seule une mère présentait une allo-immunisation anti-D, avec un antécédent de MIU à 32 semaines. Polytoxicomane, elle a présenté une récurrence d'hydrops à 24 semaines. La patiente refusant la prise en charge proposée, le fœtus est décédé dans les jours suivants.

### Asphyxie intra-partum

Un seul fœtus décéda d'une asphyxie intra-partum à 26 semaines après que la mère ait été admise pour une menace d'accouchement prématuré sévère, qui s'est compliquée d'un décollement placentaire complet pendant la phase d'expulsion et d'une présentation de l'épaule.

### Autres

Dix-huit cas (17 %) ont été classés dans le groupe « autres ». L'âge gestationnel à l'expulsion était de 33 (extrêmes : 25-40)  $\pm 4,7$  semaines. La gestité et la parité moyenne étaient de 2,5 et 0,9 respectivement. Le poids moyen était de 1 993 g. Le *tableau III* illustre le détail des sous-catégories. Les éléments suffisants et décisifs pour le diagnostic étiologique

et le classement dans cette catégorie reposaient sur l'anamnèse maternelle et les examens effectués. Nous avons classé dans ce groupe pour des raisons pratiques, une patiente témoin de Jéhovah, dont le fœtus est décédé *in utero*. Cette patiente, suite à une hémolyse massive avait refusé des transfusions et décéda des suites d'un purpura thrombotique thrombocytopenique.

Dans ce groupe de patientes, un examen plus attentif du cordon a été nécessaire en complément de l'histopathologie placentaire.

### Indéterminé

Dans 11 cas (10,4 %) seulement, aucune étiologie n'a pu être attribuée et la MIU a été classée comme indéterminée. L'âge gestationnel moyen était de 32 (extrêmes : 24-40)  $\pm 5,4$  semaines. Parmi les onze cas, une patiente présentait une RPM sans association à une infection maternelle ou fœtale. Sur neuf placentas analysés, aucun ne présentait de lésion spécifique. Seul l'histopathologie placentaire mettait en évidence dans presque 73 % des cas une endovasculite hémorragique accompagnée de foyers de microthromboses. De même, l'autopsie (n = 8) n'a pas permis de poser un diagnostic. Trois patientes avaient des cultures endocervicales positives pour le streptocoque du groupe B, mais la bactériologie foeto-placentaire était négative. Une patiente présentait un test de dépistage positif pour une non-fermeture du tube neural avec une autopsie fœtale sans particularité et un poids fœtal normal. Trois patientes avaient subi une amniocentèse plusieurs semaines avant la MIU, mais le décès n'a pas pu être imputé directement au geste. Un enfant avait un oligamnios isolé. Les examens de laboratoire, qui comprenaient également les anticorps anti-nucléaires, les anti-cardiolipines et la crase sanguine, étaient tous dans les limites de la norme.

## ■ DISCUSSION

Le diagnostic de la mort *in utero* se fait en général par échographie en démontrant l'absence d'activité cardiaque fœtale. Une fois le diagnostic posé, il convient de rechercher l'étiologie en se basant sur les investigations pré- et post-natales et sur une classification étiologique adaptée. Plusieurs classifications ont été proposées. Une des premières fut celle proposée par Baird à Aberdeen [4], qu'il modifia en 1969 [5] et qui fut adaptée ensuite par Cole et Hey [2, 6]. Ces classifications étaient à l'époque également conçues pour caractériser les morts néonatales. Nous

avons opté ici pour une classification modifiée, proposée par Fretts, qui se limite à la mort fœtale *in utero* et qui tient compte des paramètres fœtaux et maternels [1].

L'incidence de la MIU dans notre étude était de 6,6 ‰. Ce taux est comparable à ceux retrouvés ailleurs qui varient entre 3,6 et 12 pour mille naissances [1, 7-13]. Ces variations sont en partie le reflet de la prise en charge obstétricale [8].

L'âge moyen des mères ayant une MIU était de 28,8 ans, dont 85 % avaient moins de 35 ans. Cette répartition des âges est similaire à celle des parturientes ayant donné naissance à un enfant né vivant durant la même période. L'âge maternel avancé peut être un facteur de risque de mort fœtale [10, 12]. Notre travail n'a donc pas permis de confirmer cette association.

L'autopsie a une importante valeur diagnostique (92,7 %) et pronostique pour les grossesses ultérieures. Son importance dans le bilan des MIU est reconnue [7-9, 14-18]. Lorsqu'un fœtus présente une anomalie, il est important de convaincre les parents de donner leur consentement à l'autopsie. Dans le groupe des RCIU, tous les fœtus autopsiés présentaient des signes de souffrance ou d'asphyxie et l'histopathologie placentaire a montré des lésions significatives dans 93 % des RCIU. Cette corrélation a déjà fait l'objet de nombreuses études. Salafia *et al.* ont démontré la relation inversement proportionnelle entre le poids fœtal et placentaire et le nombre de lésions vasculaires placentaires [19]. Dans le groupe où une étiologie infectieuse a pu être attribuée à la MIU, quatre mères présentaient une clinique compatible avec un état infectieux. L'autopsie fœtale et l'histopathologie placentaire ont non seulement confirmé ces cas, mais également permis de poser le diagnostic dans huit autres cas (50 %) qui auraient été attribués à d'autres groupes si l'autopsie et l'histopathologie placentaire n'avaient été demandées. Ces examens ont également révélé une listériose non suspectée. Ces infections ont été confirmées par les examens histopathologiques des tissus placentaires et fœtaux. Lors de MIU sur pré-éclampsie, l'histopathologie placentaire confirmait dans chaque cas des lésions vasculaires ou des infarctus, témoins d'une ischémie placentaire. Chez les patientes diabétiques, l'autopsie fœtale a montré une macrosomie dans 100 % des cas avec des signes de souffrance fœtale aiguë et une histopathologie placentaire compatible avec une ischémie placentaire. Pour les décès fœtaux dus à des causes diverses, l'examen du placenta a fourni des renseignements sur l'état de perfusion du fœtus et sur la présence d'anastomoses dans le cadre d'une gros-

sesse gémellaire biamnotique à placenta monochorial. L'autopsie fœtale a également sa place dans cette catégorie étiologique.

Un babygramme a été effectué dans 50 % des MIU et présentait un résultat anormal (retard ou anomalie du développement osseux) dans 53 % des cas. Cet examen permet en effet de compléter les informations fournies par l'autopsie et a été pratiqué en même temps que cette dernière.

Si l'accord parental pour l'autopsie fœtale ne peut être obtenu, le médecin devrait recommander en lieu et place une résonance magnétique nucléaire. Des études récentes montrent effectivement que l'IRM peut en partie pallier à l'autopsie en fournissant des informations sur l'anatomie fœtale, la structure cérébrale et la présence de lésions d'asphyxie [20], ce qui est utile dans les cas de souffrance fœtale aiguë. La question de l'introduction d'un tel examen dans un protocole d'investigation des MIU sans autopsie mériterait réflexion. Sa place serait à considérer lorsqu'on suspecte notamment une ischémie fœtale ou lorsqu'une anomalie congénitale et chromosomique existe et implique le système nerveux central. Dans les autres cas, l'IRM est en effet actuellement connue pour être peu performante dans la détection d'anomalies hors du système nerveux central (malformations cardiopulmonaires, du système digestif et des voies urinaires) et nécessite d'être complétée par des biopsies dirigées sous guidage [21].

Les prélèvements bactériologiques chez la mère, le fœtus ainsi que sur le placenta ont permis conjointement à l'examen fœto-placentaire et aux données anamnestiques, cliniques, et biologiques d'orienter la cause de la MIU sur une étiologie infectieuse. Il semblerait que taux de mortalité fœtale associée à une infection *in utero* est resté relativement constant au cours des trois dernières décennies [1, 10, 11]. Il est intéressant de noter que l'âge gestationnel moyen restait comparativement bas ( $30,8 \pm 5,97$ ) par rapport à celui des autres causes de mort fœtale. Cette observation a déjà été faite [10] et l'une des explications serait la sécrétion de phospholipases bactériennes libérant des prostaglandines qui favoriseraient le déclenchement du travail précoce [22]. Quatre ruptures prématurées des membranes étaient probablement le point de départ d'une infection à l'origine de la MIU. Ceci représente 25 % des cas infectieux et doit suggérer au clinicien de rechercher systématiquement une infection urinaire, endocervicale ou amniotique dans ces situations. Il est très important que ces prélèvements microbiologiques soient effectués juste

après l'expulsion, la fiabilité des prélèvements effectués au moment de l'autopsie étant mauvaise.

Une étiologie infectieuse a pu être attribuée à la MIU grâce à la sérologie maternelle ainsi qu'à la virologie fœtale et placentaire. Parmi les étiologies infectieuses, le CMV tient une place particulière avec une incidence de 12,5 %. Ces chiffres nous montrent l'importance du dépistage des infections congénitales à CMV. Incerpi *et al.*, dans une étude sur 745 MIU, n'ont pas trouvé de relations entre l'élévation des titres d'anti-corps IgM et la présence de signes compatibles avec une infection congénitale au niveau placentaire et fœtal. Par conséquent, ils ne recommandent plus le dépistage spécifique des infections congénitales dans le bilan de la mort *in utero* [9]. Vu le taux de MIU sur CMV, nous recommandons de maintenir le dépistage et la recherche du CMV. En cas d'anomalie fœtale, les examens microbiologiques du placenta et du fœtus ne sont utiles que si l'on suspecte que l'anomalie fœtale est consécutive à une infection congénitale.

L'examen du liquide amniotique montrait un index perturbé dans 21 % des cas. Dans le groupe des MIU dus à des anomalies congénitales et chromosomiques, nous avons pu constater qu'une perturbation de 30 % des index de liquide amniotique (2/3 hydramnios ; 1/3 oligamnios) représentait un facteur de risque dans ce groupe [23, 24].

L'association des anticorps anti-nucléaire (ANA) et anti-cardiolipine (ACLA) avec la MIU est bien connue [7, 25, 26]. La prévalence des ACLA chez la femme est de 1 à 2 %, mais leur taux peut fluctuer de façon importante avec des pics transitoires [7]. Aucun consensus n'existe quant au seuil au-delà duquel le risque augmente significativement [7, 27, 28]. Sur l'ensemble du collectif (n = 106), aucune mère ne présentait un taux d'anticorps élevé. Ce résultat doit être interprété en tenant compte du taux de patientes prélevées qui variait de 17 à 49 % selon les tests. Des études ont clairement montré le rôle des anticorps anti-cardiolipines dans la formation de thrombus placentaires aboutissant à une ischémie ou un infarctus placentaire, cause de retard de croissance intra-utérin et de MIU [7, 25]. L'ischémie et l'infarctus placentaire aboutissent également à l'hypersensibilité aux hormones vasopressives et à la genèse des vasculopathies que l'on retrouve chez les patientes pré-éclamptiques et lors de décollements placentaires [7, 29]. Les ANA sont moins spécifiques que les ACLA dans l'association avec la MIU [9]. La recherche de ACLA et VDRL dans le groupe des anomalies congénitales et chromosomiques a été réalisée dans 52 % des cas

et n'a pas permis de démontrer la présence d'une maladie systémique maternelle pouvant expliquer l'évolution défavorable de la grossesse en dehors des anomalies constatées chez les fœtus.

La MIU reste inexplicables dans 12 à 50 % des cas selon les études [7-9, 15, 16]. Dans cette étude, onze mères (10,4 % des cas) avaient présenté des grossesses parfaitement harmonieuses jusqu'à la découverte de la MIU. Tous les fœtus avaient un poids adéquat pour l'âge gestationnel et aucun ne présentait d'anomalie évidente. Il n'y avait pas non plus de substrat pour une pathologie maternelle. Il est intéressant de noter qu'une endovasculite hémorragique accompagnée de foyers de microthromboses était présente dans 73 % des placentas. La corrélation entre la thrombophilie et le nombre de lésions placentaires est décrite [30]. Plusieurs études ont montré une association entre la thrombophilie maternelle et la MIU [31-34]. Many *et al.*, dans une étude cas-témoin dès la 27<sup>e</sup> semaine de gestation, retrouvent 42,5 % de thrombophilies dans les cas de MIU inexplicables, dont le taux était de 0,21 % [31]. Cette association n'a pas été confirmée par Gonen *et al.* dans leur étude cas-témoin sur 37 cas de MIU inexplicables, mais l'étude montrait en outre une association significative entre des taux élevés d'ACLA et une MIU inexplicable [26]. La recherche d'une thrombophilie ainsi que la présence d'ACLA dans le sang maternel semble donc indiquée dans les cas de MIU inexplicables.

Un examen cytogénétique (anténatal et/ou postnatal) était disponible dans 38 % des cas du collectif de l'époque. Pour le solde des cas, l'information génétique manquait dans le dossier ou bien l'examen n'avait pas été prescrit par le médecin. À noter que l'échec de culture (environ 30 % des cas) était assez fréquent dans ces situations (état macéré du prélèvement). Actuellement, grâce à la technique FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*), qui ne nécessite pas de culture, il est possible d'exclure les principales aneuploïdies lorsque l'examen complet du caryotype a échoué. Les anomalies congénitales et chromosomiques représentaient 19 % des causes de mort *in utero*. Selon Cole, cette cause est hiérarchiquement prioritaire aux autres étiologies, car sa présence dès le début de la grossesse porte atteinte au développement normal du fœtus avant l'apparition d'autres causes [2]. Un caryotype anormal accompagnait 10 % des anomalies congénitales et chromosomiques.

Dix-neuf pour cent des cas de RCIU étaient associés à une hypertension, ce qui est comparable aux chiffres retrouvés dans la littérature (7-20 %) [35, 36]. Le risque de RCIU est augmenté d'un facteur 5

lorsque la pression diastolique est > 110 mmHg. Une protéinurie isolée multiplie le risque de RCIU par deux [35]. D'autres facteurs de risque maternels peuvent participer à l'apparition d'un RCIU : le tabagisme (14,3 % dans notre groupe) et l'excès pondéral (dont un cas avec un BMI à 39). Le risque augmenté de MIU est connu lors de BMI élevé [3].

Le bilan fait durant la période de cette étude ne comprenait pas le test de Kleihauer-Betke. Ce dernier semble selon certains auteurs d'une grande valeur et l'hémorragie fœto-maternelle serait plus fréquente que ce qui est estimé, même en l'absence de décollement placentaire manifeste [18, 37]. La cause de la mort *in utero* n'a été attribuée que dans huit cas à un décollement placentaire. En effet, la présence d'un décollement placentaire n'a pas toujours été considérée comme la cause immédiate du décès. Nous avons considéré que le décollement placentaire n'était en fait qu'une conséquence du mécanisme aboutissant à la mort du fœtus dans 3 cas de pré-éclampsie, 4 cas d'infection.

Une pré-éclampsie (PE) a été retenue comme étiologie dans six cas. Cette complication multiplie le risque de mort fœtale par 20 [35]. Dans 3 cas (43 %), il y avait un décollement placentaire associé. Le bilan de la MIU doit être axé sur l'anamnèse maternelle et la présence de facteurs de risques pour la pré-éclampsie (jeune âge, primiparité, grossesse multiple, diabète, hypertension chronique) [38]. Les examens de laboratoire qui apportaient le plus d'information dans ce groupe étaient : la protéinurie, les urates, les transaminases hépatiques, la créatinine, le fibrinogène et l'hémoglobine, et enfin les thrombocytes avec étude de la crase. Une étude de la crase doit faire partie du bilan dans cette catégorie en raison de l'association connue entre les troubles hypertensifs chez la mère et les anomalies de type thrombophilies [31, 39].

L'épreuve d'O'Sullivan était réalisée en cas de signes d'intolérance maternelle au glucose. Une glycémie à jeun était refaite dans le post-partum chez les mères du groupe diabète maternel. Ce diagnostic a été retenu comme cause du décès chez 4 fœtus. L'âge de ces mères était le plus élevé de toutes les catégories (33 ans). Il semblerait que la MIU associée au diabète soit plus fréquemment observée chez les mères plus âgées [10]. Le diagnostic étiologique reposait sur : une glycémie mal équilibrée en cours de grossesse avec une épreuve de O'Sullivan positif (dépistage réalisé chez toutes les mères de ce groupe), suivie d'une hyperglycémie provoquée orale pathologique, ainsi qu'une hémoglobine glycosylée perturbée.

Tableau VI Examens de base  
Core exams.

Prénatal	Postnatal
FSS	Autopsie fœtale (IRM en cas de refus)
Sérologies : • CMV • Toxoplasmose • Rubéole • TPHA	Pathologie placentaire
Créatinine	Babygramme
Urate	Cordon
CRP	Bactériologie placentaire
ILA	Bactériologie Fœtale
TA maternelle	Crase simple
Protéinurie	
AC anti-érythrocytaire	

Crase simple : TP (temps de thromboplastine), PTT (temps de thromboplastine partielle), fibrinogène. CRP : protéine C réactive. ILA : indice de liquide amniotique. IRM : Imagerie par résonance magnétique. FSS : formule sanguine simple.

L'allo-immunisation est devenue une étiologie rare grâce à la prophylaxie chez les mères de rhésus négatif. Le diagnostic repose sur l'anamnèse des grossesses antérieures, la détermination du phénotype rhésus et la recherche d'anticorps irréguliers chez la mère. On cherchera l'anémie chez le fœtus décédé par un test de Coombs ou éventuellement par la présence de bilirubine dans le liquide amniotique.

L'asphyxie intra-partum est également une étiologie devenue rare grâce à l'amélioration de la prise en charge en cours d'accouchement. La présence de signes en faveur d'une souffrance fœtale aiguë implique un suivi strict du fœtus avec extraction dans les meilleurs délais. Un seul cas a été classé dans ce groupe. Il s'agit d'une présentation de l'épaule associée à un décollement placentaire en cours d'accouchement.

Dix-sept pour cent des décès fœtaux étaient dus à des causes diverses (tableau III). L'anamnèse maternelle et les données sur le suivi de la grossesse sont d'une grande importance et permettent d'orienter la recherche sur une cause maternelle, placentaire ou funiculaire. Les examens standards de laboratoire ont été passés en revue (FSS, CRP, créatinine, sérologie). Le cordon a été examiné à la recherche de circulaires. Les examens de base sont donc suffisants pour déterminer l'étiologie dans ce groupe.

L'information fournie par le suivi de la grossesse et les circonstances entourant l'événement de la mort fœtale (signes d'appel échographiques ; anamnèse

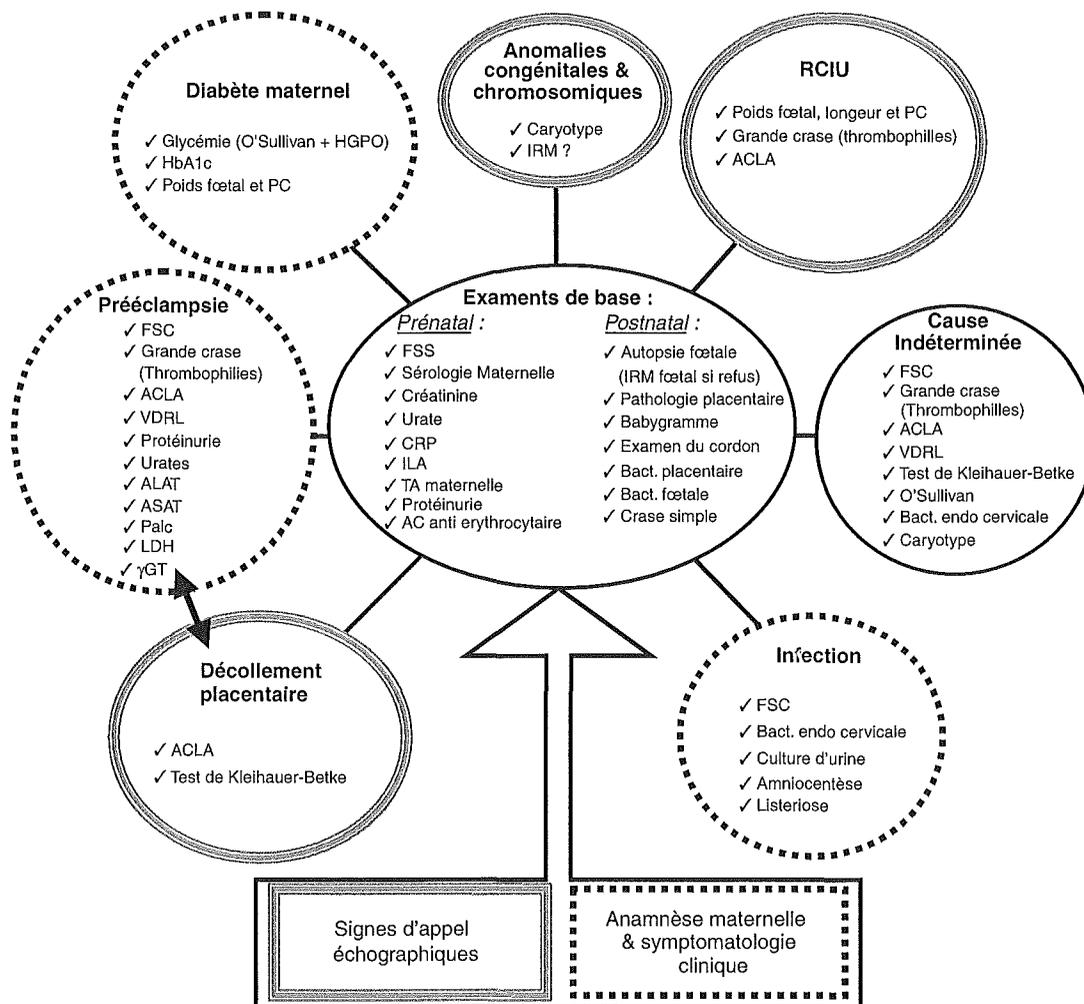


Figure 1 Algorithme de prise en charge des morts *in utero*.

ASAT : aspartate amino transferase. ALAT : alanine amino transferase. ACLA : anticorps anti-cardiolipines. ANA : anticorps anti-nucléaires. Babygramme : radiographie fœtale. Crase simple : TP (temps de thromboplastine), PTT (temps de thromboplastine partielle), fibrinogène. CRP : protéine C réactive. FSS : formule sanguine simple. FSC : formule sanguine complète. HbA1c : hémoglobine glycosylée. HGPO : hyperglycémie provoquée orale. ILA : indice de liquide amniotique. IRM : résonance magnétique nucléaire. LDH : lactate déshydrogénase. Palc : phosphatase alcaline. VDRL : venereal disease research laboratory.  $\gamma$ GT : gamma glutamyl transférase. IRM : imagerie par résonance magnétique. Étude de la crase (recherche de thrombophilie) : mutation facteur V Leiden, prothrombine, déficience de la protéine S, C et antithrombine III. *Stillbirth assessment algorithm*.

maternelle et symptomatologie clinique) sont donc capitales pour orienter le bilan de la mort *in utero*. Lors de l'analyse des données, nous avons remarqué qu'une série d'examens (que nous avons appelé « examens de base ») (*tableau VI*) était nécessaires dans tous les cas de MIU. Leurs résultats, conjointement aux données échographiques, anamnestiques et cliniques, permettaient d'orienter la suite des investigations vers des examens propre à chaque catégorie, qui confirmaient ou infirmaient le diagnostic étiologique suspecté. Un protocole de prise en charge des

MIU a donc pu être établi sous la forme d'un algorithme (*fig. 1*). Les données échographiques, anamnestiques et cliniques font partie de la sémiologie obstétricale et sont connues du praticien, raison pour laquelle une liste exhaustive n'est pas dressée dans cet article.

Une meilleure attribution des cas à un groupe étiologique grâce à la pertinence des investigations diagnostiques permet de réduire les cas indéterminés. Les résultats obtenus permettent d'aboutir à un diagnostic étiologique dans la majorité des cas et de clas-

sifier la mort fœtale dans une des dix catégories décrites. L'autopsie fœtale et l'histopathologie placentaire devraient être pratiqués lors de chaque MIU.

## ■ CONCLUSION

Nous présentons un protocole pour l'aide au diagnostic et la prise en charge de la mort fœtale *in utero*, différencié en fonction des circonstances entourant l'événement, afin de limiter les examens superflus. Une série d'examens de base, en corrélation avec les données échographiques, anamnestiques et cliniques, permettent d'orienter la suite des investigations vers des examens propre à chaque catégorie, qui confirment ou infirment le diagnostic étiologique suspecté. Nos résultats confirment que l'un des examens les plus pertinents est l'autopsie [7-9, 14-18]. Lorsque cet examen est refusé par les parents ou ne peut être pratiqué, le médecin devrait dans des cas choisis considérer une IRM fœtale, et ne pas négliger les investigations sur le placenta. En cas d'étiologie inconnue, l'analyse du caryotype est indiquée, dans le but de préciser le conseil génétique. Les thrombophilies maternelles devraient être recherchées dans les cas d'étiologie peu claire [31-34]. Il est enfin indispensable d'utiliser une classification étiologique adaptée. Baird disait en 1969 : « *la fonction principale de la classification des décès est d'en renforcer la prévention* ». Les résultats permettront donc de conseiller et guider les parents lors de grossesses ultérieures.

Enfin, le but recherché s'aligne à la demande des parents lorsqu'il permet de dire « *pourquoi* » plutôt que « *comment* » la mort du fœtus s'est produite.

## ■ ABRÉVIATION UTILISÉES DANS L'ARTICLE

ASAT : aspartate amino transférase. ALAT : alanine amino transférase. ACLA : anticorps anti-cardiolipines. ANA : anticorps anti-nucléaires. Babygramme : radiographie fœtale. Crase simple : TP (temps de thromboplastine). PTT (temps de thromboplastine partielle), fibrinogène. CRP : protéine C réactive. FISH : Fluorescent In Situ Hybridization (technique d'hybridation fluorescente in situ). FSS : formule sanguine simple. FSC : formule sanguine complète. Étude de la crase (recherche de thrombophilie) : mutation facteur V Leiden, prothrombine, déficience de la protéine S, C et antithrombine III. HbA1c : hémoglobine glycosylée. HGPO : hyperglycémie provoquée. ILA : indice de liquide amniotique. IRM : imagerie par résonance magnétique. LDH : lactate déshydrogé-

nase ; Palc. phosphatase alcaline. VDRL : venereal disease research laboratory.  $\gamma$ GT : gamma glutamyl transférase.

## Remerciements

Dr Danielle Martinet et Dr Marie-Claude Addor (Service de Génétique, CHUV, Lausanne, Suisse) et Dr Meagher Villemure Kathleen (Institut de Pathologie, CHUV, Lausanne, Suisse).

## ■ RÉFÉRENCES

1. Fretts R, Boyd M, Usher R, Usher H. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 35-9.
2. Cole S, Hey E, Thomson A. Classifying perinatal death: an obstetric approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1204-12.
3. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 250-9.
4. Baird D, Walker J, Thomson AM. The causes and prevention of stillbirths and first-week deaths. Part III. A classification of deaths by clinical cause: The effect of age, parity and length of gestation on death rates by cause. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1954; 61: 433-48.
5. Baird D, Thomson AM. The survey perinatal deaths reclassified by special clinico-pathological assessment. In: Butler NR, Aldeman DD, eds. Perinatal problems. London: Livingstone, 1969, p. 200-210.
6. Hey E, Lloyd D, Wigglesworth J. Classifying perinatal death: fetal and neonatal factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1213-23.
7. Ahlenius I, Floberg J, Thomassen P. Sixty-six cases of intrauterine fetal death: a prospective study with extensive test protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 109-17.
8. Ogunyemi D, Jackson U, Buyske S, Risk A. Clinical and pathological correlates of stillbirths in a single institution. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 722-8.
9. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlage RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1121-5.
10. Fretts R, Usher R. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 40-5.
11. Ingemarsson I, Källén K. Stillbirths and rate of neonatal deaths in 76.761 post-term pregnancies in Sweden, 1982-1991: a register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 658-62.
12. Petersson K, Hulthen-Varli I. Researchers show growing interest in antenatal mortality. Increased understanding of intrauterine fetal death may reduce the number of cases in the long run. *Lakartidning* 2003; 100: 2512-6.
13. Shankar M, Navti O, Amu O, Konje JC. Assessment of stillbirth and associated risk factors in a tertiary hospital. *J Obstet Gynecol* 2002; 22: 34-8.
14. Naeye RL. The investigation of perinatal deaths. *N Engl J Med* 1983; 309: 611-2.
15. Froen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk Factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiological characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 694-702.

16. Froen JF, Vege A, Ormerod E, Stray-Pedersen B. Finding the cause of death in intrauterine death — which examination should be done? *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 2001; 121: 326-30.
17. Gordijn SJ, Erwich JJ, Khong TY. Value of the perinatal autopsy: critique. *Pediatr Develop Pathol* 2002; 5: 480-8.
18. Bohra U, Regan C, O'Connell MP, Geary MP, Kelehan P, Keane DP. The role of investigations for term stillbirths. *J Obstet Gynecol* 2004; 24: 133-4.
19. Salafia CM, Pezullo JC, Ghidini A, Lopez-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta* 1998; 19: 67-72.
20. Griffiths PD, Variend D, Evans M, Jones A, Wilkinson ID, Paley MN, et al. Post-mortem MR imaging of the fetal and stillborn central nervous system. *AJNR* 2003; 24: 22-7.
21. Griffiths PD, Paley MN, Whitby EH. Post-mortem MRI as an adjunct to fetal or neonatal autopsy. *Lancet* 2005; 365: 1271-3.
22. Bejar R, Curbelo V, Davis C, Gluck L. Premature labor. II. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 479-82.
23. Casey BM, McIntire DD, Bloom SL, Lucas MJ, Santos R, Twickler DM, et al. Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 909-12.
24. Damato N, Filly RA, Goldstein RB, Callen PW, Goldberg J, Globus M. Frequency of fetal anomalies in sonographically detected polyhydramnios. *J Ultrasound in Med* 1993; 12: 11-5.
25. Feinstein DI. Editorial. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, fetal loss and systemic lupus erythematosus. *Blood* 1992; 80: 859-62.
26. Gonen R, Lavi N, Attias D, Schliamser L, Borochowitz Z, Toubi E, et al. Absence of association of inherited thrombophilia with unexplained third-trimester intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 742-6.
27. D'Anna R, Scilipoti A, Leonardi J, Scuderi M, Jasonni VM, Leonardi R. Anticardiolipin antibodies in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Clin Experim Obstet Gynecol* 1997; 24: 135-7.
28. Heilmann L, Von Tempelhoff GF, Pollow K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 143-50.
29. Gharavi AE, Pierangeli SS, Levy RA, Harris EN. Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 11-9.
30. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupfermanc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1041-4.
31. Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessig JB, Kupfermanc MJ. Third-trimester unexplained fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 684-7.
32. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML, et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent: the Nimes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5). *Thromb Haemostasis* 1999; 81: 891-9.
33. Gris JC, Quere I, Dechaud H, Mercier E, Pincon C, Hoffet M, et al. High frequency of protein Z deficiency in patients with unexplained early fetal loss. *Blood* 2002; 99: 2606-8.
34. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000; 343: 1015-8.
35. Mounier-Vehier C, Equine O, Valat-Rigot AS, Devos P, Carré A. Syndromes hypertensifs de la femme enceinte. Physiopathologie, définition et complications évolutives materno-fœtales. *Presse Med* 1999; 28: 880-5.
36. Uzan S, Merviel P, Beaufile M. Hypertension artérielle et grossesse. *Rev Prat* 1995; 45: 1766-70.
37. Salim R, Ben-Shlomo I, Nachum Z, Mader R, Shalev E. The incidence of large fetomaternal hemorrhage and the Kleihauer-Betke test. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1039-44.
38. Hohlfeld P, Marty F, De Grandi P, Tissot J.-D, Bossart H. Mort *in utero*. In : Le livre de l'interne obstétrique. Médecine-Sciences Flammarion Paris, 1998, p. 271-73.
39. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45-9.