

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2019 N°348

***Evaluation de la concordance entre les critères cliniques
et biologiques dans le diagnostic de l'embolie amniotique***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement

Le **8 Novembre 2019**

En vue d'obtenir le titre de
Docteur en Médecine
Par

CHARVET Aude

Née le 22 Novembre 1991 à Echirolles

Sous la direction du Docteur Claire GARIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président

Pr Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination
Des Etudes Médicales

Pr Pierre COCHAT

Directeur Général des services

M. Damien VERHAEGHE

Secteur Santé :

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est

Pr Gilles RODE

Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud
Charles Mérieux

Pr Carole BURILLON

Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques
(ISPB)

Pr Christine VINCIGUERRA

Doyenne de l'UFR d'Odontologie

Pr Dominique SEUX

Directrice du département de Biologie Humaine

Pr Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie :

Directeur de l'UFR Sciences et Technologies

M. Fabien DE MARCHI

Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des
Activités Physiques et Sportives (STAPS)

M. Yanick VANPOULLE

Directeur de Polytech

Pr Emmanuel PERRIN

Directeur de l'IUT

Pr Christophe VITON

Directeur de l'Institut des Sciences Financières
Et Assurances (ISFA)

M. Nicolas LEBOISNE

Directrice de l'Observatoire de Lyon

Pr Isabelle DANIEL

Directeur de l'Ecole Supérieure du Professorat
et de l'Education (ESPé)

Pr Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2018/2019

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HERZBERG	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MARTIN	Xavier	Urologie
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophtalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire

SCHEIBER	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TILIKETE	Caroline	Physiologie
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent
ZERBIB	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD	Annick
FARGE	Thierry
LAMBLIN	Gery
LAINÉ	Xavier

Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOULLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
NORMAND	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénéréologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAU	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie
ROLLAND	Benjamin	Clinique Pharmacovigilance
SIMONET	Thomas	Psychiatrie d'adultes
		Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

PIGACHE	Christophe
DE FREMINVILLE	Humbert
ZORZI	Frédéric

Maître de Conférences

LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLO	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Au jury,

Monsieur le Professeur Dominique CHASSARD, vous me faites l'honneur de présider la soutenance de ma thèse. Je tiens à vous remercier tout particulièrement de m'avoir permis d'effectuer ce travail au sein de votre service. Les six mois passés dans votre service ont été très enrichissant.

Monsieur le Professeur Pascal GAUCHERAND, je vous remercie d'avoir accepté de participer à la soutenance de cette thèse, et d'apporter votre expertise et votre expérience sur le sujet.

Madame le Professeur Anne Claire LUKASZEWICZ, je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de juger et critiquer mon travail de thèse. Vous avez toujours fait preuve d'une grande bienveillance à mon égard et vis-à-vis des internes de votre service. Le semestre à neuro a été très formateur et je retourne avec plaisir faire des gardes dans votre service.

Monsieur le Docteur Lionel BOUVET, je te remercie pour l'aide et le temps passé pour ce travail, ton encadrement et ton investissement pour les présentations du CARO et de la SFAR. Je te remercie également pour le rôle essentiel que tu as joué tout au long de ce projet de recherche.

Madame le Docteur Catherine BOISSON-GAUDIN, merci de participer à la soutenance de cette thèse. Vous m'avez apporté une aide précieuse durant ce travail tant sur la lecture que sur l'interprétation des résultats. Merci pour le temps que vous avez pris pour me recevoir.

Madame le Docteur Claire GARIEL, merci de m'avoir accompagné dans ce travail de thèse. J'ai été ravie de l'avoir effectué sous ta direction. Que ce soit en stage ou pour ce travail, c'est un vrai plaisir de travailler avec toi, tu fais preuve d'une réelle pédagogie positive, très disponible pour l'encadrement des internes. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites à toi et à ta famille.

A mes collègues,

Au bloc d'Annemasse, une équipe adorable qui m'a permis de faire mes premiers pas d'interne en toute quiétude.

A la réanimation de Bourgoin-Jallieu, premier semestre de réanimation, premières prescriptions foireuses, premières poses de voies laborieuses, mais une super équipe qui travaillent dans la joie et la bonne humeur. J'ai beaucoup appris pendant ce semestre, merci à toute l'équipe médicale et paramédicale pour tout ce que vous m'avez apporté.

Au bloc de St Jo-St Luc, qui m'a permis de consolider mes bases en anesthésie polyvalente.

Au bloc/Réa de Neuro, merci à toute l'équipe, je continue à venir avec plaisir faire des gardes, où j'apprends toujours beaucoup. Merci en particulier à Thomas Ritzenthaler, d'avoir pris le temps d'éclaircir les zones obscures des statistiques !

A la réanimation de Lyon Sud, merci pour votre rigueur et votre encadrement bienveillant. J'ai beaucoup appris pendant ce semestre

A l'HFME, un grand merci à l'équipe de la mat, où j'ai été accueillis comme à la maison, ça a été un réel plaisir de travailler parmi vous. Merci à l'équipe de pédiatrie de transmettre vos connaissances et votre passion du métier avec indulgence.

Au bloc/Réanimation de la Protestante, qui m'a permis d'acquérir de l'autonomie. Un grand merci à l'équipe de réanimation, qui m'a réconcilié avec la réa, c'est un bonheur de travailler avec vous ; une efficacité, un dynamisme, une bonne humeur qu'on trouve nulle part ailleurs !

Au SAMU de Lyon Sud, une belle découverte, quelques sorties mouvementées, j'ai beaucoup appris sur les prises en charge et les difficultés de l'extra hospitalier, merci pour l'accueil et l'autonomie que vous m'avez accordée.

Au bloc de Lyon Sud, c'est toujours un plaisir de revenir travailler dans cette grande famille, l'équipe du bloc G est au top, merci pour votre confiance et votre gentillesse.

A mes amis,

Aux filles, à l'étoile, Coline, Esther, Nawelle, Pauline, qui sont là depuis mon premier jour d'école et qui répondent toujours présentes malgré les années et la distance qui nous a parfois séparé. Des centaines de souvenirs ensemble, des milliers de fous rires, des voyages, des soirées, des anecdotes... Vous êtes et resterez les amours dans ma vie !

Aux potes de l'externat, Estelle, Olivier, Martin, Christophe, Marie, Emran, Aurélie, Ludi. Des bons moments en pagaille, des week-end ski, des vacances dans le Luberon, des révisions, des soirées... De vrais belles rencontres.

A toto, Une rencontre improbable en stage d'infectieux ! Quelques soirées plus que mémorables !!! J'ai découvert un mec plein de gentillesse, de générosité, disponible pour ses amis, toujours prêt à faire la fête, et à payer ses coups. J'espère qu'on aura l'occasion de travailler un jour ensemble (parce que je t'ai pas beaucoup vu bosser à l'HFME !)

A Hugo, Benoit, vous m'en avez fait baver en Amérique du Sud (surtout Hugo !), mais si c'était à refaire, je repartirai les yeux fermés avec vous !

A Enzo, globe-trotter et polyglotte et à ses heures perdues médecin !

A tous mes co externes et amis de l'externat, Cyrielle, Julien, Karim, Régis...

Aux potes de l'internat, la dream team de Théo, Hadrien, Caro, Simon, Marion, Marine, Olivier, Clothilde, Matthieu, Marc, Pauline, Augustin, aux voyages aux quatre coins du monde, aux restos, aux sorties escalades (plus ou moins régulières), pour tous les bons moments passés et à venir.

Aux co internes, Léa, Thibault, Nicolas, Stéphane, Nadir, Jean, Pauline et tous les autres, ça a été un plaisir de travailler à vos côtés.

Aux potes d'Annemasse, Marie, Isa, Olivia, Turk, Franklin, Baptiste, Lucas, Daudau, Vervoort premier semestre d'internat, quelques soirées, quelques gardes, quelques codes rouges à la mat ... et beaucoup de souvenirs !

A Amelie, coup de cœur de l'internat. On a fait nos premiers pas d'internes ensemble puis finalement on ne s'est plus quitté à tel point qu'on nous confond régulièrement en stage. Les journées au boulot sont clairement plus fun quand tu es là ! L'internat, c'est pas une promenade de santé mais on s'est serré les coudes et on s'est quand même bien marré.

À ma belle-famille,

Asselborn/ Goulon, merci de m'avoir accueilli à bras ouvert dans votre famille.

A ma famille,

A mes parents, d'un soutien sans faille dans tous les choix et les décisions que j'ai pu prendre. Vous m'avez épaulé dans les moments de doutes, de fatigues, de stress, de découragements. Vous m'avez donné goût aux voyages, à la gastronomie, et à toutes les bonnes choses de la vie ! Merci pour tout, vous êtes des parents en or !

À ma sœur, pour qui j'ai beaucoup de fierté et d'admiration, qui mène sa vie d'une main de maître. Tu as réussi brillamment tous tes concours et examens. Et maintenant tu élèves notre petit Nalou avec énormément de patience et d'amour. Je suis ravie que vous soyez revenus sur Lyon pour pouvoir profiter de chacun de vous.

A Sallem, arrivé dans la famille il y a de nombreuses années maintenant. Tu as su passer les étapes et les obstacles qui se sont trouvés sur ton chemin avec courage et détermination sans jamais baisser les bras et je t'admire pour cela. Toujours disponible pour me mijoter des petits plats en temps de révision et de surbooking. Bien évidemment toutes ces qualités ne font que grandir depuis l'arrivée de Nalou, tu fais un papa exemplaire !

A Nalou, mon petit neveu d'amour, arrivé le 20 janvier et qui nous apporte à tous beaucoup de joie. Je vais pouvoir profiter de toi maintenant que tu es revenu à Lyon.

A toute ma famille, à mon oncle Eric, à mes tantes Daniele et Nadine, à mon cousin Hugo, à mes cousines Léa, Kiara et Jade, à tous ces moments passés en famille qui sont toujours chaleureux et réconfortants.

À ma tante Daniele, ton dévouement pour tes patients est source d'inspiration.

A mes grand-mères, qui m'ont vu grandir et qui sont toujours très fières de l'accomplissements de leurs petits-enfants.

A Theo, merci d'être présent tous les jours à mes côtés, de me soutenir et de m'aimer telle que je suis. Tu me comble de bonheur. Je t'aime

Table des matières

Serment d'Hippocrate	7
Remerciements	8
Abréviations.....	14
Introduction	16
Première partie : Etat des connaissances	18
I. Epidémiologie	18
A. Incidence de l'embolie amniotique	18
B. Morbi-mortalité de l'embolie amniotique.....	18
a. Maternelle.....	18
b. Foétale	20
II. Physiopathologie.....	21
III. Facteurs favorisants/facteurs de risque	26
IV. Diagnostic clinique.....	27
V. Diagnostic para clinique	29
A. Examens paracliniques non spécifiques	29
B. Examens paracliniques spécifiques	30
a. Recherche de cellules foétales à l'autopsie.....	30
b. Recherche de cellules foétales dans la pièce d'hystérectomie.....	32
c. Cytologies foétales dans la circulation sanguine et dans le LBA maternel.....	32
d. Tryptase	32
e. Dérivés du méconium et du liquide amniotique	33
f. Inhibiteur de la C1 estérase	33
g. Insulin Growth Factor Binding Protein de type 1	34
h. Autres.....	37
VI. Prise en charge	38
A. Réanimatoire.....	38
a. Hémodynamique	38
b. Respiratoire	39
c. Coagulopathie	40
B. Obstétricale.....	42
Deuxième partie : Etude rétrospective.....	43
I. Matériels et méthodes	43
A. Conception de l'étude	43

B.	Considérations réglementaires	43
C.	Population étudiée	44
D.	Données étudiées.....	44
a.	Cliniques.....	44
b.	Paracliniques	46
E.	Critères de jugement principal et secondaires	49
F.	Analyses statistiques	50
II.	Résultats	51
A.	Population étudiée	51
B.	Données démographiques.....	52
a.	Caractéristiques des patientes	52
b.	Facteurs de risques d'embolie amniotique.....	54
C.	Données cliniques.....	56
D.	Données sur la prise en charge	58
a.	Réanimatoire.....	58
b.	Obstétricale	59
E.	Données sur les examens paracliniques et évaluation de la concordance entre les données cliniques et biologiques.....	61
III.	Discussion	64
A.	Validité externe	64
a.	Critères cliniques	64
b.	Concordance clinico-biologique	65
c.	Autres résultats	68
B.	Validité interne.....	69
a.	Points forts de l'étude.....	69
b.	Limites de l'étude	70
	Conclusion.....	71
	BIBLIOGRAPHIE	73

Abréviations

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire
AFE: Amniotic Fluid Embolism
ATCD : Antécédent
C1INH : C1 inhibitrice
CGR : Concentré en globules rouges
CIVD : Coagulation intra Vasculaire Disséminée
CPA : Concentré plaquettaire d'aphérèse
CV : Cardio-Vasculaire
DRA: Détresse Respiratoire Aigue
EA: Embolie amniotique
ECMO : Extra Corporel Membrane Oxygenation
FdR : Facteur de Risque
HCL : Hospices Civils de Lyon
HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count
HPP: Hémorragie du post Partum
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
IC: Intervalle de Confiance
IGFBP1: Insulin Growth Factor Binding Protein 1
IMG: Interruption Médical de Grossesse
IMC: Indice de Masse corporel
IRA : Insuffisance rénale aigue
ISTH : Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase
LA: Liquide Amniotique
LBA: Lavage Broncho-alvéolaire
MCP : Mélange de concentré plaquettaire
Pas : Pression artérielle systolique
PFC : Plasma Frais Congelé
PMA: Procréation Médicalement Assistée

SA : Semaine d'aménorrhée

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

STN: Sialyl Tn

UKOSS: United Kingdom Obstetric Surveillance System

USA: United State of America

ZnCP1: Zinc Coproporphyrine 1

Introduction

L'embolie amniotique est une pathologie rare et grave de la femme enceinte. Elle a été évoquée pour la première fois en 1926 par Meyer(1), puis décrite en 1941 par Steiner et Lushbaugh(2). Elle est définie comme le passage de liquide amniotique et de cellules fœtales dans la circulation maternelle, après effraction vasculaire. Ceci entraînant un tableau clinique brutal et hétérogène pouvant comprendre un collapsus cardio-vasculaire, une détresse respiratoire aigüe, une défaillance neurologique ou encore une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Du fait de la rareté et de la diversité des tableaux cliniques de cette pathologie, le diagnostic est encore, à l'heure actuelle, difficile à confirmer.

En effet, les critères diagnostiques cliniques ou biologiques ne sont pas consensuels au sein de la communauté scientifique. Le diagnostic de certitude étant basé sur la mise en évidence en quantité importante de matériel fœtal au sein des tissus maternels au cours de l'autopsie.

En Europe, le diagnostic clinique fait appel aux critères définis par l'United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS). En 2016, Clark a suggéré une nouvelle définition pour tenter d'homogénéiser la littérature de l'embolie amniotique.(3)

En ce qui concerne les critères biologiques, beaucoup de marqueurs ont été étudiés mais aucun n'a montré une spécificité suffisante pour poser un diagnostic de certitude. Il semblerait que la recherche de cellules amniotiques dans le sang ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) maternel soit difficilement interprétable. Cependant, les données de la littérature concernant l'IGFBP1 comme marqueur biologique de l'embolie amniotique semblent prometteuses, mais encore insuffisantes pour permettre de conclure à son intérêt en pratique courante.(4)

Ce travail porte sur l'analyse de 104 suspicions d'embolie amniotique entre 2007 et 2017 au sein des Hospices Civils de Lyon. Ce recueil a pu être effectué grâce à la base de données du centre de biologie fœto-maternel des Hospices Civils de Lyon où l'ensemble des prélèvements effectués, lors d'une suspicion d'embolie amniotique, sont recueillis et analysés. Pour ces patientes, les critères cliniques d'embolie amniotique ont été recherchés rétrospectivement et les résultats des examens biologiques ont été analysés.

Dans une première partie, il sera résumé les données de la littérature concernant l'épidémiologie, la physiopathologie, les facteurs favorisants, les critères diagnostiques et la prise en charge de l'embolie amniotique.

Dans un deuxième temps, il sera détaillé les différents éléments épidémiologiques et cliniques de cette cohorte. Une évaluation de la concordance des données cliniques et biologiques pour le diagnostic d'embolie amniotique sera ensuite décrite.

Une discussion permettra de comparer nos résultats à ceux de la littérature ainsi que d'en exposer les biais.

Première partie : Etat des connaissances

I. Epidémiologie

A. Incidence de l'embolie amniotique

L'incidence de l'embolie amniotique est difficile à évaluer du fait de la rareté de l'évènement ainsi que de l'hétérogénéité de sa définition.

Il semblerait que son incidence soit de 2 à 7 pour 100 000 naissances, en fonction de la définition utilisée et du pays étudié (5). On l'estime à 1 pour 53 800 naissances (IC 95% 1/48 800-1/59 900) en Europe et 1 pour 15 200 naissances (IC 95% 1/ 13 900- 1/ 16 700) en Amérique du Nord (tableau 1).(6)

En France, il est très difficile d'estimer le taux d'embolie amniotique car il n'existe pas de recueil national pour cette pathologie, à la différence du Royaume-Uni.

B. Morbi-mortalité de l'embolie amniotique

a. Maternelle

- Dans le monde :

D'importantes différences sont retrouvées au sein de la littérature concernant la mortalité maternelle liée à l'embolie amniotique (tableau 1). Cette variabilité s'explique notamment par la grande hétérogénéité de sa définition diagnostique. En effet, comme nous le verrons par la suite, les définitions européennes et américaines diffèrent sensiblement. Le mode de recueil des données peut, lui aussi, être une explication. Le recueil prospectif entraîne une diminution des diagnostics positifs, alors qu'il semblerait qu'un recueil rétrospectif surévalue le nombre de cas d'embolie amniotique.(7)

En ce qui concerne la morbidité maternelle, peu de données sont disponibles. On recense principalement des complications neurologiques(8). Il est rapporté 6% de complications neurologiques chez les femmes ayant présenté une embolie amniotique au Royaume-Uni, 20% d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques en Australie(7) (9) .

Pays	Années	Taux d'embolie amniotique pour 100 000 naissances (IC 95%)	Taux de mortalité (IC 95%)
Royaume-Unis	2005-2010	1.9 (1.5-2.4)	19% (11%-30%)
Pays-Bas	2004-2006	2.5 (1.3-4.8)	11% (3%-45%)
USA	1999-2008	5.5 (5.5-5.5)	18% (17%-21%)
Canada	1991-2002	6.0 (5.3-7.1)	13% (8%-19%)
Australie	1994-2005	6.1 (5.2-6.9)	14% (9%-19%)
France	2010-2012		9.4%

Tableau 1 : incidence et mortalité de l'embolie amniotique dans le monde (7) (5)

- En France :

La mortalité maternelle, toutes causes confondues, est stable sur les dix dernières années. Elle est estimée à 85 décès par an en moyenne soit 10.3 décès pour 100 000 naissances vivantes (IC 95 % 9,1-11,7).

L'embolie amniotique est la troisième cause de mortalité maternelle en France après l'hémorragie du post-partum et les complications thrombo-emboliques. Il n'existe aucun registre national pour colliger de manière prospective les cas d'embolie amniotique (figure 1).

Les dernières données de l'Institut National de Veille Sanitaire rapportent 24 décès liés à une embolie amniotique sur 256 décès (10.6%) entre 2010 et 2012. Soit 1 décès pour 100 000 naissances vivantes. Ce chiffre semble stable sur les dernières années.(5)

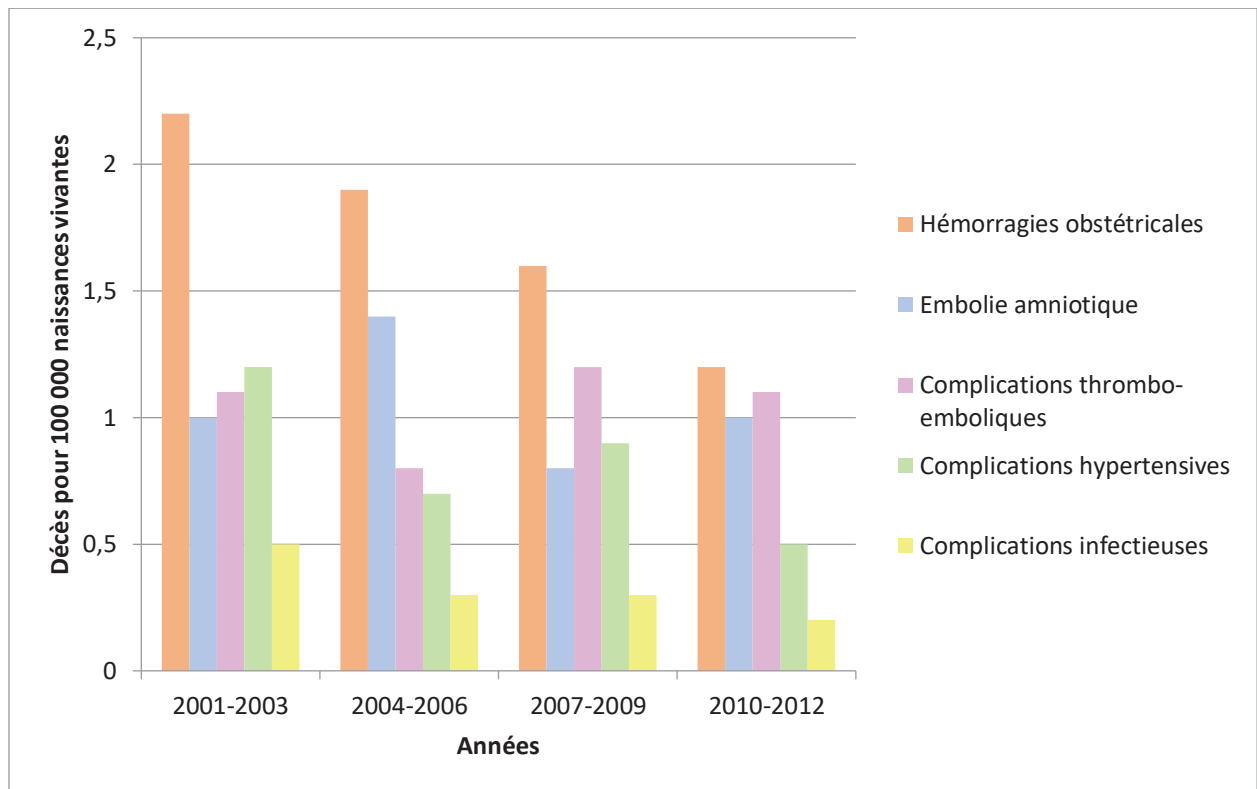


Figure 1: Evolution de la mortalité maternelle française de causes directes sur 12 ans(5)

b. Foetale

Peu d'études s'intéressent au devenir foetal, il est donc difficile de généraliser sur ces quelques données.

Il a été retrouvé, dans l'étude de Knight en 2012, que 38% des enfants nés d'une mère ayant présenté une embolie amniotique au Pays Bas, étaient décédés dans la période néonatale. Ce taux était de 7% pour le Royaume Uni et de 32% pour l'Australie.(7)

Des cas d'infirmité motrice cérébrale ainsi que d'encéphalopathie ont également été rapportés.(10)

II. Physiopathologie

Certains éléments du liquide amniotique pourraient contribuer à la symptomatologie de l'embolie amniotique, tels que les débris fœtaux, les prostaglandines... D'autres composés sont à l'étude comme marqueurs diagnostiques, tel que l'IGFBP1. (Figure2)

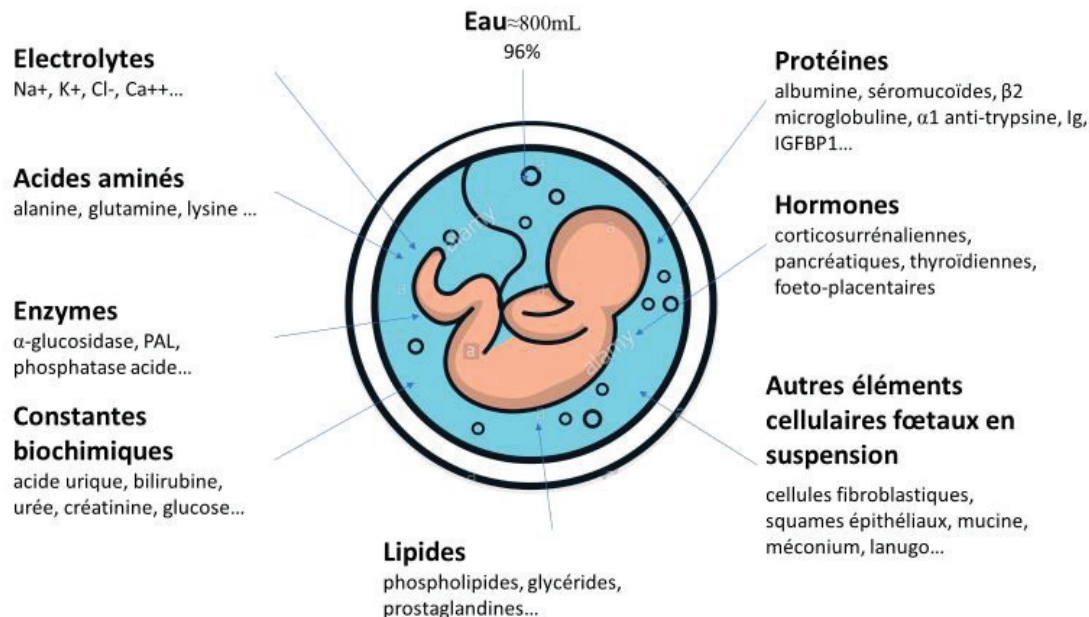


Figure 2 : Composition du liquide amniotique en fin de grossesse(11)

La physiopathologie de l'embolie amniotique reste mal connue.

Elle serait secondaire à un passage de liquide amniotique au travers d'une brèche vasculaire, entraînant une dissémination de cellules amniotiques et fœtales dans la circulation maternelle.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées au cours des années, mais aucune ne permet une explication globale de l'hétérogénéité de la clinique.

Classiquement, le tableau se déroule en deux phases :

La première, immédiate, avec une défaillance respiratoire et cardiovasculaire, pouvant comprendre, une détresse respiratoire aiguë, une hypertension artérielle pulmonaire, une hypotension artérielle systémique, un choc cardiogénique entraînant, dans les cas les plus graves, un arrêt cardiaque.

Dans un second temps, une coagulopathie intravasculaire disséminée et une hémorragie peuvent apparaître. Des symptômes neurologiques sont aussi décrits, comme des crises tonico-cloniques (figure 3).

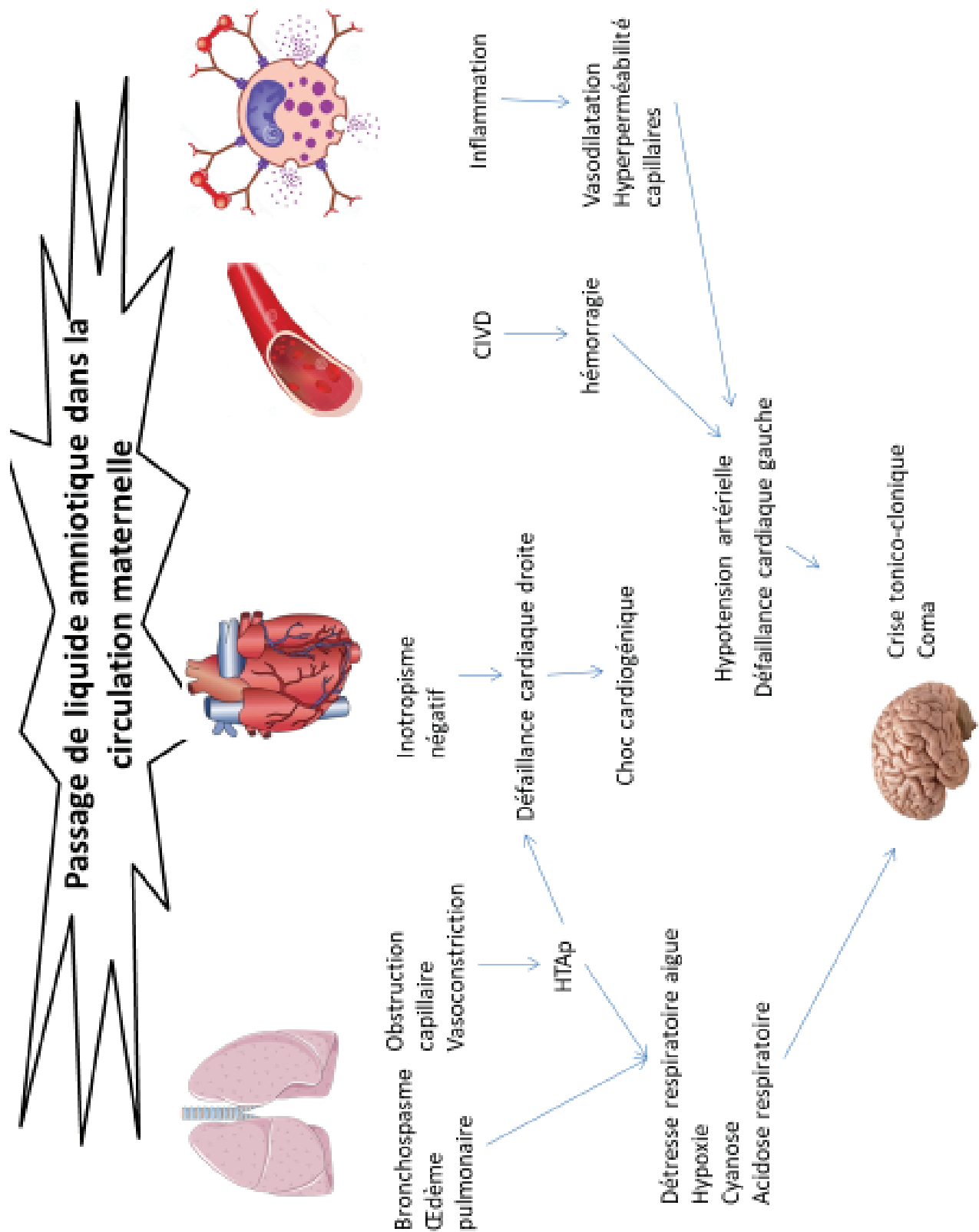


Figure 3 : Symptomatologie de l'embolie amniotique

Le premier cas d'embolie amniotique a été décrit en 1926 par JR Meyer(1). Puis, en 1941 Steiner et Lushbaugh ont mis en évidence, au cours d'autopsies, la présence de matériel fœtal (cellules de peau desquamée, mucines, lanugo) dans les capillaires pulmonaires maternels.(2) L'hypothèse embolique a donc été évoquée, c'est-à-dire l'occlusion des capillaires pulmonaires maternels par du matériel fœtal. Cependant, cette dernière ne permet pas de justifier les cas présentant une CIVD ou des manifestations neurologiques(12). En outre, au cours des années suivantes, il a été retrouvé, à plusieurs reprises, chez des femmes enceintes saines, du matériel fœtal dans la circulation générale sans que cela ne soit symptomatique(13). Des expérimentations animales, consistant à injecter du liquide amniotique autologue dans la circulation générale, n'ont pas permis de reproduire la symptomatologie de l'embolie amniotique(14).

Secondairement, l'hypothèse anaphylactique a été présentée par Clark du fait des similitudes cliniques entre le choc anaphylactique et l'embolie amniotique, rebaptisant ainsi l'embolie amniotique : « le syndrome anaphylactoïde de la grossesse »(15). Des taux importants de tryptase ont été dosés dans la circulation sanguine des femmes ayant présenté une embolie amniotique, faisant évoquer une activation et une dégranulation mastocytaire importante, libérant ainsi en quantité des substances pro inflammatoires, telles que la tryptase, l'histamine, la bradykinine, l'endothéline, le leucotriène, l'acide arachidonique...(16) (17). Néanmoins, des études contradictoires ont été publiées et ce mécanisme n'a pas encore été validé (18) (19).

Plus récemment, certains auteurs avancent une possible implication du complément dans la survenue de l'embolie amniotique avec la mise en jeu de mécanismes vasoactifs et pro-coagulants.

Benson a découvert des taux anormalement bas de C3 et C4 chez les femmes présentant une embolie amniotique comparées aux femmes enceintes et aux femmes ayant accouché sans complication. (19) De plus, Tamura a montré que l'activité de la C1 inhibitrice était très faible en cas d'embolie amniotique. Cette diminution d'activité était inversement proportionnelle à la gravité de l'embolie amniotique (20).

Cette dernière a un rôle majeur dans l'inhibition de l'activité du facteur XII, de la kallikréine et du complément (figure 4). Cette levée de verrou entraîne une activation du facteur XII, permettant l'initiation de la cascade de la coagulation. Le système kallikréine et kinine génère de la bradykinine par clivage protéolytique de kininogène de haut poids moléculaire par la kallikréine. La bradykinine est connue pour avoir des effets vasodilatateurs, pour augmenter la perméabilité capillaire et pour favoriser l'atonie utérine. (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27)

De plus, la réponse à la rencontre entre les composés présents dans le liquide amniotique et le système immunitaire maternel peut être accentuée par les molécules de stress (damage associated molecular pattern molecules : DAMPs) libérées lors de traumatisme tissulaire.

Il est probable que les antigènes fœtaux jouent aussi un rôle dans l'importance de la réaction maternelle. Certaines femmes développeraient, au cours de leur grossesse, une hypersensibilité aux antigènes fœtaux. Clark met en avant une possible implication des fœtus masculins et de l'allo-immunisation (15).

Certains composants du liquide amniotique ont été reconnus comme substance pro inflammatoire tel que le Zinc Coproporphyrine présent dans le méconium ou l'acide arachidonique qui pourrait être en partie responsable d'une vasoconstriction pulmonaire.

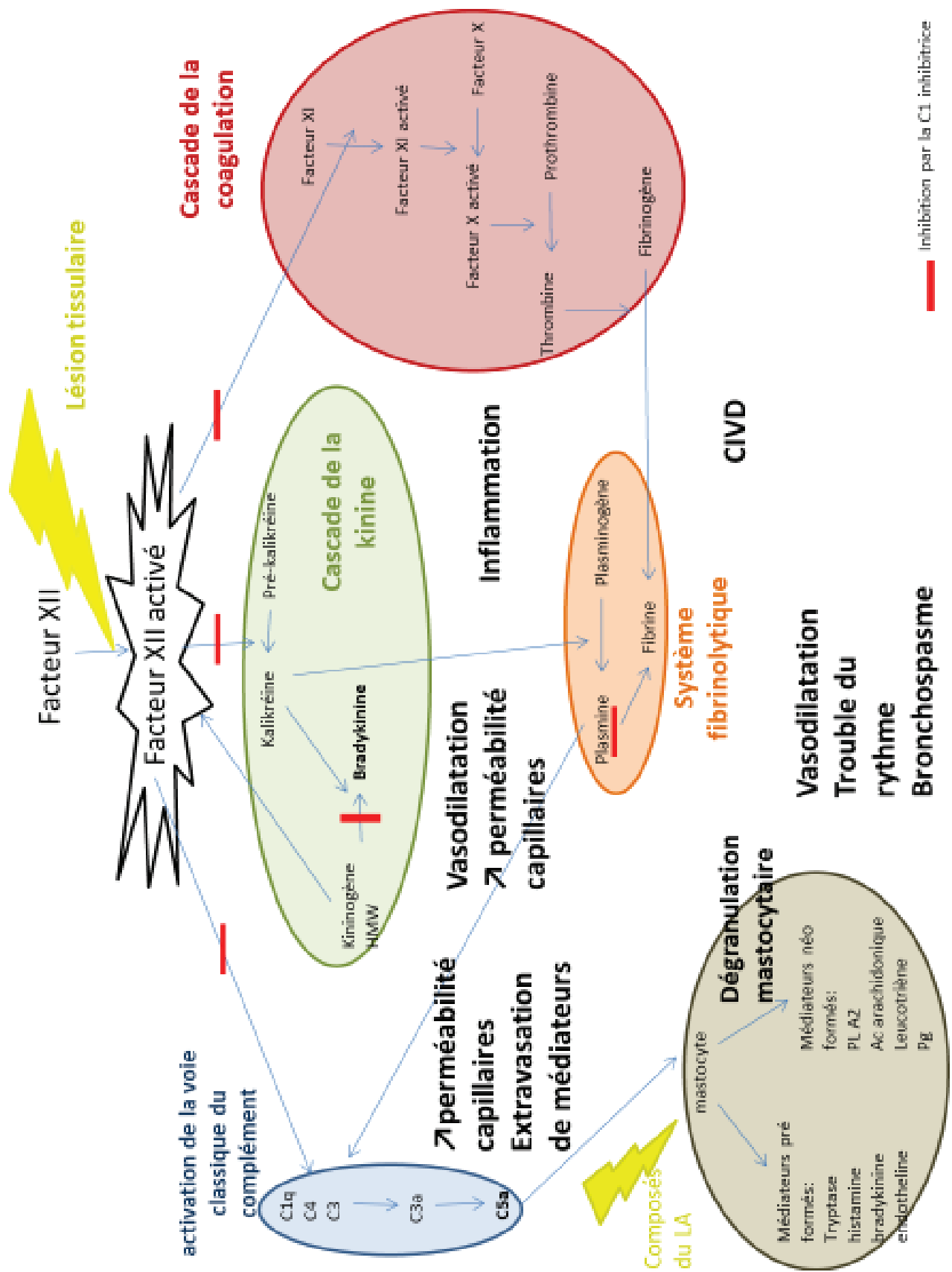


Figure 4 : réactions en cascade secondaire à l'activation du facteur XII. LA : liquide amniotique

III. Facteurs favorisants/facteurs de risque

Le tableau 2 rassemble les facteurs de risque retrouvés dans la littérature, certains d'entre eux restent controversés par manque de données scientifiques. Le déclenchement du travail, l'extraction instrumentale et la césarienne sont retrouvés dans la plupart des études et semblent les plus pertinents.

FdR maternel	FdR lié à la grossesse	FdR lié à l'accouchement	FdR fœtal
Age maternel >35 ans (28) (29) (30) (31)	Rupture prématurée des membranes (32) (31) (30) (33) (34) (35)	Lacération cervicale (36) (30) (31)	Détresse fœtale (32) (31) (30) (33) (6)
Ethnie (32) (37)	Placenta prævia (28) (36) (30) (31)	Déclenchement du travail (29) (32) (31) (30) (33) (34) (35) (38) (39) (28)	Grossesse multiple (33) (38) (31) (28)
Diabète (32) (31) (30) (33)	Placenta accréta (40)	Extraction instrumentale (32) (31) (30) (33)	Hydramnios (41) (30) (31)
Multiparité (42)	Décollement placentaire (36) (31)	Césarienne (32) (31) (30) (33) (34) (35) (38) (36)	Fœtus de sexe masculin (39)
	Pré éclampsie (32) (31) (30) (33) (35)		Macrosomie (41)
	Eclampsie (32) (31) (30) (33)		Mort fœtale intra-utérine (40)
	Amniocentèse (42)		

Tableau 2 : Facteurs de risque (FdR) d'embolie amniotique

IV. Diagnostic clinique

Aucune définition claire et consensuelle au sein de la communauté scientifique n'a, pour le moment, été publiée dans la littérature en ce qui concerne les critères cliniques de l'embolie amniotique.

Classiquement, elle se présente en deux phases :

La phase précoce comprenant des manifestations cardio-respiratoires avec un tableau de choc, une détresse respiratoire aiguë et une désaturation.

La deuxième phase, plus tardive, voit apparaître un syndrome hémorragique associé à une CIVD.

On retrouve de nombreuses définitions selon les pays.

Les critères, publiés par United Kingdom Obstetric Surveillance System en 2011, sont régulièrement repris dans le cadre de publications européennes.(43)

En 2016, l'équipe de Clark a publié de nouveaux critères dans le but d'homogénéiser les publications et les populations étudiées.(3) Cependant, ces critères restent controversés du fait d'une spécificité trop importante.(44) L'équipe de Stafford a repris une cohorte de 115 patientes suspectes d'embolie amniotique. Elle retrouve, dans 14 cas, un désaccord de diagnostic entre l'avis d'experts et les critères de Clark. Ces 14 cas avaient une présentation atypique. Les auteurs concluent à une spécificité de 100% (94.1%-100%), une sensibilité de 79.4% (67.9-88.3%), une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 81.3% (73.7-87.4%) pour les critères publiés par Clark. Il semblerait, qu'en se basant sur les critères publiés par Clark, une partie des présentations atypiques d'embolies amniotiques soit exclue.

Le tableau 3 reprend certaines de ces définitions.

	Critères Clark 2016(3)	Royaume Uni (UKOSS)(38)	Australie(34)	Japon(45)	USA(15)
Clinique	Tous les critères	Collapsus CV + un autre symptôme	1 critère ou +	1 critère ou +	Tous les critères
Hémodynamique	ACR Hypotension artérielle (PAs<90mmHg)	ACR Trouble du rythme Hypotension artérielle	ACR Hypotension artérielle	ACR	ACR Hypotension artérielle
CIVD	Score ISTH modifié ≥3 (Tableau 5)	CIVD Hémorragie sévère	CIVD	Hémorragie>1500 mL dans les 2h après l'accouchement CIVD	Hémorragie sévère CIVD Fibrinolyse aigue
Respiratoire	DRA SpO2<90%	DRA Hypoxie	DRA Hypoxie	DRA	Dyspnée Cyanose Arrêt respiratoire
Neurologique	/	Symptômes « prémonitoires » : anxiété, agitation, somnolence, paresthésie Convulsions	Coma Convulsions	/	/
Délais	Pendant le travail <30mn après la délivrance	Pendant le travail <30mn après la délivrance	/	Pendant la grossesse <12h après la délivrance	Pendant le travail/césarienne/ accouchement <30min après la délivrance
Autres	Absence de fièvre (T°C ≤ 38°C)	Absence d'autre cause Souffrance fœtale Exclusion des tableaux hémorragiques initiaux	Absence d'autre cause	Absence d'autre cause	Absence d'autre cause

Tableau 3 : Critères cliniques pour le diagnostic d'embolie amniotique selon les pays.

ACR : Arrêt cardio-respiratoire, CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée, DRA : détresse respiratoire aiguë, ISTH : International society on thrombosis and haemostasis, T°C : température.

V. Diagnostic para clinique

Un certain nombre d'examens complémentaires peuvent être effectués dès les premiers symptômes pour permettre de préciser le diagnostic ainsi que d'ajuster les thérapeutiques.

A. Examens paracliniques non spécifiques

Un bilan de coagulation ainsi qu'une numération formule sanguine doivent être réalisés précocement et fréquemment afin d'adapter la prise en charge transfusionnelle et d'évaluer la gravité du syndrome hémorragique et l'apparition d'une CIVD.

La Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (ISTH) a publié un score de CIVD pour aider au diagnostic (tableau 4). Ce score est validé en dehors de toute pathologie connue de la coagulation. S'il est supérieur ou égal à 5, ceci marque l'apparition d'une CIVD (46) (47).

	0	1	2
Plaquettes (G/L)	>100	<100	<50
Allongement du TQ (secondes)	<3	3-6	>6
Elévation de marqueur de la fibrine (D-dimère, produit de dégradation du fibrinogène)	Absence d'augmentation	Faible augmentation	Forte augmentation
Fibrinogène (g/L)	>1	<1	/

Tableau 4 : score de CIVD publié par ISTH en 2001

Durant la grossesse, de manière physiologique, il existe une augmentation de tous les facteurs de la coagulation, à l'exception du facteur XI, une augmentation du fibrinogène ainsi qu'une thrombopénie(48).

De plus, la recherche de D-dimère chez la femme enceinte est peu informative du fait de sa positivité lors de la grossesse.

Au vu de ces variations, Clark propose un score modifié pour diagnostiquer une CIVD chez la femme enceinte (tableau 5). Ce score rentre dans sa définition de l'embolie amniotique et, est positif si le total est supérieur ou égal à 3.

	0	1	2
Plaquettes (G/L)	>100	<100	<50
Allongement du TQ ou augmentation de l'INR	<25%	25-50%	>50%
Fibrinogène (mg/dL)	>200	<200	/

Tableau 5 : Score ISTH modifié publié en 2016 par Clark et al.

B. Examens paracliniques spécifiques

De nombreux marqueurs de l'embolie amniotique ont été proposés et testés pour apporter une aide au diagnostic.

A l'heure actuelle, l'examen de référence reste la mise en évidence de cellules d'origine fœtale et amniotique dans les tissus pulmonaires maternels au cours de l'autopsie.

a. Recherche de cellules fœtales à l'autopsie

L'autopsie est le seul examen reconnu pour le diagnostic de l'embolie amniotique. Il consiste en la recherche dans la circulation artérielle pulmonaire de petit calibre et alvéolaire de :

- cellules squameuses de l'épithélium du fœtus
- lanugo (augmente avec l'âge gestationnel)
- éléments lipidiques, vernix caseosa
- mucine (produite par la muqueuse intestinale fœtale et constituante du méconium)
- pigments biliaires dérivés du méconium

Ces composants du liquide amniotique peuvent être identifiés par des colorations par hématoxyline et éosine sur des coupes pulmonaires (Figure 5).

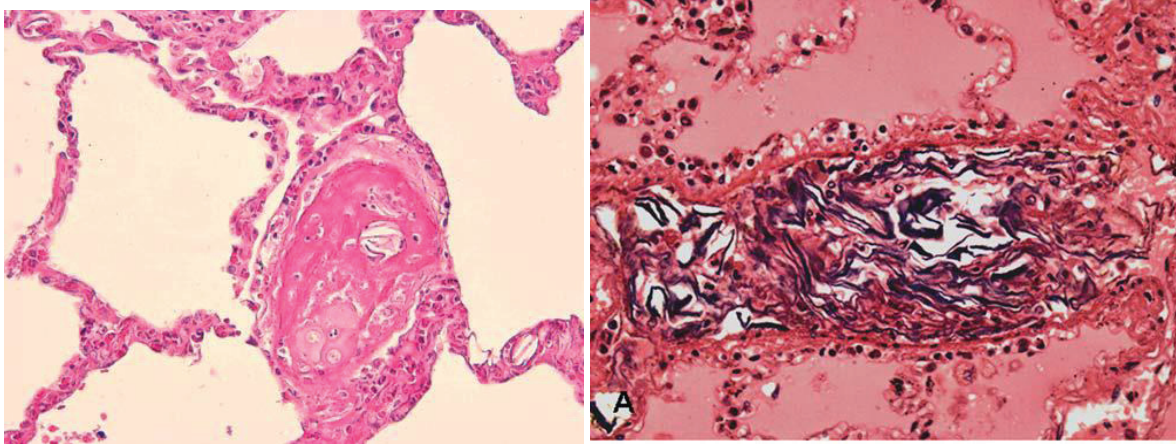


Figure 5 : Embole de cellules squameuses dans une artère pulmonaire (200x, H&E).(49)
Cellules squameuses fœtales, lanugo et vernix , dans le système vasculaire pulmonaire (H&E, 200x).(50)

Une recherche par immunohistochimie permet d'analyser de manière plus précise et plus fiable les microthrombi. La détection de cellules squameuses se fait grâce à la cytokératine AE1/AE3 (Figure 6).

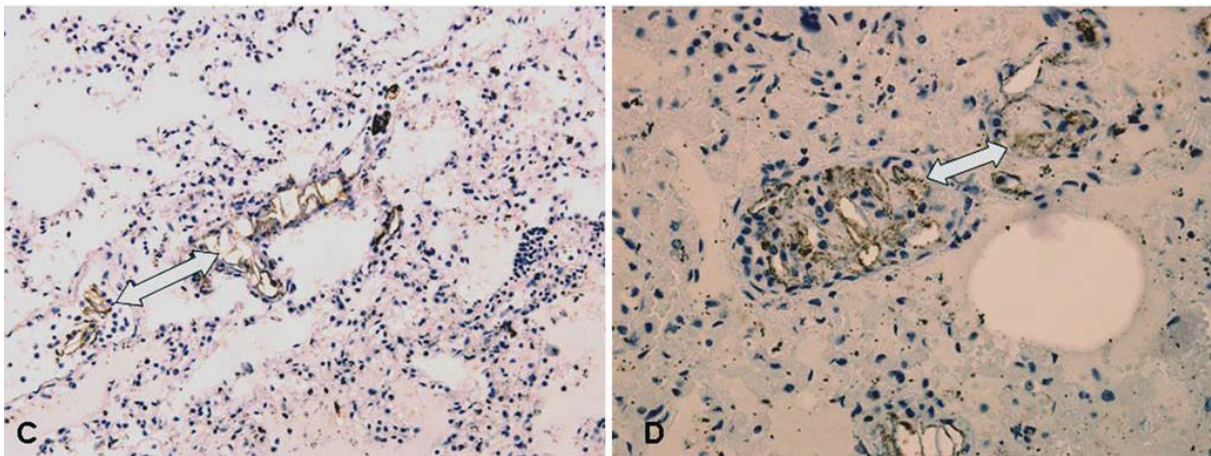


Figure 6 : Mise en évidence de cellules squameuses fœtales par la cytokératine AE1 / AE3 sur des coupes pulmonaires (flèches).(50)

D'après certaines études, il semblerait que la détection de ces composés du liquide amniotique puisse être possible au moins jusqu'à 36h après l'évènement.(49)

b. Recherche de cellules fœtales dans la pièce d'hystérectomie

La mise en évidence de débris fœtaux ou amniotiques dans les vaisseaux utérins à la suite d'une hystérectomie n'est pas spécifique de l'embolie amniotique. Ceci a été prouvé par l'équipe de Nakagami en 2015.(51) En effet, il a été retrouvé des débris fœtaux et/ou amniotiques dans les pièces d'hystérectomie pour des femmes ayant subi une hystérectomie d'hémostase pour une toute autre cause qu'une embolie amniotique.

c. Cytologies fœtales dans la circulation sanguine et dans le LBA maternel

La recherche de cellules fœtales dans la circulation sanguine maternelle n'est pas spécifique de l'embolie amniotique. Des études ont permis de montrer la présence de ces cellules dans la circulation artérielle pulmonaire maternelle en dehors de situation pathologique. Il semblerait qu'un passage soit possible physiologiquement au cours de la grossesse et que la quantité de cellules retrouvées ne soit pas un indicateur d'embolie amniotique, ni de gravité.(52)

Des cellules d'origine fœtale ont été retrouvées lors de lavage broncho-alvéolaire dans un contexte de détresse respiratoire aiguë en post-partum, faisant évoquer le diagnostic d'embolie amniotique. Les prélèvements effectués chez des patientes indemnes de cette pathologie ne retrouvaient pas de cellules à caractère épithéliale par coloration de Bleu de Nil.(53) Ceci est une piste intéressante pour le diagnostic d'embolie amniotique, cependant aucune étude n'a été effectuée chez des femmes enceintes saines ou présentant d'autres pathologies du per partum.

d. Tryptase

Au cours de l'embolie amniotique, il existe une dégranulation mastocytaire responsable d'un taux sanguin élevé de médiateurs contenus dans ces cellules (tryptase, histamine, bradykinine, endothéline, acide arachidonique). La tryptase a été plus particulièrement étudiée du fait de la facilité technique à l'analyser.(54) (50) Il a été dosé des taux sanguins 7 à 10 fois plus élevés que la normale chez des patientes présentant une embolie amniotique. (55) Ces résultats ne sont pas retrouvés

systématiquement(19), il semble donc difficile de s'appuyer sur ce marqueur pour poser le diagnostic d'embolie amniotique.(16) (56)

De plus, ce dosage n'est pas pathognomonique de l'embolie amniotique et, est augmenté dans d'autres pathologies, telle que l'anaphylaxie.

e. Dérivés du méconium et du liquide amniotique

Le zinc coproporphyrine 1 (ZnCP-1) et le sialyl-Tn (STN) détectés via l'anticorps TKH2, sont des marqueurs retrouvés dans le méconium et le liquide amniotique. Ils sont utilisés au Japon comme test diagnostique de l'embolie amniotique. Kanayama a mis en évidence des taux plasmatiques élevés chez les patientes présentant une embolie amniotique, que le liquide amniotique soit contaminé ou non par le méconium.(57) (58) Cependant ces marqueurs sont augmentés en cas de liquide amniotique méconial sans embolie amniotique. La sensibilité du ZnCP-1 est de 46%, celle du STN de 26% et la spécificité est respectivement de 73% et 97%(29)

f. Inhibiteur de la C1 estérase

D'après les travaux de Tamura publié dans Critical Care Medecine(20), l'inhibiteur de la C1 estérase (C1INH) a un rôle pivot dans la physiopathologie de l'embolie amniotique. Il permet le contrôle de la C1 estérase mais aussi celui du système kallikréine et du facteur XII.

La diminution du taux de la C1INH aurait pour conséquence une vasodilatation, une hyperperméabilité capillaire, une hypotension, une CIVD...

Les taux de C1INH ont été comparés entre un groupe contrôle de femmes ayant accouché sans complication, un groupe de patientes ayant présenté une embolie amniotique d'après les critères japonais et un groupe de femmes ayant présenté une embolie amniotique fatale. Les résultats montrent des taux plus bas chez les patientes du groupe embolie amniotique que dans le groupe contrôle (62% vs 30%). De plus, les taux sont plus bas en cas d'embolie amniotique fatale qu'en cas d'embolie amniotique non fatale (32% vs 22%). Ce dosage pourrait être un marqueur pronostic intéressant.(20)

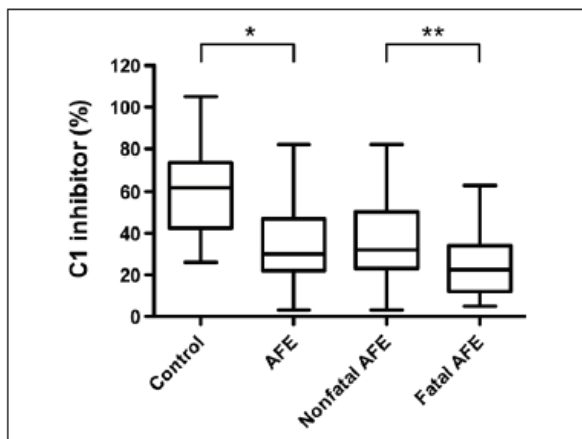


Figure 7 : taux d'activité de la C1INH dans le groupe contrôle, le groupe embolie amniotique (AFE), AFE non fatale, et AFE fatale. Les boîtes indiquent la médiane et les moustaches représentent les valeurs minimum et maximum. Différences significatives * $p < 0.0001$ et ** $p = 0.0121$.

Cependant, quelques points doivent encore être clarifiés, aucune valeur seuil n'a été proposée, d'autant que le taux de C1INH est diminué de manière physiologique au cours de la grossesse. Des difficultés techniques de conditionnement (échantillons conservés à -20°C , dégradation des échantillons dans le temps) et d'analyses (aucune méthode de référence, peu de laboratoires en capacité de réaliser cette mesure) sont aussi à prendre en compte.(59)

Ce marqueur semble prometteur en ce qui concerne le pronostic de l'embolie amniotique ; toutefois, il est pour le moment difficile à réaliser en pratique courante.

g. Insulin Growth Factor Binding Protein de type 1

L'IGFBP 1 est produite en très grande quantité par la décidue maternelle, elle modulerait l'implantation de l'œuf dans l'endomètre. Sa production est croissante au cours de la grossesse (Figure 8).(60) L'IGFBP1 est 500 à 1000 fois plus concentrée dans le liquide amniotique que dans le

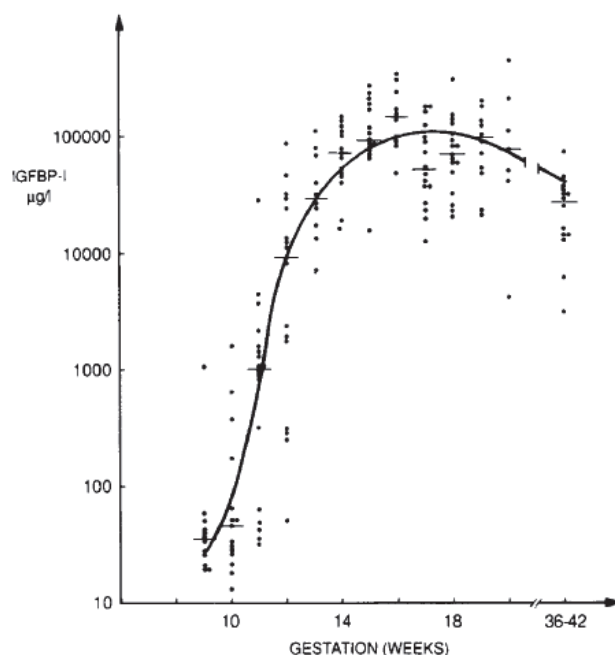


Figure 8 : Evolution de l'IGFBP1 au cours d'une grossesse non pathologique

sang à l'état physiologique au terme de la grossesse.(61)

Elle est recherchée en pratique courante lors d'une suspicion de rupture prématurée des membranes grâce à une bandelette de détection. Dans l'étude publiée par Legrand en 2012 dans Critical Care Medecine(4), le taux d'IGFBP1 plasmatique était beaucoup plus important dans les cas d'embolie amniotique (234 µg/L) que dans les autres groupes. Le diagnostic d'embolie amniotique était basé sur la clinique selon les critères UKOSS (Figure 9 (4)).

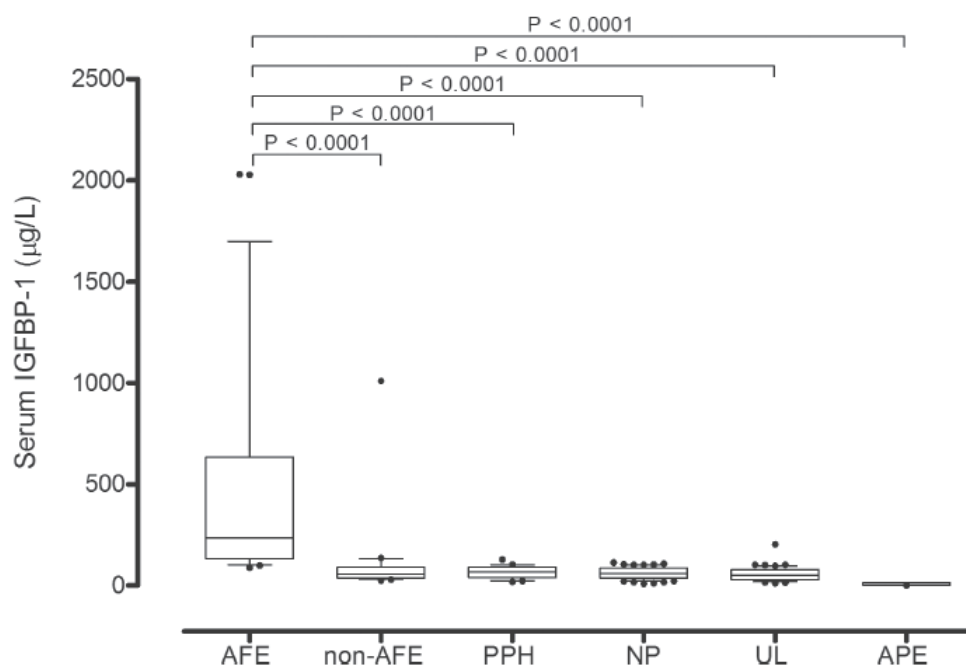


Figure 9 : taux d'IGFBP1 pour le groupe embolie amniotique (AFE), le groupe non-AFE, le groupe hémorragie du post partum (PPH), le groupe grossesse normale (NP), le groupe travail sans complication (UL), le groupe embolie pulmonaire (APE). Résultats exprimés en médiane, interquartile (boîtes), 10^{ème} et 90^{ème} percentiles (moustaches).

En ce qui concerne les autres groupes, l'IGFBP1 avait été dosée chez des patientes présentant une symptomatologie proche de l'embolie amniotique mais dont une autre cause avait été identifiée (56µg/L), ainsi que dans des cas d'hémorragie du post partum (65µg/L) ou des accouchements sans complication (49µg/L). Les dosages ont aussi été effectués au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse (54 et 66µg/L).

Les prélèvements sanguins étaient effectués dans les 6h après les premiers symptômes, conservés à -20°C puis analysés par une méthode immuno-enzymatique.

Insulin-Like Growth Factor- Binding Proteins-1 level	Sensitivity (%)	95% Confidence Interval	Specificity (%)	95% Confidence Interval
>87.5 µg/L	100.0	(86.3–100.0)	86.8	(78.1–93.0)
>104.5 µg/L	92.0	(74.0–99.0)	97.8	(92.3–99.7)
>130.5 µg/L	80.0	(59.3–93.2)	98.9	(94.0–99.9)
>216.0 µg/L	56.0	(34.9–75.6)	100.0	(96.0–100.0)

Tableau 6 : sensibilité et spécificité des taux de l'IGFBP1 pour le diagnostic d'embolie amniotique à différentes valeurs.

Le seuil de 104.5µg/L a été retenu par les auteurs comme seuil de positivité pour l'embolie amniotique (tableau 6)(4).

L'équipe de Van Corterbosch s'est, elle aussi, intéressée à l'IGFBP 1 comme test diagnostic de l'embolie amniotique. Des tests qualitatifs par bandelette (Actim PROM) avec un seuil de positivité à 25µg/L et des tests quantitatifs par méthode immunoradiométrique ont pu être réalisés sur leur cohorte.

Le dosage qualitatif de l'IGFBP1 était négatif pour le groupe contrôle (césarienne programmée). Un taux de 97µg/L avant la césarienne et de 61µg/L après, était mesuré par la méthode quantitative.

Il est retrouvé, chez les patientes ayant présenté une embolie amniotique, des taux beaucoup plus élevés que chez les autres patientes ayant eu une complication per ou post partum (tableau 7)(62).

Patient	Terme (SA+j)	Clinique	Evolution	Issue	t	IGFBP1 (µg/L)	Biologie	Conclusion
P1	41	HPP	Insuffisance respiratoire, cardiaque, rénale	Vivante	T+1	+/- (210)	CIVD Squames amniotiques sur pièce d'hystérectomie	EA probable
P2	41	Malaise	HPP	Décès	T-1 T0	-(55) +(292)	LBA ininterprétable	EA probable
P3	40	Hypotension	Collapsus	Vivante	T-1 T+1	-32 ++(996)	CIVD LBA ininterprétable	EA ou myocardite du péri partum
P4	37+6	CIVD cytolyse hépatique IRA	Hémorragie Trouble neurologique	Vivante	T-1 T+1	+(696) +(839)	Stéatose sur biopsie hépatique	EA ou stéatose hépatique aigue gravidique avec hémorragie
P5	39	DRA	Collapsus	Décès	T0 T+1	+(124) -(130)		Choc anaphylactique probable
P6	39	Malaise	Collapsus	Décès	T0 T+1	+(171) ++(288)		EA probable
P7	38	HPP	Hypotension	Vivante	T+1	-(135)		HPP probable avec bas débit cérébral

Tableau 7 : Groupe embolie amniotique : la détection de l'IGFBP1 a été réalisée chez 7 patientes suspectées d'embolie amniotique et pour lesquelles une analyse d'au moins un prélèvement sérique avait été réalisée.(62)

CIVD : coagulopathie intravasculaire disséminée, LBA lavage broncho-alvéolaire, IRA : insuffisance rénale aigue, EA : embolie amniotique, HPP : hémorragie du post partum, ++ rapidement et fortement détectable, + détectable, +/- douteux, - indétectable, t-1 prélèvement avant l'évènement, t0 au moment de l'évènement, t+1 après l'évènement.

h. Autres

Aucun marqueur « idéal » n'a, pour le moment, été trouvé et bon nombre sont encore à l'étude. Le tableau 8 résume les caractéristiques d'autres marqueurs à l'étude (Tableau 8).

Marqueurs	Caractéristiques	Ratio liquide amniotique : sang maternel
Activine A	Augmente au cours de la grossesse	5 :1
BNP (Brain Natriuretic Peptide)	Non spécifique, augmente avec pathologie respiratoire	50 :1
CA 125	Peu d'études	100 :1
CEA (Carcinoembryonic antigene)	Peu d'études	200 :1
CgA (Chromogranine A)	Varie avec l'âge gestationnel, non spécifique	2.5 :1
Endothéline	Elevée dans les études animales après injection de LA méconial	
Cytokines IL 6 IL8 sTNFp55 (Tumor Necrosis Factor alpha soluble recepteur p55)	Non spécifique	
P1NP (Procollagène type 1 N propeptide)		450 :1
Pro-EPIL (Pro early placenta insuline like peptide)	Augmenté en cas de pathologie	10:1
POMC (Pro opiomelanocortin)		10 :1
PSA (Prostate specific antigen)	Augmente entre 11 et 21 SA. Diminution à l'accouchement Variation importante en cours de grossesse	
SCC (Squamous cell carcinoma antigen)	Dérivé de l'épiderme fœtal	410 :1
TPS (Tissue polypeptide-specific antigen)	Peu d'études	10 à 20:1
Ck 13 Ck10/Ck13	Exprimé par les cellules squameuses	

Tableau 8 : Marqueurs potentiels pour l'embolie amniotique (63)

VI. Prise en charge

A. Réanimatoire

La prise en charge de l'embolie amniotique doit être précoce du fait de l'installation brutale du tableau clinique et de son évolution rapidement péjorative en l'absence de manœuvre de réanimation adaptée. Elle est essentiellement symptomatique car, à l'heure actuelle, aucun traitement spécifique n'a montré d'efficacité.

La patiente devra être admise dans un service de soins intensifs pour permettre la mise en place d'un monitoring et de thérapeutiques adaptées.

Dès l'apparition des premiers symptômes, une surveillance par ECG, pression artérielle non invasive, et saturométrie est installée. Des abords veineux de bon calibre doivent être obtenus rapidement.

a. Hémodynamique

La prise en charge du collapsus cardio vasculaire doit être agressive. Un accès vasculaire adapté à la situation telle qu'une voie veineuse centrale sera installée dans les plus brefs délais, pour permettre un remplissage massif par des cristalloïdes ainsi que l'administration d'amines vasopressives si cela est nécessaire. L'inefficacité d'un remplissage vasculaire doit faire évoquer une défaillance cardiaque et la mise en place d'inotropes positifs. Comme l'a montré Moore en 2005 (figure 10)(9), le choc peut être multifactoriel : dans un premier temps, une part obstructive entraîne une défaillance cardiaque droite, puis une composante distributive peut intervenir(9). Il est donc essentiel de disposer d'un monitoring hémodynamique pour ajuster au mieux les traitements. Une pression artérielle invasive couplée à une échographie transthoracique et/ou un monitoring invasif seront nécessaires pour interpréter cette défaillance.

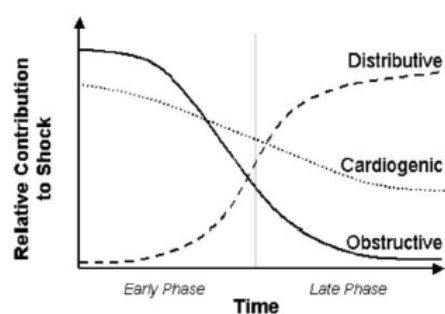


Figure 10 : Postulat des différentes contributions au choc dans l'embolie amniotique

En cas d'arrêt cardiaque, la réanimation cardio-pulmonaire doit être débutée sans tarder. La déviation manuelle de l'utérus sur la gauche permet une décompression de la veine cave inférieure et une amélioration du retour veineux. L'extraction fœtale doit être effectuée dans les 4 minutes.(64)

De nouvelles techniques sont à notre disposition en cas de défaillance cardiaque, telle que l'ECMO(65) (66) (67) (68), la circulation extracorporelle(69), l'assistance ventriculaire(70) ou le ballon de contre-pulsion intra-aortique.(71)

Des cas cliniques ont été publiés de patientes ayant présenté une défaillance cardio-respiratoire et ayant bénéficié d'une prise en charge par ECMO. Les résultats sont prometteurs mais les preuves scientifiques restent faibles. La CIVD ne semble pas être une contre-indication même si des complications hémorragiques ont été rapportées, liées d'une part à la CIVD et d'autre part à la nécessité d'administrer une héparinothérapie.

Il semble licite de préconiser une anticoagulation minimale efficace avec un monitoring régulier de l'anticoagulation. Certains auteurs proposent une héparinothérapie par héparine non fractionnée au pousse seringue électrique avec un objectif de TCA entre 120-140s.(67)

b. Respiratoire

L'hypoxémie peut être multifactorielle (Figure 11).(9) Une oxygénothérapie doit être administrée précocement. Dans bon nombre de cas, une ventilation invasive est nécessaire. En cas d'hypoxémie réfractaire, une ventilation protectrice ainsi que l'utilisation de monoxyde d'azote ont été décrites pour des cas d'HTAP ou de SDRA.(72) L'évolution de la fonction respiratoire sera monitorée par une saturométrie ainsi que par des gaz du sang réguliers.

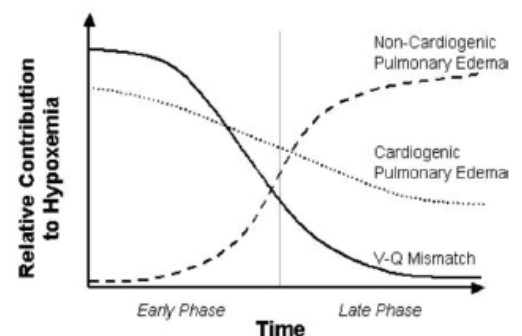


Figure 11 : Postulat des différentes contributions à l'hypoxie dans l'embolie amniotique

c. Coagulopathie

Il est fréquent, en cas d'embolie amniotique, d'être confronté à une coagulation intra vasculaire disséminée sévère nécessitant une correction rapide des facteurs de la coagulation par transfusion de plasma frais congelé, de concentrés plaquettaires et/ou de fibrinogène, ainsi qu'une compensation des pertes sanguines par transfusions de concentrés en globules rouges.

Initialement, le ratio transfusionnel est de 1 pour 1 pour 1 (CGR : CPA : PFC)(45), puis la transfusion sera guidée sur les données du bilan de coagulation.

De nombreux cas cliniques ont montré une précocité du diagnostic, une adaptation thérapeutique rapide ainsi qu'une épargne transfusionnelle grâce à de la thromboélastométrie.(73) (74) (75) (76)

L'acide tranexamique est couramment utilisé dans la prise en charge des hémorragies du post partum. Dans l'étude WOMAN publié en 2017, il a été mis en évidence une diminution des pertes sanguines et de la mortalité liée aux hémorragies du post partum, sans augmentation des événements thromboemboliques. Celui-ci doit être administré à la dose de 1g dans les 3 heures suivant le début de l'hémorragie.(77)

Il a montré son efficacité dans la prise en charge des traumatisés sévères ainsi que dans la chirurgie cardiaque et hépatique.

En ce qui concerne l'embolie amniotique, aucune étude ne s'est intéressée à la question ; mais il semblerait que le rapport bénéfice-risque soit en faveur de l'utilisation de l'acide tranexamique au cours d'une embolie amniotique avec un tableau d'hémorragie.(78)

Des cas cliniques d'hémorragie du post partum utilisant le facteur VII activé montrent un arrêt des saignements après cette thérapeutique.

Dans la littérature, il est retrouvé une diminution des saignements chez des patientes présentant une hémorragie du post partum sans augmentation de la mortalité, mais quelques cas de complication thrombo-emboliques ont été rapportés.(79) (80) (81) (82)

Cependant, une revue systématique des cas cliniques concernant l'utilisation du facteur VII activé au cours d'une hémorragie chez des patientes présentant une embolie amniotique, a mis en évidence une augmentation de la mortalité chez ces patientes ainsi que des cas de thromboses (tableau 9). Les auteurs suggèrent une utilisation du facteur VII activé uniquement en cas d'hémorragie non contrôlée

malgré une compensation en PFC, MCP, fibrinogène optimale.(83) La dose de 90µg/kg est fréquemment employée.

Exposure	Full Recovery	Permanent Disability	Death
rVIIa cases (n = 16) n (%)	2 (12.5)	6 (37.5)	8 (50.0)
Cohorts who did not receive rVIIa (n = 28) n (%)	17 (60.7)	4 (14.3)	7 (25.0)

Tableau 9 : Cas ayant reçu du FVIIa comparés à la cohorte n'ayant pas reçu de FVIIa. Risque relatif d'évènement négatif (handicap permanent ou décès) pour les cas ayant reçu du FVIIa comparés à ceux n'en ayant pas reçu. RR 2.2 IC 95% 1.4-3.7

L'utilisation d'inhibiteurs synthétiques de la C1 estérase (C1INH) pourrait être le premier traitement spécifique de l'embolie amniotique.

La C1INH inhibe, à la fois, la C1 estérase, le facteur XII et l'activation du complément, des faibles niveaux de C1INH peuvent jouer un rôle dans le développement de l'embolie amniotique. Kanayama et Tamura ont constaté que les femmes atteintes d'embolie amniotique avaient une diminution des taux sériques de C1INH, et que celles-ci répondaient au traitement par plasmas frais congelés contenant de la C1INH.(45)

B. Obstétricale

La prise en charge obstétricale et l'extraction fœtale sont une urgence absolue devant toute suspicion d'embolie amniotique, permettant ainsi une amélioration de la survie fœtale et une optimisation de la prise en charge maternelle. (6) (84)

Un pédiatre doit être présent sur place pour réaliser le plus rapidement possible des manœuvres de réanimation sur le nouveau-né, si nécessaire.

Le type d'extraction dépendra de l'avancée du travail au moment de l'évènement. Une extraction instrumentale ou une césarienne peuvent être réalisées.

En cas d'apparition d'un syndrome hémorragique, les mesures habituelles pour toute hémorragie du post partum seront débutées le plus rapidement possible, c'est-à-dire : une délivrance dirigée, une révision utérine, la vérification de l'intégrité de la filière génitale par un examen sous valve en cas d'accouchement voie basse et une hémostase rigoureuse associée à un drainage en cas de césarienne.

L'embolie amniotique ne présente pas une contre-indication à l'utilisation de sulprostone si nécessaire.

En cas d'absence d'amélioration du tableau hémorragique malgré une prise en charge initiale optimale, il doit être envisagé des techniques plus invasives, telles que : la ligature utérine totale, la ligature artérielle (triple ligature artérielle de Tsurunikov, ligature bilatérale des artères utérines, ligature bilatérale des artères hypogastriques), la plicature utérine de B Lynch, le capitonnage utérin de Cho, l'hystérectomie d'hémostase.

En l'absence de contre-indication, d'instabilité hémodynamique, une embolisation peut être envisagée.

Deuxième partie : Etude rétrospective

I. Matériels et méthodes

A. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique, au sein des Hospices Civils de Lyon. Les dossiers des patientes suspectées d'embolie amniotique ont été analysés sur la période de janvier 2007 à décembre 2017.

B. Considérations réglementaires

Nous avons recueilli et colligé les données des dossiers médicaux informatisés des femmes suspectées d'embolie amniotique, incluant le dossier anesthésique, obstétrical, le compte-rendu d'hospitalisation et les résultats biologiques.

Cette étude mono centrique, non-interventionnelle, rétrospective et n'impliquant pas la personne humaine a fait l'objet d'une déclaration simplifiée de conformité auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Information et des Libertés). Une lettre d'information et de non-opposition a été envoyée aux patientes.

Cette étude n'est supportée par aucun financement extérieur.

C. Population étudiée

Une base de données est enregistrée au centre de biologie fœto-maternel de l'hôpital Femmes-Mères-Enfants (HFME). Cette base comprend l'ensemble des patientes suspectées d'embolie amniotique pour lesquelles des prélèvements biologiques (prélèvements sanguins et/ou lavage broncho-alvéolaire) ont été adressés.

Tous les dossiers de suspicions d'embolie amniotique, dont des prélèvements ont été adressés au centre de biologie entre 2007 et 2017, ont été récupérés informatiquement (via le logiciel EASILY®, DIANE®), puis analysés.

D. Données étudiées

Les données épidémiologiques de cette cohorte ont été recueillies dans un tableau Excel® ainsi que les événements obstétricaux au cours de la grossesse et de l'accouchement. Les facteurs de risques d'embolie amniotique identifiés dans la littérature ont été recherchés. Les prises en charge obstétricales et anesthésiques ont été analysées.

a. Cliniques

Les critères proposés par UKOSS ont été extraits des dossiers pour répartir les patientes en deux groupes : celles à faible probabilité d'avoir présenté une embolie amniotique, appelées ici UKOSS négatives (UKOSS-) et celles à forte probabilité si elles présentaient les critères, UKOSS positives (UKOSS+).

Critères UKOSS :

En l'absence de toute autre cause évidente :

Soit : Collapsus cardio-vasculaire maternel associé à, au moins, un des symptômes suivants :

- Détresse fœtale
- Trouble du rythme cardiaque
- Arrêt cardio-respiratoire
- Coagulopathie

- Hypotension
- Hémorragie maternelle (sauf les tableaux hémorragiques sans coagulopathie précoce ou instabilité hémodynamique)
- Symptômes prémonitoires (agitation, engourdissement, sensation de mort imminente, fourmillements...)
- Convulsions
- Dyspnée, détresse respiratoire aiguë

Ou : Diagnostic posé en post mortem après identification de cellules d'origine fœtale dans les poumons maternels.

Critères CLARK 2016 :

L'ensemble des critères suivants doit être réuni pour satisfaire les critères CLARK :

- Arrêt cardio respiratoire ou hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 90mmHg) ET une symptomatologie respiratoire (dyspnée, cyanose ou SpO₂<90%).
- Documentation d'une coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) secondaire à l'apparition des signes initiaux selon le score ISTH modifié. La coagulopathie devant être diagnostiquée avant une hémorragie importante ou une hémodilution ou un choc pouvant expliquer une consommation de facteurs de la coagulation.
- Tableau clinique dans les 30 minutes suivant la délivrance placentaire.
- Absence de fièvre (T ≤ 38.0° C) durant le travail.

Dans notre étude, les définitions suivantes ont été utilisées :

- La défaillance hémodynamique était définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90mmHg. La mise sous amines vasopressives telles que la noradrénaline, la dobutamine ou l'adrénaline était aussi considérée comme signe de défaillance hémodynamique.
- La présence d'une dyspnée, d'une cyanose ou d'une désaturation (spO₂<90%) définissait la défaillance respiratoire.
- Le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée était défini via les critères ISTH modifiés décrits dans le tableau 5.

- La présence de symptômes dit « prémonitoires », comme décrit par UKOSS (anxiété, agitation, somnolence, paresthésie) ou la constatation d'une altération de la vigilance ou de crise convulsive marquaient la défaillance neurologique.

- L'hémorragie était définie par des pertes sanguines supérieures à 500mL.

Les critères étaient validés si la patiente présentait une défaillance hémodynamique associée à un autre signe cité ci-dessus, ou un arrêt cardio-respiratoire d'emblée.

Les patientes répondant aux critères définis par UKOSS sont nommées UKOSS positives ou UKOSS+, les patientes ne présentant pas ces critères sont nommées UKOSS négatives ou UKOSS -, dans ce travail.

b. Paracliniques

Les prélèvements biologiques effectués par les praticiens en cas de suspicion d'embolie amniotique étaient transmis et analysés au centre de biologie fœto-maternelle des Hospices Civils de Lyon.

Ces analyses pouvaient comprendre une cytologie sanguine, une cytologie du liquide broncho-alvéolaire maternel, ainsi qu'un dosage de l'IGFBP1 plasmatique et dans le LBA.

Les prélèvements cytologiques sanguins et dans le LBA étaient préparés par une coloration Bleu de Nil à température ambiante et après chauffage. Cette coloration permet de colorer en bleu les squames épithéliales et en orange les vésicules lipidiques. La présence de macrophages avec des inclusions lipidiques ou des cellules épithéliales à caractère amniotique sur les lames de LBA ou de sang signalait la positivité de l'examen biologique (Figure 12).

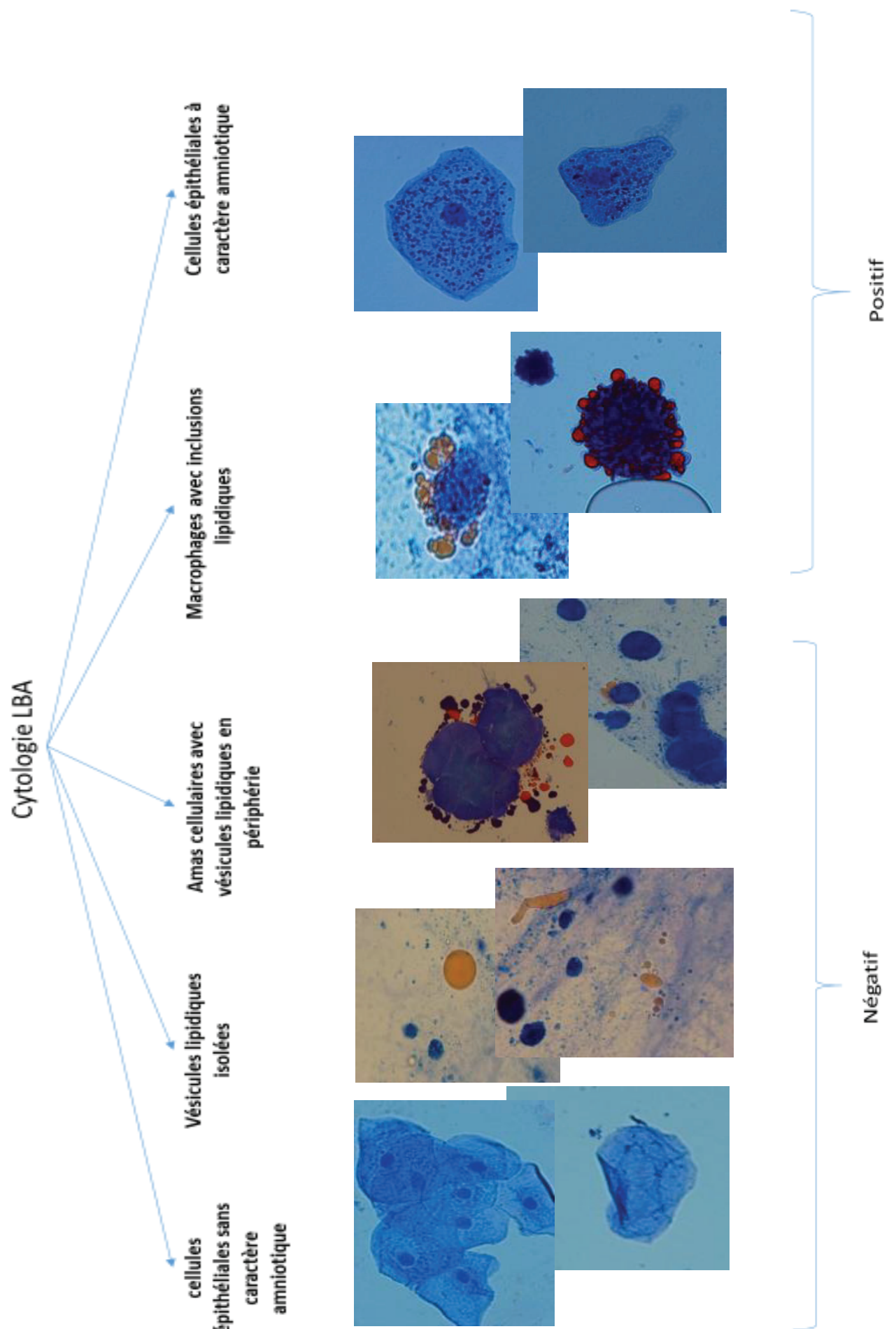


Figure 12 : Classification des cytologies sur le LBA

En ce qui concerne la détection de l'IGFBP1, elle est effectuée grâce à un test qualitatif par bandelette PROM test®. La manipulation consiste à imbiber un écouvillon dans le sérum maternel, puis à l'insérer dans une solution d'extraction fournie par le fabricant. La bandelette réactionnelle est, à son tour, mise dans le tampon d'élution. Ce test permet la lecture rapide du résultat (5 minutes) par détection colorimétrique grâce à une technique d'immunochromatographie. Le seuil de détection est de 25µg/L (Figure 13).

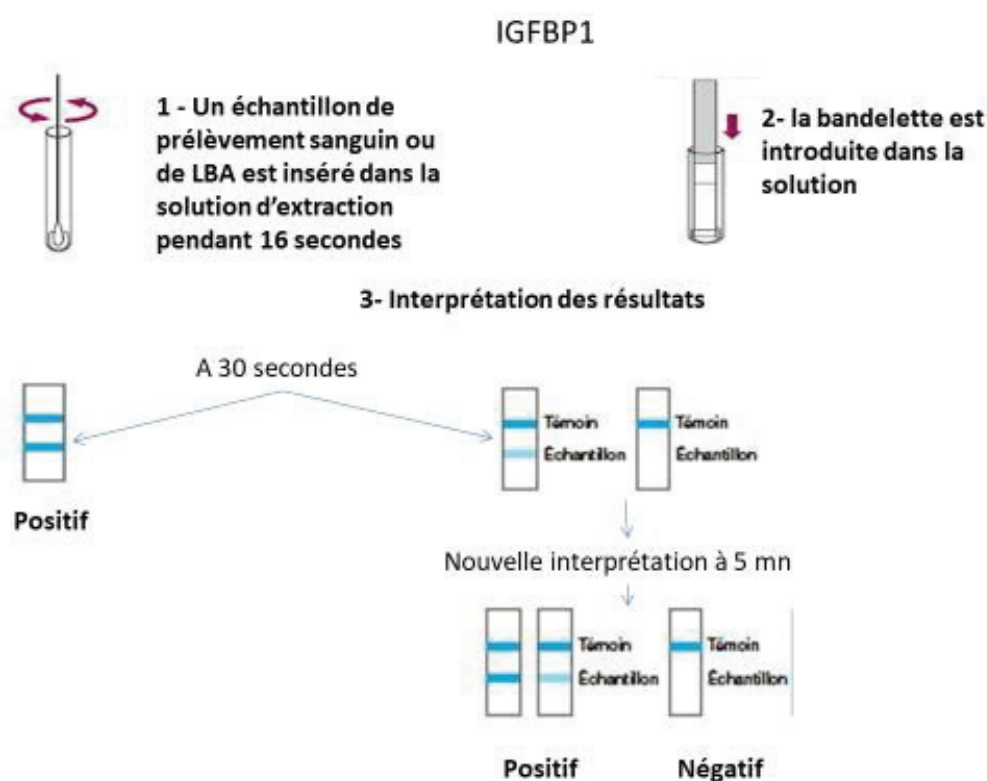


Figure 13 : Etapes de prélèvements et d'interprétation de l'IGFBP1

Dans l'étude publiée par Van Cortenbosch, un dosage plasmatique quantitatif ainsi qu'un dosage quantitatif par bandelette ont été réalisés chez des patientes suspectées d'embolie amniotique. Il a été montré que la concentration sérique d'IGFBP1 était divisée en moyenne d'un facteur de 13 +/- 6 dans le tampon d'extraction. Un calcul des sensibilités et spécificités de la bandelette, pour la détection de l'IGFBP1 à différents seuils, a été effectué. La courbe ROC est présentée dans la figure 14.

- pour détecter un taux d'IGFBP1 plasmatique supérieure à 100microgrammes/L, la bandelette a une sensibilité de 62% et une spécifié de 100%.

- pour détecter un taux d'IGFBP1 supérieur à 135microgrammes/L, la bandelette a une sensibilité de 87,5% et une spécificité de 94%.

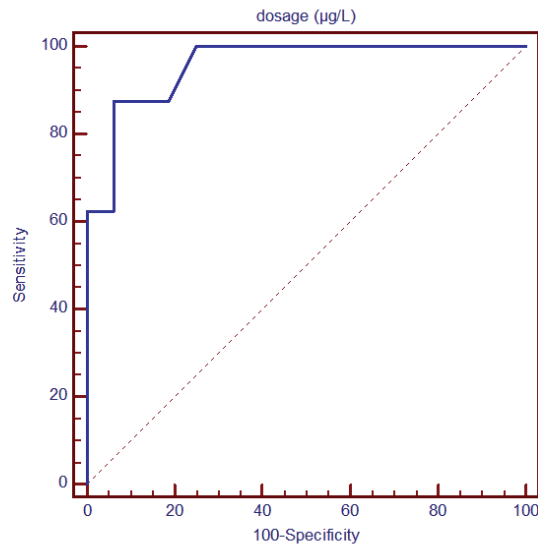


Figure 14 : Courbe ROC de la bandelette selon les seuils d'IGFBP1 mesurés par méthode quantitative d'après l'étude de Van Cortenbosch

E. Critères de jugement principal et secondaires

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la concordance entre les critères cliniques définis par l'UKOSS et les paramètres biologiques effectués au centre de biologie fœto-maternel des Hospices Civils de Lyon (Cytologie dans le sang et le LBA, dosage de l'IGFBP1 dans le sang et le LBA).

De plus, nous analyserons les aspects épidémiologiques, les facteurs de risque et la prise en charge des patientes de cette cohorte.

F. Analyses statistiques

Les résultats ont été intégrés dans Microsoft Excel® pour Office 365 MSO.

Le logiciel Medcalc® a permis d'analyser les données. Les variables qualitatives ont été exprimées en N (%). Les valeurs quantitatives ont été exprimées en médiane [espace interquartile]. Les facteurs de risque d'embolie amniotique ont été analysés par le calcul des Odds Ratios avec leurs intervalles de confiance à 95%. Le seuil de significativité est fixé par $p < 0.05$.

Un test de concordance de kappa de Cohen a été effectué pour évaluer la concordance entre les données cliniques et biologiques ; selon Landis et Koch, les valeurs négatives sont interprétées comme une absence de concordance et les valeurs proches de 1 signent une concordance quasi parfaite. (85)

II. Résultats

A. Population étudiée

Durant ces dix années, 136 patientes suspectées d'avoir présenté une embolie amniotique au sein des HCL ont bénéficié de prélèvements biologiques, 32 dossiers ont été exclus par manque de données. Sur les 104 dossiers analysés, 39 présentaient les critères UKOSS et 8 présentaient l'ensemble des critères CLARK (Figure 15).

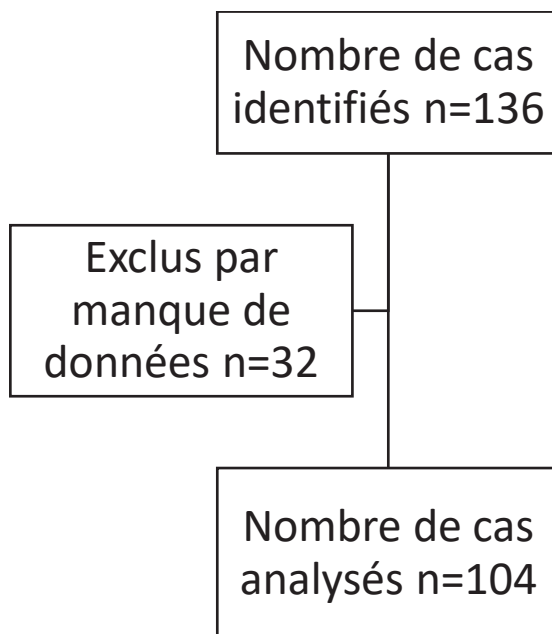


Figure 15 : Flowchart des patientes incluses dans l'étude

B. Données démographiques

a. Caractéristiques des patientes

Les caractéristiques des patientes concernant leurs âges, leurs indices de masse corporelle, leurs antécédents, sont résumées dans le tableau 10.

CARACTERISTIQUES MATERNELLES	Total N=104 (%)
Age médian*	31.7 [26-36]
Age >35 ans	30 (28.8%)
ASA 1	92 (88.4)
Allergie, terrain atopique	31 (29.8%)
ATCD trouble de l'hémostase	2 (1.9%)
Utérus cicatriciel	16 (15.4%)
ATCD d'HPP	6 (5.8%)
IMC médian°	25 [23-29]
IMC ≥ 30	23 (23.2%)
Nulliparité	56 (53.8%)
Multiparité	48 (46.2%)
1-3	42 (40.3%)
≥4	6 (5.8%)

Tableau 10 : Caractéristiques maternelles de l'ensemble de la population. ATCD : antécédents, HPP : hémorragie du post-partum. IMC : Indice de Masse Corporel. * Age médian [25^e -75^e percentile]. °IMC médian [25^e -75^e percentile].

Le tableau 11 regroupe les caractéristiques concernant le déroulement de la grossesse et de l'accouchement.

DEROULEMENT DE LA GROSSESSE/ACCOUCHEMENT	Total N=104 (%)
PMA	12 (11.5%)
Diabète gestationnel	6 (5.8%)
Prééclampsie	12 (11.5%)
Eclampsie	3 (2.9%)
Anomalie d'insertion placentaire	6 (5.8%)
Décollement placentaire	4 (3.8%)
Terme médian (SA)*	38 [32-39+5]
Déclenchement du travail	32 (32.3%)
Ocytocine au déclenchement ou pendant le travail	38 (38.3%)
Rupture artificielle des membranes	14 (15.2%)
Accouchement voie basse	34 (32.7%)
Extraction instrumentale	13 (12.5%)
Ventouse	7 (6.7%)
Forceps	6 (5.8%)
Césarienne	70 (67.3%)
Programmée	12 (11.5%)
En urgence	56 (53.8%)

Tableau 11 : Particularités du déroulement de la grossesse et de l'accouchement de l'ensemble des patientes. PMA : procréation médicalement assistée. SA : Semaine d'aménorrhée. * terme médian [25^e-75^e percentile]

Les particularités liées au fœtus sont reprises dans le tableau 12.

CARACTERISTIQUES FŒTALES	Total N=104 (%)
Grossesse multiple	22 (21.2%)
Siège	14 (13.4%)
Fœtus de sexe masculin	54 (60.7%)
Macrosome > 4000g	10 (11.8%)
Mort fœtale intra-utérine	6 (5.8%)
IMG	6 (5.8%)

Tableau 12 : Caractéristiques fœtales de l'ensemble des patientes. IMG : Interruption Médicale de Grossesse

b. Facteurs de risques d'embolie amniotique

L'âge supérieur à 35 ans, le déclenchement du travail ainsi que la rupture artificielle des membranes semblent être associé à un risque d'embolie amniotique (Tableau 13).

	UKOSS + N=39 (%)	UKOSS – N=65 (%)	OR IC à 95%	p
CARACTERISTIQUES MATERNELLES				
Age >35 ans	18 (46%)	12 (18.5%)	3.78 [1,3 à 3,4]	0.0033
Allergie, terrain atopique	11 (28.2%)	20 (30.8%)	0,88 [0,37 à 2,12]	0,78
Utérus cicatriciel	5 (12.8%)	11 (16.9%)	0,72 [0,23 à 2,26]	0,58
ATCD d'HPP	2 (5.1%)	4 (6.2%)	0,82 [0,14 à 4,72]	0,83
IMC ≥ 30	9 (25.7%)	14 (21.9%)	1.24 [0,47 à 3,24]	0,67
Données manquantes	4	1		
Nulliparité	20 (51.3%)	36 (55.4%)	0,85 [0,38 à 1,88]	0,69
Multiparité	19 (48.7%)	29 (44.6%)	1,18 [0,53 à 2,61]	0,68

	UKOSS+ N=39 (%)	UKOSS – N=65 (%)	OR IC à 95%	P
DEROULEMENT DE LA GROSSESSE/ACCOUCHEMENT				
PMA	3 (7.7%)	9 (13.8%)	0,52 [0,13 à 2,05]	0,35
Diabète gestationnel	4 (10.3%)	2 (3.1%)	3,6 [0,63 à 20,65]	0,15
Prééclampsie	4 (10.3%)	8 (12.3%)	0,81 [0,23 à 2,91]	0,75
Eclampsie	2 (5.1%)	1 (1.5%)	3,46 [0,30 à 39,47]	0,32
Anomalie d'insertion placentaire	3 (7.7%)	3 (4.6%)	1,27 [0,27 à 6,0]	0,76
Décollement placentaire	2 (5.1%)	2 (3.1%)	1,70 [0,23 à 12,6]	0,6
Déclenchement du travail	17 (45.9%)	15 (24.2%)	2,61 [1,1 à 6,2]	0,031
Ocytocine	2	3		
Données manquantes	17 (47.2%)	21 (35.6%)	1,61 [0,7 à 3,77]	0,26
Rupture artificielle des membranes	3	6		
Données manquantes	10 (28.6%)	4 (7%)	5,3 [1,5 à 18,6]	0,0091
Extraction instrumentale	4	8		
Ventouse	7 (17.9%)	5 (7.7%)	2,15 [0,67 à 6,95]	0,2
Forceps	5 (12.8%)	2 (3.1%)		
Césarienne	2 (5.1%)	3 (4.6%)		
Programmée	23 (59%)	45 (69.2%)	0,47 [0,2 à 1,1]	0,08
En urgence	4 (10.3%)	8 (12.3%)		
	19 (48.7%)	37 (56.9%)		

	UKOSS+ N=39 (%)	UKOSS – N=65 (%)	OR IC à 95%	P
CARACTERISTIQUES FŒTALES				
Grossesse multiple	5 (12.8%)	17 (27.4%)	0,42 [0,14 à 1,23]	0,11
Siège	5 (12.8%)	9 (13.8%)	0,92 [0,28 à 2,96]	0,88
Fœtus de sexe masculin	17 (54.8%)	37 (63.8%)	0,92 [0,38 à 2,21]	0,85
Données manquantes	8	7		
Macrosome > 4000g	4 (13.8%)	6 (10.5%)	1,42 [0,37 à 5,49]	0,61
Données manquantes	11	8		
Mort fœtale intra-utérine	3 (7.7%)	3 (4.6%)	1,72 [0,33 à 8,99]	0,52
IMG	4 (10.3%)	2 (3.1%)	3,6 [0,63 à 20,65]	0,15

Tableau 13 : Facteurs de risque d'embolie amniotique retrouvés dans la littérature, évalués sur notre cohorte. IC à 95% : Intervalle de confiance à 95%. ATCD : antécédents, HPP : Hémorragie du post partum, IMC : Indice de Masse Corporel, PMA : Procréation médicalement assistée. IMG : Interruption médicale de grossesse.

C. Données cliniques

Le tableau 14 reprend les différentes présentations cliniques sur l'ensemble des patientes suspectées d'embolie amniotique et celles ayant validé les critères UKOSS.

Une hémorragie était retrouvée chez 70 patientes suspectées d'avoir présenté une embolie amniotique soit 67%, et chez 30 patientes (77%) validant les critères UKOSS.

Dans cette cohorte, la médiane des pertes sanguines était de 1275mL (350mL-2460mL).

41 patientes (40%) ont développé une CIVD au cours de leur prise en charge ; 27 (69%) pour les patientes UKOSS positives.

Sur l'ensemble des patientes, 7 (7%) ont présenté un arrêt cardio-respiratoire. En ce qui concerne les patientes présentant les critères UKOSS, 6 (15%) avaient présenté un ACR, une patiente ne rentrait pas dans les critères du fait d'une cause explicable à l'ACR.

Sur les 104 patientes, 5 (5%) sont décédées à la suite d'une défaillance d'organes. 3 patientes (13%), parmi les 39 présentant les critères UKOSS, sont décédées.

Seulement deux autopsies ont pu être réalisées, dont une seule retrouvait des arguments en faveur d'une embolie amniotique.

Signes cliniques	Total N=104 (%)	UKOSS + N=39 (%)
Hémorragie>500mL Données manquantes	70 (67.3%) 6	30 (76.9%) 3
Défaillance hémodynamique	46 (44.2%)	39 (100%)
Défaillance respiratoire	40 (38.5%)	18 (46.2%)
CIVD Données manquantes	41 (39.8%) 1	27 (69.2%)
Défaillance neurologique	21 (20.2%)	14 (35.9%)
Manifestation clinique pendant le travail ou dans les 30 minutes suivant la délivrance	67 (64.4%)	27 (69.2%)

Tableau 14 : Signes cliniques présentés par les patientes. CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

Six (6%) ont présenté des altérations du bilan hépatique dans les suites, pour deux d'entre elles (2%), cela s'inscrivait dans un tableau de HELLP syndrome. La même constatation a été faite pour les patientes présentant les critères UKOSS, six (15%) avaient une altération du bilan hépatique dont deux (5%), à la suite d'un HELLP syndrome.

D.Données sur la prise en charge

a. Réanimatoire

Une surveillance et une prise en charge en unité de soins intensifs ont été nécessaires pour 62 (60%) patientes, et 31 (80%) patientes UKOSS +.

- Hémodynamique

Comme vu précédemment, 46 patientes (44%) ont présenté une défaillance hémodynamique, parmi elles, 25 (54%) ont nécessité un recours aux amines. Pour les autres patientes, un remplissage par cristalloïdes ainsi qu'une prise en charge transfusionnelle ont permis de restaurer une hémodynamique satisfaisante.

La médiane de remplissage était de 3000mL (1625mL-4500mL) de cristalloïdes, dans les premières heures de leur prise en charge.

Pour sept (7%) d'entre elles, un arrêt cardio-respiratoire a été diagnostiqué et a nécessité un massage cardiaque externe.

Un support par circulation extracorporelle de type ECMO a été nécessaire chez 4 (4%) patientes, dans 50% (2 patientes) des cas, elles n'ont pas survécu. Aucune autre technique, telle que le ballon de contre-pulsion ou d'assistance ventriculaire, n'a été répertoriée.

En ce qui concerne le groupe de patientes présentant les critères UKOSS :

Trente-neuf (100%) ont présenté une défaillance hémodynamique et 20 (51%) ont nécessité des amines.

La médiane de remplissage était de 2500mL [1125mL-5375mL].

Un ACR est apparu au cours de la prise en charge pour 6 patientes.

Une ECMO a été initiée pour 3 patientes (8%), parmi celles-ci, une patiente est décédée dans les suites (33%).

- **Respiratoire**

Pour 40 patientes (39%), une défaillance respiratoire a été diagnostiquée. Parmi elles, 29 patientes (73%) ont nécessité un recours à une intubation orotrachéale. Pour les autres, une oxygénation par une méthode non invasive a permis de stabiliser la situation.

Parmi les patientes présentant les critères UKOSS, 18 patientes (46%) ont présenté une défaillance respiratoire, dont 15 (83%) nécessitant une intubation orotrachéale.

- **Coagulation**

Sur les 104 patientes, 41 (40%) ont présenté une CIVD d'après les critères ISTH modifiés.

Toutes les patientes, ayant présenté une CIVD, ont bénéficié d'une transfusion de CGR, 33 (81%) d'entre elles de PFC, 23 (56%) de concentrés plaquettaires. Chez 33 patientes (93%), une perfusion de fibrinogène a été initiée. 32 patientes (78%) présentant une CIVD ont reçu de l'acide tranexamique au cours de leur prise en charge. Seulement une patiente (2%) a reçu du facteur VII activé et deux patientes (5%) ont bénéficié de PPSB.

Parmi les patientes UKOSS positives, 27 (69%) ont présenté une CIVD. Une transfusion de concentrés en globules rouges a été nécessaire pour toutes les patientes ; pour 25 d'entre elles (93%), une transfusion de PFC a aussi été nécessaire, 19 (70%) ont bénéficié de CPA, et 26 (96%) de fibrinogène. 22 patientes (82%) ont reçu de l'acide tranexamique.

b. Obstétricale

Soixante-douze accouchements par césarienne (67%) dont 56 en urgence (78%) ont été retrouvés dans cette cohorte. Le motif de l'urgence était, pour 21 cas (38%), lié à une anomalie du rythme cardiaque fœtal.

Pour les patientes présentant les critères UKOSS, le nombre de césariennes était de 23 (59%) dont 19 (49%) étaient effectuées en urgence, 6 (32%) étaient secondaires à une ARCF.

Les autres causes de césariennes en urgence étaient des causes maternelles comme la stagnation du travail, une prééclampsie ou, dans de plus rares cas, l'apparition de crises tonico-cloniques.

Pour 61 patientes (59%), le recours à la sulprostone a été nécessaire. Pour 44 patientes (42%), une prise en charge plus invasive a été initiée pour juguler l'hémorragie.

Dans 16 cas (15%), un ballon de Bakri a été posé. Une ligature utérine a été réalisée chez 8 femmes (8%). Dans 13 cas (13%), une ligature vasculaire a été nécessaire. Treize (13%) hystérectomies d'hémostase ont été répertoriées dans cette cohorte, ainsi que 13 (13%) embolisations.

En ce qui concerne les patientes répondant aux critères d'embolie amniotique selon UKOSS,

30 patientes (77%), ont reçu de la sulprostone, et 26 patientes (67%) ont nécessité des techniques plus invasives pour tenter de contrôler l'hémorragie (Tableau 15).

	Total N=104 (%)	UKOSS + N=39 (%)
Ballon de BAKRI	16 (15.4%)	9 (23.1%)
Ligature utérine	8 (7.7%)	4 (10.3%)
Ligature vasculaire	13 (12.5%)	6 (15.4%)
Embolisation	13 (12.5%)	8 (20.1%)
Hystérectomie d'hémostase	13 (12.5%)	13 (33.3%)

Tableau 15 : Caractéristiques des prises en charge obstétricales selon les critères cliniques d'embolie amniotique

E. Données sur les examens paracliniques et évaluation de la concordance entre les données cliniques et biologiques

Au sein des HCL, les premiers dosages qualitatifs d'IGFBP1 sont apparus au cours de l'année 2011.

Environ 40% des patientes n'avaient pas eu de LBA au cours de leur prise en charge.

Quatre-vingt-dix-sept cytologies sanguines ont été réalisées, dont treize étaient positives (tableau 16). Parmi ces treize, dix avaient aussi des critères UKOSS en faveur d'une embolie amniotique, donnant un **Kappa de Cohen à 0,25 (IC95% : 0,08 ; 0,42)**.

Ces résultats ne sont pas en faveur d'une concordance entre les critères cliniques UKOSS et la cytologie sanguine.

Cytologie sanguine	UKOSS +	UKOSS -	total
+	10	3	13
-	27	57	84
Total	37	60	97

Tableau 16 : Tableau de contingence de la cytologie sanguine en fonction des critères UKOSS

La sensibilité de la cytologie sanguine est de 27% et sa spécificité est de 95% (VPP à 77%, VPN à 68%) pour diagnostiquer une embolie amniotique selon les critères UKOSS (tableau 16).

Soixante-trois cytologies dans le LBA ont été analysées, dont cinquante-trois étaient positives. Vingt-trois patientes avaient des critères UKOSS positifs ainsi qu'une cytologie bronchique positive (tableau 17). **La concordance selon le test Kappa entre les critères UKOSS et la cytologie dans le LBA était de -0.03 (IC95% : -0.2 ; 0.14).**

Ce résultat négatif met en évidence l'absence de concordance entre les critères cliniques UKOSS et la cytologie sur le LBA.

Cytologie LBA	UKOSS+	UKOSS-	Total
+	23	30	53
-	5	5	10
Total	28	35	63

Tableau 17 : Tableau de contingence de la cytologie LBA en fonction des critères UKOSS

La sensibilité de la cytologie LBA pour la confirmation du diagnostic d'embolie amniotique est de 82%, et sa spécificité est de 14% (VPP à 43%, VPN à 50%).

Sur les soixante-sept dosages d'IGFBP1 plasmatiques effectués, dix (15%) étaient positifs, dont seulement cinq chez des patientes présentant des critères cliniques UKOSS positifs (tableau 18). **La concordance selon le test Kappa entre les critères UKOSS et l'IGFBP1 plasmatique était de 0,04 (IC95% : -0,14 ; 0,23) traduisant l'absence de concordance.**

IGFBP1 plasmatique	UKOSS +	UKOSS -	Total
+	5	5	10
-	24	33	57
Total	29	38	67

Tableau 18 : Tableau de contingence de l'IGFBP1 plasmatique en fonction des critères UKOSS

La sensibilité de l'IGFBP1 plasmatique est de 17% et sa spécificité est de 87% (VPP 50%, VPN à 58%) pour confirmer le diagnostic d'embolie amniotique.

Quarante et un dosages d'IGFBP1 sur le LBA ont été effectués, trois étaient positifs, deux patientes présentaient à la fois les critères cliniques et un IGFBP1 sur le LBA positif (tableau 19), **leur concordance selon le test de kappa de Cohen était de 0.035 (-0.1 ; 0.2),** montrant, une nouvelle fois, l'absence de concordance entre cet examen biologique et les critères cliniques UKOSS.

IGFBP1 LBA	UKOSS +	UKOSS -	Total
+	2	1	3
-	20	18	38
Total	22	19	41

Tableau 19 : Tableau de contingence de l'IGFBP1 sur le LBA en fonction des critères UKOSS.

La sensibilité de l'IGBP1 dans le LBA pour valider le diagnostic d'embolie amniotique est de 9%, et sa spécificité est de 95% (VPP à 67%, VPN à 47%).

La médiane de prélèvements était de 4h (1h-8.9h).

Pour 66 patientes (64%), les prélèvements avaient pu être effectués dans les six premières heures.

Pour 14 patientes (11%) les prélèvements avaient été réalisés plus tardivement (entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure) et 20 (20%) ont été prélevés après 12h de prise en charge. Pour 7 patientes, l'information manquait.

Pour les patientes, qui présentaient cliniquement une embolie amniotique d'après UKOSS, 24 (65%) avaient eu des prélèvements dans les six premières heures, 5 (14%) entre 6 et 12h et 8 patientes (22%) avaient été prélevées à plus de 12h.

Les délais de prélèvement ont été comparés selon leurs positivités ; pour l'IGFBP1, les prélèvements positifs avaient été prélevés en 1.5h (0.25-3.6) et les prélèvements revenus négatifs avaient été prélevés plus tardivement à 4.25h (0.5-8.6) avec p à 0.0885

Concernant la cytologie sanguine, les prélèvements positifs étaient prélevés en 3.5h (0.4-5.8) et les négatifs en 4h (1-9), p à 0.52.

Pour la cytologie sur le LBA, les prélèvements positifs étaient effectués en 3.5h (0.3-10.7) et les négatifs en 4h (2.1-9.2), p à 0.53.

III. Discussion

L'embolie amniotique est une pathologie rare qui est difficile à diagnostiquer du fait de la complexité de son tableau clinique et de l'absence d'examen paraclinique consensuel. En dehors de l'autopsie, aucun examen biologique n'a été validé comme « gold standard » pour confirmer son diagnostic.

En France, il est effectué, depuis plusieurs années, quatre types d'examens biologiques : la mise en évidence de cellules d'origine fœtale ou amniotique dans le sang et le LBA maternel ainsi que le dosage de l'IGFBP1 dans le sang et le LBA.

A l'étranger, les pratiques sont différentes. Dans les pays anglosaxons, le diagnostic repose uniquement sur les critères cliniques. Au Japon, la recherche s'oriente sur d'autres marqueurs biologiques comme : le zinc coproporphyrine 1 (ZnCP-1), le sialyl-Tn (STN) ou l'inhibiteur de la C1 estérase.

A. Validité externe

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux pratiques lyonnaises, mises en place depuis plusieurs années, qui préconisent aux praticiens d'effectuer de manière systématique, en cas de suspicion d'embolie amniotique, un prélèvement sanguin et un LBA (en cas d'intubation).

L'objectif principal était d'évaluer la concordance entre les critères cliniques UKOSS (utilisés en pratique) et les examens biologiques effectués aux HCL.

Dans cette étude, nous n'avons pas retrouvé de concordance entre les critères cliniques et les examens biologiques.

a. Critères cliniques

Nous avons fait le choix d'utiliser les critères UKOSS comme critères diagnostiques de l'embolie amniotique plutôt que les critères proposés par CLARK en 2016. Il semblerait que les critères CLARK, présentés pour homogénéiser la littérature, soient des critères ayant une très grande spécificité, entraînant une exclusion trop importante de patientes susceptibles d'avoir présenté une embolie amniotique. Il a été montré, par Stafford en 2019(44), que ces critères excluaient bon nombre de présentations atypiques. Or, c'est en particulier pour ce type de patientes qu'une aide paraclinique au diagnostic serait intéressante. L'étude de Bonnet et al(86), publiée en 2018, qui s'intéresse aux décès

liés à l'embolie amniotique, montre que seulement 58% de leur cohorte regroupent l'ensemble des critères CLARK. Seize autopsies avaient été obtenues ; pour 9 patientes l'autopsie était en faveur d'une embolie amniotique alors qu'elles ne présentaient pas l'intégralité des critères CLARK.

De plus, les études publiées sur l'IGFBP1 se basent sur les critères cliniques UKOSS, ce qui nous permet d'avoir des patientes répondant aux mêmes critères.

Dans notre étude, uniquement 8 patientes présentaient les critères CLARK ; ce nombre trop faible ne nous aurait pas permis de tirer des conclusions sur nos résultats.

b. Concordance clinico-biologique

En ce qui concerne la cytologie sur le sang, nos résultats sont concordant avec la littérature(52). Des cellules d'origine amniotique sont retrouvées dans la circulation sanguine maternelle en dehors de toute symptomatologie d'embolie amniotique. Il semble donc logique que nous n'ayons pas trouvé de concordance entre les critères cliniques et la cytologie sanguine.

En ce qui concerne la cytologie dans le LBA, Blanc et al(53) avaient retrouvé, de manière fortuite, des cellules d'origine amniotique dans des LBA maternels effectués après une suspicion d'embolie amniotique. Malheureusement, les preuves scientifiques, quant à cet examen, sont très minces. Il semblerait cependant que la recherche de cellules d'origine amniotique dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire soit intéressante, mais d'interprétation délicate. Effectivement, la différenciation entre les squames d'origine fœtale et maternelle peut être difficile et dépend de la qualité des prélèvements, de leur conservation et de l'expérience du biologiste. Le centre de biologie fœto-maternel des Hospices Civils de Lyon concentre les prélèvements de toute la France, effectués dans le cadre de suspicion d'embolie amniotique et, est un centre de référence pour son diagnostic. L'équipe amenée à lire et interpréter les LBA est donc une équipe entraînée et rompue à cette interprétation. Cependant, cette lecture reste à l'appréciation du biologiste et un comptage cellulaire n'est pas effectué pour le moment. La coloration par Bleu de Nil permet de mettre en évidence les vésicules lipidiques. Les tests d'immuno-histochimie et les colorations par hématoxyline et éosine décrits dans la littérature ne sont pas réalisés à Lyon.

Dans notre étude, il n'est pas retrouvé de concordance entre les critères cliniques et la cytologie sur le LBA. Il semble difficile de conclure sur cet examen.

En ce qui concerne le dosage de l'IGFBP1 :

L'IGFBP1 est, physiologiquement au cours de la grossesse, en quantité beaucoup plus importante dans le liquide amniotique que dans le sang. De plus, le taux d'IGFBP-1 dans le liquide amniotique est plutôt

stable de 14 semaines d'aménorrhées jusqu'à l'accouchement et la détermination du taux sérique d'IGFBP-1 chez la mère est donc pertinente, quel que soit l'âge de gestation. Contrairement à la plupart des protéines contenues dans le liquide amniotique, l'IGFBP-1 dans le liquide amniotique est principalement produite par la décidue, non pas liée à une production ou à une clairance fœtale, ce qui fait, en théorie, de cette molécule un excellent marqueur de l'embolie amniotique.

A l'heure actuelle, seulement deux études se sont intéressées au dosage de l'IGFBP1 plasmatique pour le diagnostic de l'embolie amniotique.

L'étude prospective, multicentrique, de Legrand publiée en 2012(4), dans laquelle des dosages quantitatifs d'IGFBP1 ont été effectués dans différentes situations, a permis de mettre en évidence une augmentation de ce marqueur en cas d'embolie amniotique définie par les critères UKOSS (20 patientes) alors que dans les autres situations (2ème trimestre de grossesse, accouchement sans complication, accouchement avec une complication autre que l'embolie amniotique, embolie pulmonaire) il n'y avait pas d'augmentation de ce marqueur. Le seuil de 104.5µg/L a été retenu dans cette étude comme ayant la meilleure spécificité et sensibilité pour diagnostiquer une embolie amniotique, respectivement de 97.8% et de 92%.

Dans cette cohorte de 20 patientes répondant aux critères UKOSS, 32% étaient décédées.

Dans l'étude prospective publiée par Van Cortenbosch(62), deux groupes de patientes étaient inclus, le groupe contrôle composé de patientes ayant une césarienne programmée et un groupe de patientes suspectées d'embolie amniotique. Les dosages ont été faits, à la fois, par méthode qualitative et quantitative. Pour le groupe contrôle les concentrations sériques d'IGFBP1 avant et après la césarienne étaient stables. Sept patientes ont été incluses dans le groupe suspicions d'embolie amniotique, définies sur les critères UKOSS ; pour 4 d'entre elles, une autre cause était suspectée. Les concentrations sériques d'IGFBP1 étaient significativement supérieures à celles des patientes du groupe contrôle et celles présentant une autre cause à la symptomatologie, que ce soit par dosage qualitatif ou quantitatif. Dans cette étude, le dosage qualitatif semble concorder avec le dosage quantitatif effectué dans les prélèvements sanguins.

Le dosage quantitatif n'est pas disponible dans le laboratoire de biologie fœto-maternel de Lyon. Le dosage qualitatif par bandelette a été commercialisé comme examen de diagnostic pour les ruptures prématurées des membranes par détection de l'IGFBP1 dans les sécrétions vaginales. D'après le laboratoire, la présence de sang ne modifie pas l'interprétation des bandelettes et pourrait être exploitable sur le sérum ; pour le LBA, le laboratoire n'a pas mentionné cette utilisation et une validation du laboratoire de commercialisation pourrait être nécessaire. L'étude Van Cortenbosch semble valider son utilisation dans le sérum maternel.

Quelques pistes de réflexion ont été soulevées pour expliquer l'absence de concordance entre les critères cliniques et l'IGFBP1.

Premièrement, les embolies amniotiques retrouvées dans notre étude présentent moins de critères de gravité que celles des autres études. Effectivement, dans la cohorte de Legrand, les patientes présentaient un tableau clinique plus sévère avec un taux de mortalité plus important, autour de 32%, alors que parmi nos patientes présentant les critères UKOSS, 13% sont décédées. Il en est de même avec le taux d'ACR de 52% pour la cohorte de Legrand et de 15% pour la nôtre ; le taux de ventilation mécanique est deux fois supérieur, tout comme le taux de vasopresseur de 72% contre 52%. Il en est de même en ce qui concerne l'étude de Van Conterbosch qui retrouve un taux de mortalité de 43%.

Il est possible, qu'en cas d'embolie amniotique moins sévère, l'élévation de l'IGFBP1 soit moins importante et non détectable au dosage qualitatif, ce qui est le cas dans notre population.

Dans les annexes de l'étude publiée par Bonnet(86), le dosage qualitatif de l'IGFBP1 plasmatique avait été effectué chez 7 patientes décédées à la suite d'une embolie amniotique confirmée par une autopsie, 5 de ces prélèvements confirmaient le diagnostic et 2 prélèvements étaient négatifs. Il est difficile de conclure, quant à ces résultats, du fait d'un nombre trop faible de patientes ainsi qu'un design de l'étude inadapté pour répondre à cette question. Cependant, nous pouvons tout de même remarquer que, même en cas d'embolie amniotique gravissime, le dosage de l'IGFBP1 plasmatique n'est pas totalement fiable.

Deuxièmement, à la différence des études de Legrand et Van Cortenbosch, nos prélèvements étaient prélevés dans un délai plus important. Il semblerait que ce délai ait une influence sur la positivité des résultats sans que cela ne soit statistiquement significatif. Néanmoins, nous savons que dans deux tiers des cas, les prélèvements avaient été effectués assez précocement, dans les six premières heures suivant les premiers symptômes.

Troisièmement, du fait du recueil rétrospectif, il nous manque les informations concernant le volume de remplissage, l'hémodilution et de transfusion avant les prélèvements sanguins qui pourraient avoir une influence sur son interprétation. Cependant, si le remplissage vasculaire entraîne un défaut important dans l'interprétation de cet examen, la question se pose de son utilisation en pratique courante.

Dernièrement, il avait été supposé qu'une défaillance hépatique pouvait avoir une conséquence sur le taux et l'interprétation de l'IGFBP1 car cette dernière est sécrétée en partie par le foie. Dans l'étude de Legrand, une patiente a présenté une stéatose hépatique aiguë gravidique ayant entraîné une augmentation de l'IGFBP1 jusqu'à 1010µg/L. Dans notre étude, très peu de patientes ont eu une

modification du bilan hépatique, il a été principalement mis en évidence des cytolyses hépatiques liées à un HELLP syndrome ; il semble peu probable que ces modifications aient influencé nos résultats.

c. Autres résultats

Concernant les caractéristiques de notre population, dans notre cohorte le nombre de femmes de plus de 35 ans est de 30% alors que dans la population de parturientes françaises, d'après les données INSERM de 2016, il est de 21%. L'âge maternel étant un facteur de risque de complication de la grossesse et de l'accouchement(87), il ne semble pas surprenant que notre cohorte comporte un taux de femmes de plus de 35 ans plus important que la moyenne française.

Dans notre étude, nous retrouvons un taux bien supérieur de grossesses multiples par rapport à la population française, respectivement de 21% et 3%. Ceci peut, en partie, être expliqué par le fait qu'une grossesse multiple est plus à risque de complications durant l'accouchement, ce qui explique que cette population soit sur-représentée dans notre étude. De plus, le taux de grossesses secondaires à une procédure de PMA étant très important, il pourrait aussi être impliqué dans ces grossesses multiples.

Le nombre de diabètes gestationnels, de pré éclampsies, de présentations en siège ou de macrosomies est trois fois plus important dans notre étude mais ceci peut s'expliquer par le fait que ces grossesses soient plus à risque de complications et d'hémorragie au moment de l'accouchement que les autres grossesses.

En comparant les patientes présentant les critères UKOSS de notre étude et de l'étude publiée en 2018 par Bonnet et al(86) qui reprend une cohorte de 36 patientes décédées d'une embolie amniotique, nous retrouvons des caractéristiques semblables à notre cohorte, avec un taux de femmes de plus de 35 ans de plus de 40%, un déclenchement du travail pour presque la moitié des patientes, ainsi que des accouchements par césarienne pour 60% d'entre-elles et quasiment 20% d'extractions instrumentales ce qui est bien supérieur à la moyenne française. En revanche, notre taux de grossesses multiples et de présentations en siège est deux fois supérieur aux taux retrouvés dans la cohorte de Bonnet.

Les facteurs de risque retrouvés dans cette étude coïncident avec ceux de la littérature. En effet, l'âge de plus de 35 ans, le déclenchement du travail ainsi que la rupture artificielle des membranes sont retrouvés dans plusieurs études. Cependant, les facteurs de risque les plus importants tels que la

césarienne ou l'extraction instrumentale ne ressortent pas ici comme des facteurs de risque. Ceci est probablement dû à un manque de puissance, ainsi qu'une absence de groupe contrôle « sain » ; en d'autres termes, notre groupe contrôle est représenté par les patientes ne présentant pas les critères UKOSS, qui sont des patientes ayant eu un accouchement avec des complications, il est donc possible que ceci entraîne un biais.

Dans notre étude, les valeurs prédictives positives et négatives de nos quatre examens pour valider le diagnostic d'embolie amniotique sont autour de 50%. Il semble difficile de se baser sur ces examens pour conclure à une embolie amniotique ou non.

B. Validité interne

a. Points forts de l'étude

Cette étude rétrospective a le mérite de s'intéresser aux marqueurs biologiques dans notre pratique courante. Très peu d'études ont été publiées sur ce sujet, ce qui apporte de nouveaux arguments pour l'utilisation de ces marqueurs. Cette étude est la première à évaluer la concordance entre les critères cliniques et biologiques qui sont utilisés en pratique courante en France depuis de nombreuses années.

Il y a peu de données manquantes dans ce travail, ce qui a permis d'analyser la présentation clinique et les examens biologiques des patientes avec un recul de 10 ans. Le recueil de l'ensemble des données a été effectué par une seule personne et les critères cliniques ont été définis avec le plus d'objectivité possible pour limiter le biais de recrutement. Tout comme l'interprétation des cytologies a été faite par une équipe réduite et expérimentée, experte sur le sujet de l'embolie amniotique et constante dans le temps, puisque le docteur BOISSON-GAUDIN effectue et interprète ces examens depuis de nombreuses années.

Trente-neuf patientes regroupaient les critères proposés par UKOSS, ce qui représente une cohorte plus importante que dans les études déjà publiées sur le sujet.

b. Limites de l'étude

Cette étude est rétrospective, monocentrique et comporte les biais inhérents à cette méthodologie.

Le nombre de patientes présentant les critères UKOSS, ainsi que le nombre d'examens biologiques positifs, limitent l'interprétation des résultats retrouvés dans cette étude.

En ce qui concerne les examens paracliniques, sur cette période de 10 ans, les techniques de lecture et d'interprétation de la cytologie se sont affinées avec l'expérience et l'expertise de l'équipe de biologie du centre fœto-maternel acquises au fil des ans, il est possible que l'analyse de certains prélèvements soit variable en fonction de l'expérience du biologiste. De plus, la confirmation par une technique d'immunohistochimie n'est pas disponible à Lyon.

Dans les premières années, le dosage de l'IGFBP1 n'était pas effectué et il serait probablement intéressant de poursuivre les analyses, sur les prochaines années, pour bénéficier d'un recul plus important.

Les dosages effectués sont uniquement qualitatifs par bandelette, il n'a pas été réalisé de dosage quantitatif pour nous permettre de connaître la concentration exacte d'IGFBP1 chez nos patientes.

Les critères diagnostics utilisés apportent des arguments mais ne permettent pas de confirmer, à eux seuls, le diagnostic d'embolie amniotique ; le seul examen de certitude étant la présence de cellules d'origine amniotique à l'autopsie. Il est tout à fait possible que, parmi les patientes regroupant les critères UKOSS, certaines n'aient pas présenté d'embolie amniotique et inversement.

Il serait donc intéressant d'effectuer une étude à plus grande échelle sur des patientes ayant eu une autopsie et donc un diagnostic de certitude pour pouvoir apporter des réponses plus solides.

Conclusion

L'embolie amniotique est une pathologie rare et grave de la femme enceinte, secondaire au passage de liquide amniotique dans la circulation sanguine maternelle.

La présentation clinique peut être très variable, pouvant comporter : un collapsus cardio-vasculaire, une détresse respiratoire aigüe, une défaillance neurologique ou encore une CIVD.

En pratique, le diagnostic clinique est difficile à évoquer et se base principalement sur les données publiées par UKOSS. En l'absence de test paraclinique robuste, sa confirmation reste délicate.

Au sein des Hospices Civils de Lyon (HCL), quatre examens biologiques sont disponibles en cas de suspicion clinique d'embolie amniotique : la cytologie sanguine, la cytologie sur LBA et le dosage qualitatif de l'IGFBP1 plasmatique et dans le LBA.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la concordance des données cliniques et biologiques pour le diagnostic d'embolie amniotique.

Les résultats des prélèvements biologiques des patientes, pour lesquelles une embolie amniotique était suspectée, transmis et analysés au centre de biologie fœto-maternelle des HCL entre 2010 et 2017, ont été recueillis.

Les critères cliniques de l'UKOSS ont été vérifiés rétrospectivement, permettant ainsi de définir les patientes à faible probabilité (critère négatif) ou à forte probabilité (critère positif) d'embolie amniotique.

Les données de cent quatre patientes âgées de 31 ± 6 ans présentant une suspicion d'embolie amniotique ont été analysées, dont trente-neuf (38%) avaient les critères UKOSS positifs. Dans plus de 50% des cas, cette suspicion a eu lieu au cours du premier accouchement et 67% ont accouché par césarienne.

Sur les soixante-sept dosages d'IGFBP1 plasmatiques effectués, dix (15%) étaient positifs, dont seulement cinq chez des patientes présentant des critères cliniques UKOSS positifs. La concordance, selon le test Kappa de Cohen,

entre les critères UKOSS et l'IGFBP1 plasmatique était de 0,04 (IC95% : -0,14 ; 0,23) traduisant ainsi l'absence de concordance.

Quarante et un dosages d'IGFBP1 sur le LBA ont été effectués, deux patientes présentaient, à la fois, les critères cliniques et un IGFBP1 sur le LBA positif, leur concordance était de 0.035 (-0.1 ; 0.2).

Ces résultats étaient sensiblement les mêmes en ce qui concerne la cytologie dans le sang et dans le LBA où respectivement vingt-trois et treize patientes présentaient à la fois des critères cliniques et biologiques positifs. Les tests kappa effectués pour chacun d'eux -0.03 (IC95% : -0.2 ; 0.14) et 0.25 (IC95% : 0.08 ; 0.42)) n'ont pas permis de trouver de concordance entre ces différents critères.

Cette étude rétrospective n'a pas mis en évidence de concordance entre les critères cliniques UKOSS et les paramètres biologiques analysés chez des femmes pour lesquelles une embolie amniotique avait été suspectée. Ces résultats posent question sur l'intérêt de ces dosages dans la pratique courante pour le diagnostic d'embolie amniotique. Ils sont en désaccord avec des études déjà parues, et il serait intéressant de poursuivre les recherches en ciblant les embolies amniotiques les plus graves confirmées par une autopsie.

Cependant, ces données ont permis d'avancer sur un nouveau champ de recherche et une étude est en cours pour tenter de mettre en évidence d'autres marqueurs biologiques plasmatiques par méthode métabolomique.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature


GROUPEMENT HOSPITALIER EST
Hôpital Femme Mère Enfant
Professeur D. CHASSARD
N° RPPS : 10003973376
Anesthésie-Réanimation
59, Bd Pinel - 69677 Bron cedex

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est




Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **16 OCT. 2019**

BIBLIOGRAPHIE

1. Meyer J. Embolia pulmonar amnio caseosa. Bras Med. 1926;
2. Steiner PE, Lushbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. JAMA. 1941;
3. Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. American Journal of Obstetrics and Gynecology. oct 2016;215(4):408-12.
4. Legrand M, Rossignol M, Dreux S, Luton D, Ventré C, Barranger E, et al. Diagnostic accuracy of insulin-like growth factor binding protein-1 for amniotic fluid embolism*: Critical Care Medicine. juill 2012;40(7):2059-63.
5. Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 5e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM) 2010-2012. :231.
6. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. Am J Obstet Gynecol. nov 2009;201(5):445.e1-13.
7. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. 2012;11.
8. Tuffnell DJ. United Kingdom Amniotic Fluid Embolism Register. BJOG:An international journal of O&G. déc 2005;112(12):1625-9.
9. Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism: Critical Care Medicine. oct 2005;33(Supplement):S279-85.
10. Kobayashi H. Amniotic Fluid Embolism: Anaphylactic Reactions With Idiosyncratic Adverse Response. Obstetrical and Gynecological Survey. :7.
11. Codaccioni X, Vaast P, Therby D, Baalbaky I, Puech F. Physiologie du liquide amniotique. //www.em-premium.com/data/traites/ob/05-09557/ [Internet]. [cité 17 août 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.univ-lyon1.fr/article/7844>
12. Funk M, Damron A, Bandi V, Aagaard K, Szigeti R, Clark S. Pulmonary vascular obstruction by squamous cells is not involved in amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(4):460-1.
13. Nakagami H, Kajihara T, Kamei Y, Ishihara O, Kayano H, Sasaki A, et al. Amniotic components in the uterine vasculature and their role in amniotic fluid embolism. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014;6.

14. Spence M, Mason KG. Experimental amniotic fluid embolism in rabbits. *Am J Obstet Gynecol.* 15 août 1974;119(8):1073-8.
15. Clark SL, Hankins GDV, Dudley A, Dildy GA, Flint T. Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(4):12.
16. Benson MD. Current Concepts of Immunology and Diagnosis in Amniotic Fluid Embolism. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012;2012:1-7.
17. Attwood HD. Fatal Pulmonary Embolism by Amniotic Fluid. *J Clin Pathol.* févr 1956;9(1):38-46.
18. Farrar SC, Gherman RB. Serum tryptase analysis in a woman with amniotic fluid embolism. A case report. *J Reprod Med.* oct 2001;46(10):926-8.
19. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Oi H, Greenberger PA, Terao T. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol.* avr 2001;97(4):510-4.
20. Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, et al. C1 Esterase Inhibitor Activity in Amniotic Fluid Embolism*: *Critical Care Medicine.* juin 2014;42(6):1392-6.
21. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, et al. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood.* 1 mai 1997;89(9):3213-8.
22. SchmaierSB AH, Murrayll SC, HedaS G, FarberS A, Kuon A, McCraen K. Synthesis andExpression of C 1 Inhibitor by Human Umbilical Vein Endothelial Cells. :7.
23. Schmaier AH. The elusive physiologic role of Factor XII. *J Clin Invest.* sept 2008;118(9):3006-9.
24. Uterine Relaxant Properties of Bradykinin in vitro [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://scite.ai/reports/uterine-relaxant-properties-of-bradykinin-D3r88Z>
25. Spencer-Gregson RN. Uterine hypotonia. *Br Med J.* 30 oct 1971;4(5782):301-301.
26. Tanaka A, Suzuki Y, Sugihara K, Kanayama N, Urano T. Inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by activated factor XII plays a role in the enhancement of fibrinolysis by contact factors in-vitro. *Life Sci.* 31 juill 2009;85(5-6):220-5.
27. Landesman R, Campbell WL, Wilson K. Uterine relaxant properties of bradykinin in vitro. *Nature.* 23 mars 1963;197:1208-9.
28. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG.* janv 2016;123(1):100-9.
29. Ito F, Akasaka J, Koike N, Uekuri C, Shigemitsu A, Kobayashi H. Incidence, diagnosis and pathophysiology of amniotic fluid embolism. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* oct 2014;34(7):580-4.

30. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. 2006;368:5.
31. Kramer M, Rouleau J, Liu S, Bartholomew S, Joseph K, for the Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome: Amniotic fluid embolism. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. juin 2012;119(7):874-9.
32. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. Am J Obstet Gynecol. juill 2008;199(1):49.e1-8.
33. Kramer MS, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Berg C. Incidence, risk factors, and consequences of amniotic fluid embolism. Paediatr Perinat Epidemiol. sept 2013;27(5):436-41.
34. Roberts CL, Algert CS, Knight M, Morris JM. Amniotic fluid embolism in an Australian population-based cohort. BJOG. oct 2010;117(11):1417-21.
35. Oi H, Naruse K, Noguchi T, Sado T, Kimura S, Kanayama N, et al. Fatal factors of clinical manifestations and laboratory testing in patients with amniotic fluid embolism. Gynecol Obstet Invest. 2010;70(2):138-44.
36. Thomson AJ, Greer IA. Non-haemorrhagic obstetric shock. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. févr 2000;14(1):19-41.
37. Spiliopoulos M, Puri I, Jain NJ, Kruse L, Mastrogiannis D, Dandolu V. Amniotic fluid embolism-risk factors, maternal and neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. mai 2009;22(5):439-44.
38. Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk JJ, UK Obstetric Surveillance System. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. Obstet Gynecol. mai 2010;115(5):910-7.
39. Frati P, Foldes-Papp Z, Zaami S, Busardo FP. Amniotic fluid embolism: what level of scientific evidence can be drawn? A systematic review. Curr Pharm Biotechnol. 2014;14(14):1157-62.
40. Balingier KJ, Chu Lam MT, Hon HH, Stawicki SP, Anasti JN. Amniotic fluid embolism: despite progress, challenges remain. Curr Opin Obstet Gynecol. déc 2015;27(6):398-405.
41. Högberg U, Joelsson I. Amniotic fluid embolism in Sweden, 1951-1980. Gynecol Obstet Invest. 1985;20(3):130-7.
42. Main EK, McCain CL, Morton CH, Holtby S, Lawton ES. Pregnancy-related mortality in California: causes, characteristics, and improvement opportunities. Obstet Gynecol. avr 2015;125(4):938-47.
43. Tuffnell D, Knight M, Plaat F. Amniotic fluid embolism - an update: Editorial. Anaesthesia. janv 2011;66(1):3-6.

44. Stafford IA, Moaddab A, Dildy GA, Klassen M, Belfort MA, Romero R, et al. Evaluation of proposed criteria for research reporting of amniotic fluid embolism. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. mars 2019;220(3):285-7.
45. Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology and new strategies for management: Pathophysiology and management of AFE. *J Obstet Gynaecol Res*. juin 2014;40(6):1507-17.
46. Thachil J, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Reviews*. juill 2009;23(4):167-76.
47. Toh CH, Hoots WK, SSC ON DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION OF THE ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. mars 2007;5(3):604-6.
48. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. juin 2003;17(3):385-96.
49. Sinicina I, Pankratz H, Bise K, Matevossian E. Forensic aspects of post-mortem histological detection of amniotic fluid embolism. *Int J Legal Med*. janv 2010;124(1):55-62.
50. Fineschi V, Riezzo I, Cantatore S, Pomara C, Turillazzi E, Neri M. Complement C3a expression and tryptase degranulation as promising histopathological tests for diagnosing fatal amniotic fluid embolism. *Virchows Arch*. mars 2009;454(3):283-90.
51. Nakagami H, Kajihara T, Kamei Y, Ishihara O, Kayano H, Sasaki A, et al. Amniotic components in the uterine vasculature and their role in amniotic fluid embolism: Amniotic components and AFE. *J Obstet Gynaecol Res*. juin 2015;41(6):870-5.
52. Clark SL, Paylova Z, Greenspoon J, Horenstein J, Phelan JP. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 janv 1986;154(1):104-6.
53. Blanc P, Guibaud S, Bedock B, Robert D. Diagnosis of amniotic fluid embolism by bronchoalveolar lavage. *Presse medical*. 1987;479-80.
54. Benson, Lindberg. Amniotic fluid embolism, anaphylaxis, and tryptase. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. sept 1996;175(3):737.
55. Nishio H, Matsui K, Miyazaki T, Tamura A, Iwata M, Suzuki K. A fatal case of amniotic fluid embolism with elevation of serum mast cell tryptase. *Forensic Science International*. mars 2002;126(1):53-6.
56. Busardò F, Frati P, Zaami S, Fineschi V. Amniotic Fluid Embolism Pathophysiology Suggests the New Diagnostic Armamentarium: β -Tryptase and Complement Fractions C3-C4 Are the Indispensable Working Tools. *IJMS*. 23 mars 2015;16(12):6557-70.

57. Kobayashi H, Ohi H, Terao T. A simple, noninvasive, sensitive method for diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAc α 2-6GalNAc. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. mars 1993;168(3):848-53.
58. Horiuchi K. Determining Zinc Coproporphyrin in Maternal Plasma-a New Method for Diagnosing Amniotic Fluid Embolism. :4.
59. Kocsis I, Gál J. C1 Esterase Inhibitor: A Biomarker for Amniotic Fluid Embolism?*. *Critical Care Medicine*. juin 2014;42(6):1548-9.
60. Wathen NC, Egembah S, Campbell DJ, Farkas A, Chard T. Levels of insulin-like growth factor-binding protein-1 increase rapidly in amniotic fluid from 11 to 16 weeks of pregnancy. *Journal of Endocrinology*. 1 mai 1993;137(2):R1-4.
61. Rutanen EM, Bohn H, Seppälä M. Radioimmunoassay of placental protein 12: levels in amniotic fluid, cord blood, and serum of healthy adults, pregnant women, and patients with trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol*. 15 oct 1982;144(4):460-3.
62. Van Cortenbosch B, Huel C, Houfflin Debarge V, Luton D, Lambaudie E, Porquet D, et al. [Biologic tests for the diagnosis of amniotic fluid embolism]. *Ann Biol Clin (Paris)*. avr 2007;65(2):153-60.
63. Sultan P, Seligman K, Carvalho B. Amniotic fluid embolism: update and review. *Current Opinion in Anaesthesiology*. juin 2016;29(3):288-96.
64. Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, Carvalho B, Joglar J, Mhyre JM, et al. Cardiac Arrest in Pregnancy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 3 nov 2015;132(18):1747-73.
65. Wise EM, Harika R, Zahir F. Successful recovery after amniotic fluid embolism in a patient undergoing vacuum-assisted vaginal delivery. *Journal of Clinical Anesthesia*. nov 2016;34:557-61.
66. Depondt C, Arnaudovski D, Voulgaropoulos A, Milleron O, Ghodbane W, Tran Dinh A, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation as Supportive Therapy After Cardiac Arrest After Amniotic Fluid Embolism: A Case Report. *A & A Practice*. mars 2019;1.
67. Huang K-Y, Li Y-P, Lin S-Y, Shih J-C, Chen Y-S, Lee C-N. Extracorporeal membrane oxygenation application in post-partum hemorrhage patients: Is post-partum hemorrhage contraindicated?: ECMO usage in post-partum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res*. oct 2017;43(10):1649-54.
68. Ecker JL, Solt K, Fitzsimons MG, MacGillivray TE. Case 40-2012: A 43-Year-Old Woman with Cardiorespiratory Arrest after a Cesarean Section. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al., éditeurs. *N Engl J Med*. 27 déc 2012;367(26):2528-36.
69. Stanten RD, Iverson LIG, Daugharty TM, Lovett SM, Terry C, Blumenstock E. Amniotic fluid embolism causing catastrophic pulmonary vasoconstriction: diagnosis by transesophageal echocardiogram and treatment by cardiopulmonary bypass. *Obstet Gynecol*. sept 2003;102(3):496-8.

70. Nagarsheth NP, Pinney S, Bassily-Marcus A, Anyanwu A, Friedman L, Beilin Y. Successful Placement of a Right Ventricular Assist Device for Treatment of a Presumed Amniotic Fluid Embolism: Anesthesia & Analgesia. sept 2008;107(3):962-4.
71. Hsieh YY, Chang CC, Li PC, Tsai HD, Tsai CH. Successful application of extracorporeal membrane oxygenation and intra-aortic balloon counterpulsation as lifesaving therapy for a patient with amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol. août 2000;183(2):496-7.
72. McDonnell NJ, Chan BO, Frengley RW. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. International Journal of Obstetric Anesthesia. juill 2007;16(3):269-73.
73. Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. International Journal of Obstetric Anesthesia. janv 2013;22(1):71-6.
74. Hurwich M, Zimmer D, Guerra E, Evans E, Shire T, Abernathy M, et al. A Case of Successful Thromboelastographic Guided Resuscitation after Postpartum Hemorrhage and Cardiac Arrest. J Extra Corpor Technol. :4.
75. Loughran JA, Kitchen TL, Sindhakar S, Ashraf M, Awad M, Kealaher EJ. Rotational thromboelastometry (ROTEM®)-guided diagnosis and management of amniotic fluid embolism. International Journal of Obstetric Anesthesia. mai 2019;38:127-30.
76. Harnett MJP, Hepner DL, Datta S, Kodali BS. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography. Anaesthesia. nov 2005;60(11):1068-72.
77. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. mai 2017;389(10084):2105-16.
78. Annecke T, Geisenberger T, Kürzl R, Penning R, Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism: Blood Coagulation & Fibrinolysis. janv 2010;21(1):95-100.
79. Huber AW, Raio L, Alberio L, Ghezzi F, Surbek DV. Recombinant human factor VIIa prevents hysterectomy in severe postpartum hemorrhage: single center study. Journal of Perinatal Medicine [Internet]. 1 janv 2012 [cité 18 août 2019];40(1). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2012.40.issue-1/jpm.2011.109/jpm.2011.109.xml>
80. Phillips LE, McLintock C, Pollock W, Gatt S, Popham P, Jankelowitz G, et al. Recombinant Activated Factor VII in Obstetric Hemorrhage: Experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry: Anesthesia & Analgesia. déc 2009;109(6):1908-15.
81. Barillari G, Frigo MG, Casarotto M, Farnia A, Massè B, Wetzl R, et al. Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data from the Italian Registry. Thrombosis Research. déc 2009;124(6):e41-7.

82. Murakami M, Kobayashi T, Kubo T, Hata T, Takeda S, Masuzaki H. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology: rFVIIa for post-partum hemorrhage in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* août 2015;41(8):1161-8.
83. Chestnut DH. Use of Recombinant Factor VIIa in Patients with Amniotic Fluid Embolism: A Systematic Review of Case Reports. *Yearbook of Anesthesiology and Pain Management.* janv 2012;2012:329-30.
84. Kaur K, Bhardwaj M, Kumar P, Singhal S, Singh T, Hooda S. Amniotic fluid embolism. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32(2):153.
85. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* mars 1977;33(1):159-74.
86. Bonnet M-P, Zlotnik D, Saucedo M, Chassard D, Bouvier-Colle M-H, Deneux-Tharaux C. Maternal Death Due to Amniotic Fluid Embolism: A National Study in France. *Anesthesia & Analgesia.* janv 2018;126(1):175-82.
87. Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, Sago H, Sato S, Saito S, et al. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 10 oct 2017;17(1):349.

Aude CHARVET - Evaluation de la concordance entre les critères cliniques et biologiques dans le diagnostic de l'embolie amniotique

RESUME

L'embolie amniotique est une pathologie rare de la femme enceinte, dont les critères diagnostiques ne sont pas consensuels, ils font appel aux critères définis par l'UKOSS (United Kingdom Obstetric Surveillance System). Pour les critères biologiques, les données de la littérature sont faibles. L'objectif de ce travail était d'évaluer la concordance des données cliniques et biologiques pour le diagnostic d'embolie amniotique.

Matériel et méthodes :

Les résultats des prélèvements biologiques (cytologie dans le sang et le LBA, IGFBP1 dans le sang) de patientes pour lesquelles une embolie amniotique a été suspectée, transmis et analysés au centre de biologie foeto-maternelle des Hospices Civils de Lyon entre 2010 et 2017, ont été recueillis. Les critères cliniques de l'UKOSS ont été vérifiés rétrospectivement, permettant de définir les patientes à faible probabilité d'embolie amniotique (critère négatif) ou à forte probabilité (critère positif). L'analyse était descriptive. Un test Kappa de Cohen a été réalisé pour évaluer la concordance entre chaque méthode biologique et les critères cliniques.

Résultats & Discussion :

Cent quatre patientes présentant une suspicion d'embolie amniotique ont été analysées, dont 39 (38%) avaient les critères UKOSS positifs. Sur les 67 dosages d'IGFBP1 effectués, 10 (15%) étaient positifs, dont seulement 5 chez des patientes présentant des critères cliniques UKOSS positifs. La concordance selon le test Kappa entre les critères UKOSS et IGFBP1 était de 0,04 (IC95%: -0,14 ; 0,23) traduisant l'absence de concordance. Soixante-trois cytologies dans le LBA ont été effectuées. Vingt-trois patientes (37%) avaient des critères UKOSS positifs ainsi qu'une cytologie bronchique positive. La concordance entre les critères UKOSS et la cytologie dans le LBA était de -0,03 (IC95% : -0,2 ; 0,14). Quatre-vingt-dix-sept cytologies sanguines ont été réalisées, 10 (10%) avaient une cytologie sanguine et des critères UKOSS en faveur d'une embolie amniotique, donnant un Kappa de Cohen à 0,25 (IC95% :-0,08 ; 0,42).

Conclusion :

Cette étude n'a pas mis en évidence de concordance entre les critères cliniques UKOSS et les paramètres biologiques chez des femmes suspectes d'embolie amniotique.

MOTS CLES : Embolie amniotique, critères UKOSS, cytologie sanguine, LBA, IGFBP1

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Dominique CHASSARD

Membres : Monsieur le Professeur Pascal GAUCHERAND

Madame le Professeur Anne-Claire LUKASZEWICZ

Monsieur le Docteur Lionel BOUVET

Madame le Docteur Claire GARIEL

Madame le Docteur Catherine BOISSON-GAUDIN

DATE DE SOUTENANCE : 8 Novembre 2019

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 112 Cours Albert Thomas 69008 LYON

EMAIL : aude.charvet@sfr.fr