EPU Anesthésie Réanimation Obstétricale 7 juin 2007 Lille

Antifibrinolytiques et hémorragie obstétricale

Place du ROTEM

Anne-Sophie DUCLOY-BOUTHORS
Nathalie HELOU- PROVOST
C.LEJEUNE
C.NOBECOURT
Antoine TOURNOYS
Bénédicte WIBAUT

Maternité Jeanne de Flandre
CHRU de LILLE

Hémorragie obstétricale, première cause de mortalité et de morbidité maternelle

Hémorragie obstétricale, première cause de mortalité et de morbidité maternelle

En France

- = 30% des morts obstétricales directes = 10 décès par an .
- évitable dans 80 % des cas.
- =18 à 20% des admissions péripartum en réanimation
- Morbidité maternelle = 6,7 pour 1000 naissances (6,0 à 7,5): choc hémorragique, anémie sévère, complications des transfusions massives, insuffisance rénale, nécrose hypophysaire

Dans le monde

- 140 000 décès par an soit une femme toutes le 4 minutes. La moitié des morts surviennent dans les 24 heures qui suivent la naissance

Quelques questions

- **Quelle est la part des anomalies de l'hémostase dans la sévérité de l'hémorragie obstétricale ?**
- Comment surveiller ces anomalies ?
- Comment traiter ces anomalies ?

Que sait-on des variations de l'hémostase de la délivrance normale?

Gerbasi et al.

- 70 patientes

à terme après une grossesse normale

post-partum précoce non hémorragique (302 ± 109 ml)

- 5,6 ± 1.4 g/l en début de travail,
- 5.45 ± 1.5 g/l après la délivrance,
- 5.40 ± 1.48 g/l 3 heures après la délivrance,
- 5.6 ± 1.37 g/l 24 heures après la délivrance
- 5.45 ± 1.65 g/l 48 heures après la délivrance.

The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum haemorrhage

D.Charbit, L.Mandelbrot, E.Samain, D. de Prost for the PPH study group. J Thromb Haemostasis 2006

- La concentration du fibrinogène est le seul paramètre indépendant qui soit associé avec une évolution sévère de l'HPPP.

- Taux FI > 4 g/l = VPN 79% [68-89%],
- Taux FI < 2 g/l = VPP 100% [71-100%].

- La valeur prédictive de ces résultats s'accentuent de H0 à H4.

Hémorragie obstétricale

Analyse intermédiaire

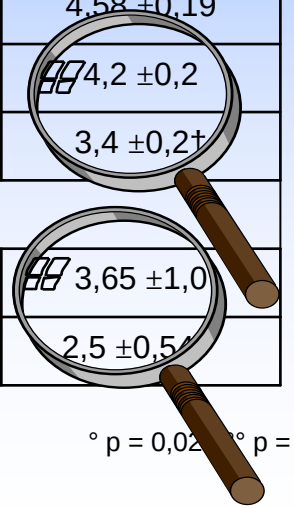
des premiers résultats d'hémostase de l'étude EXADELI

- 23 HPPP = 6 HPPP sévères + 17 HPPP non sévères (2066 ±274 vs 1267 ±76 ml)

  vs 23 PP contrôle non hémorragique: (222 ±126 ml).

- différence significative FI entre les groupes HPPP et le groupe contrôle et entre les groupes HPPP sévères et non sévères.

Groupes	FIBTEM A15 (mm) moyenne ±DS	Fg (g/l) moyenne ±DS
Contrôle (n=31)	23,8 ±1,02	4,58 ±0,19
HPPP T1 (n=23)	20,2 ±1,0*	4,2 ±0,2
HPPP T2 (n=23)	16,06 ±1,13†	3,4 ±0,2†
* p = 0,01 ; † p < 0,001		
Non sévères T2 (n=17)	17,3 ±4,8	3,65 ±1,0
Sévères T2 (n=6)	12,8 ±3,0°	2,5 ±0,5



° p = 0,02 ; ° p = 0,01

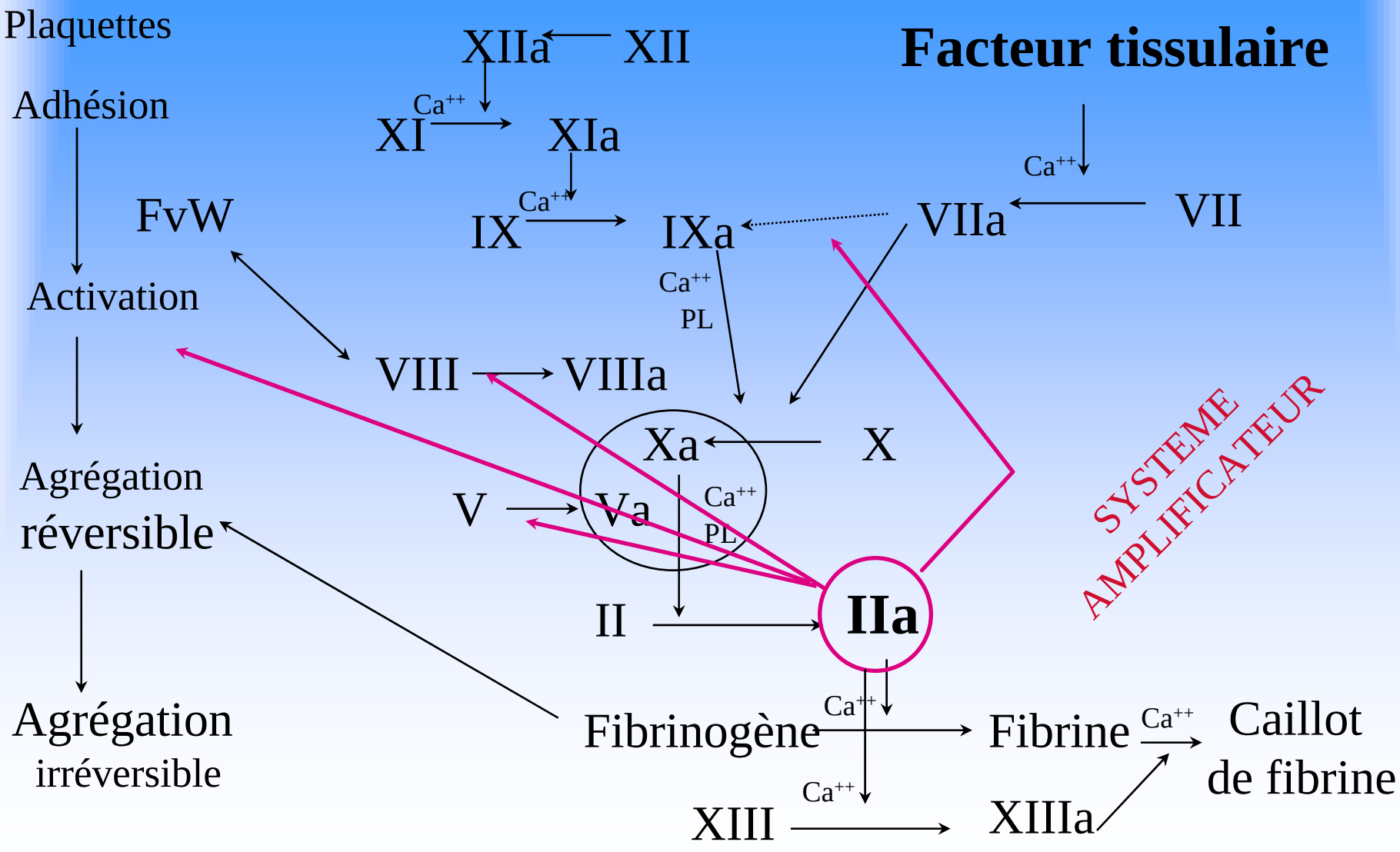
Hypofibrinogénémie acquise
quelle origine?

- Coagulopathie de dilution
- Perte du fibrinogène dans le flux hémorragique
- Coagulation intravasculaire disséminée
- Fibrinolyse

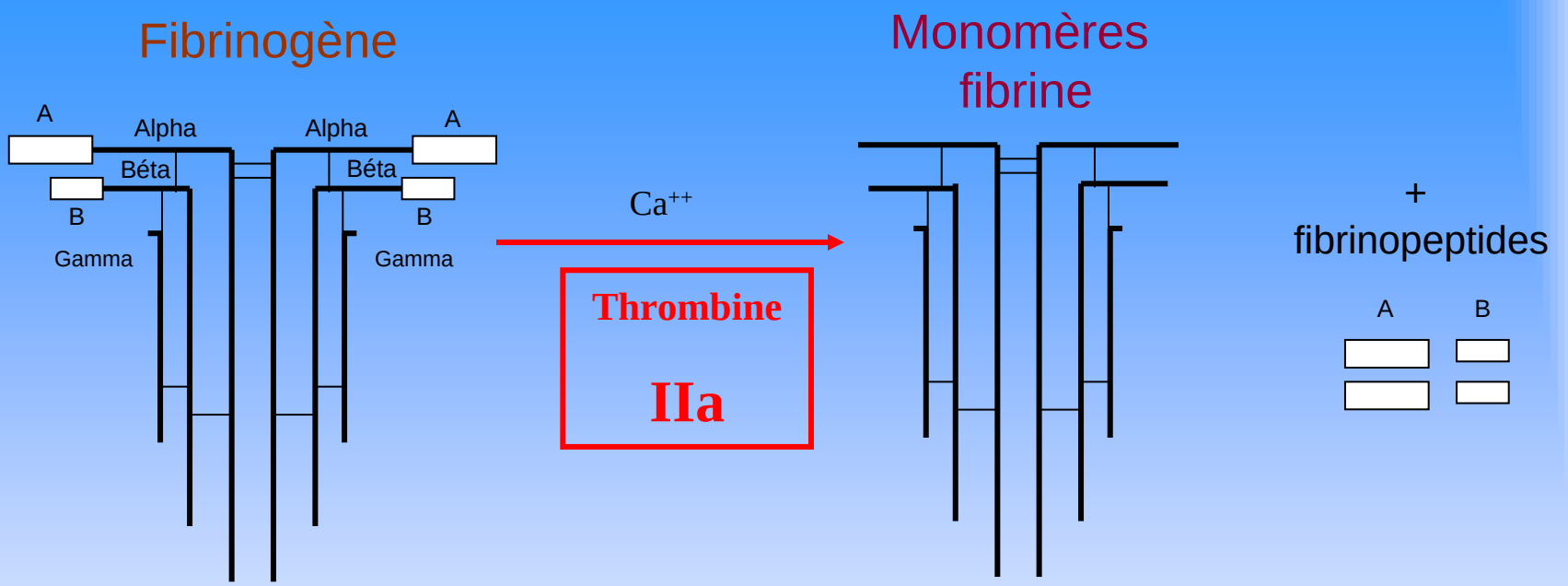
Hypofibrinogénémie acquise quelle origine?

- Coagulopathie de dilution et perte du F I dans le flux hémorragique = diminution parallèle des facteurs et des éléments figurés du sang
- Coagulation intravasculaire disséminée = excès de génération de thrombine et consommation des facteurs dans les microthromboses intravasculaires = diminution des facteurs II, I et V et de la NP.
- Fibrinolyse = excès de génération de plasmine et lyse des facteurs I et V et de la fibrine.

SYSTEME PROCOAGULANT NATUREL



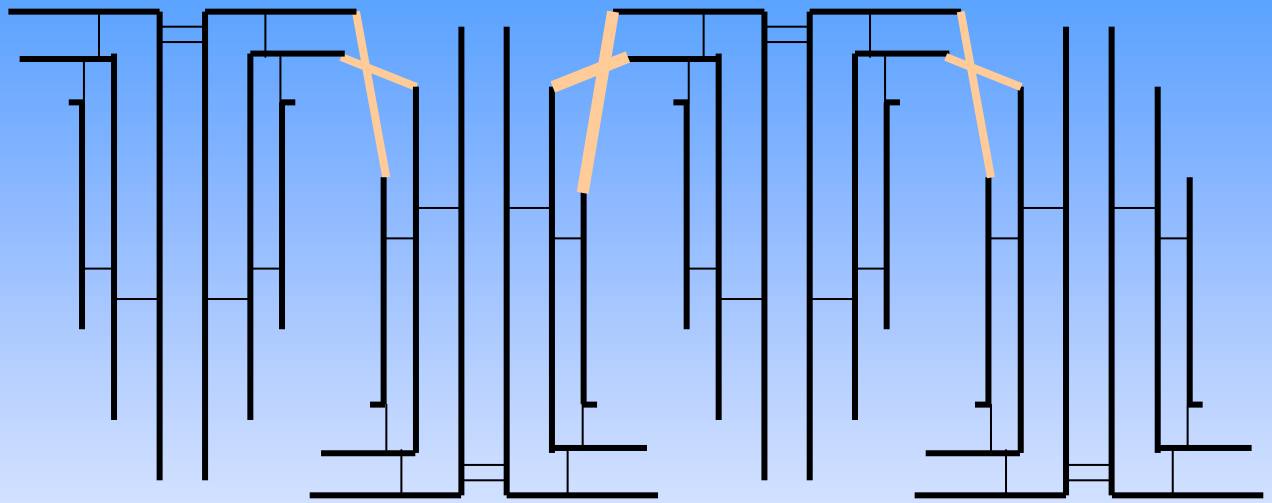
Fibrinoformation - Fibrinolyse



1 . Protéolyse du fibrinogène

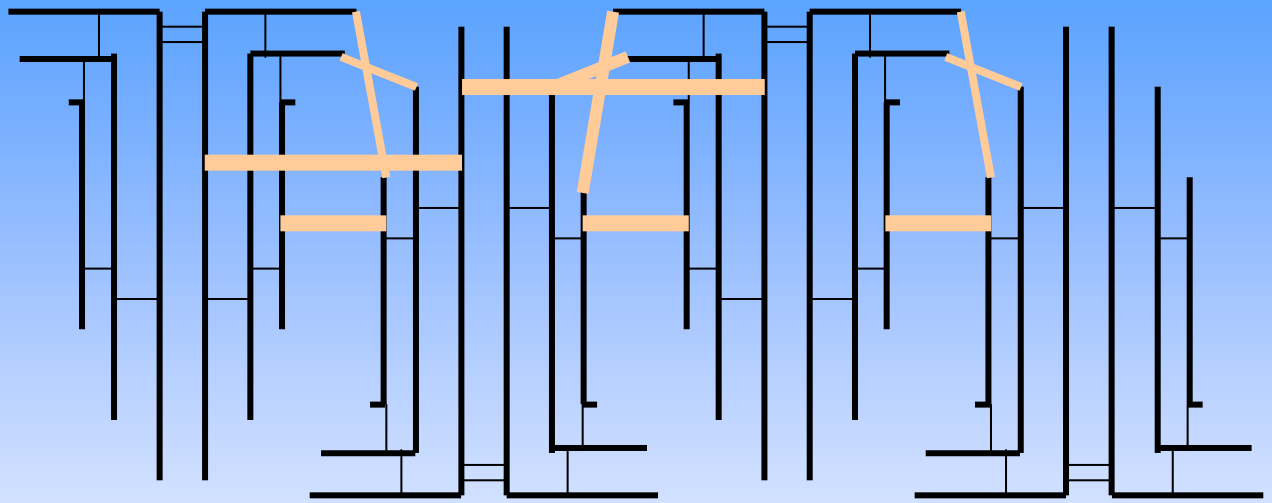
Fibrinoformation - Fibrinolyse

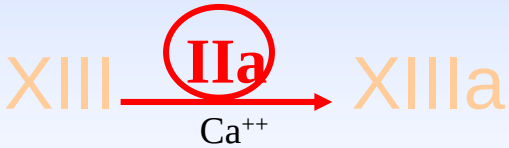
2 . Polymérisation des monomères



Fibrinoformation - Fibrinolyse

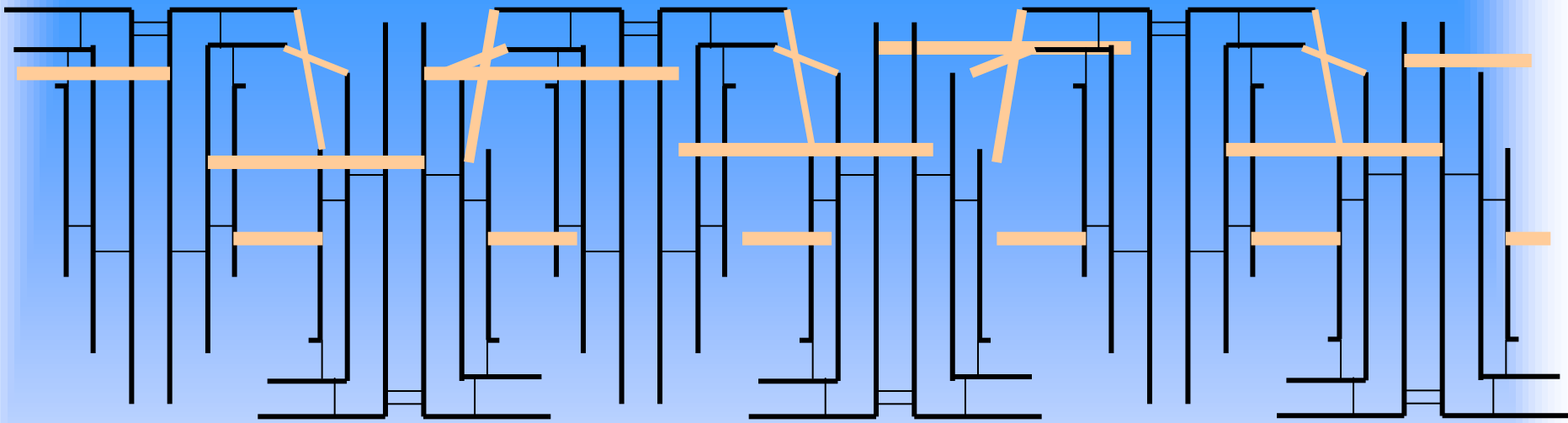
3 . Stabilisation des polymères

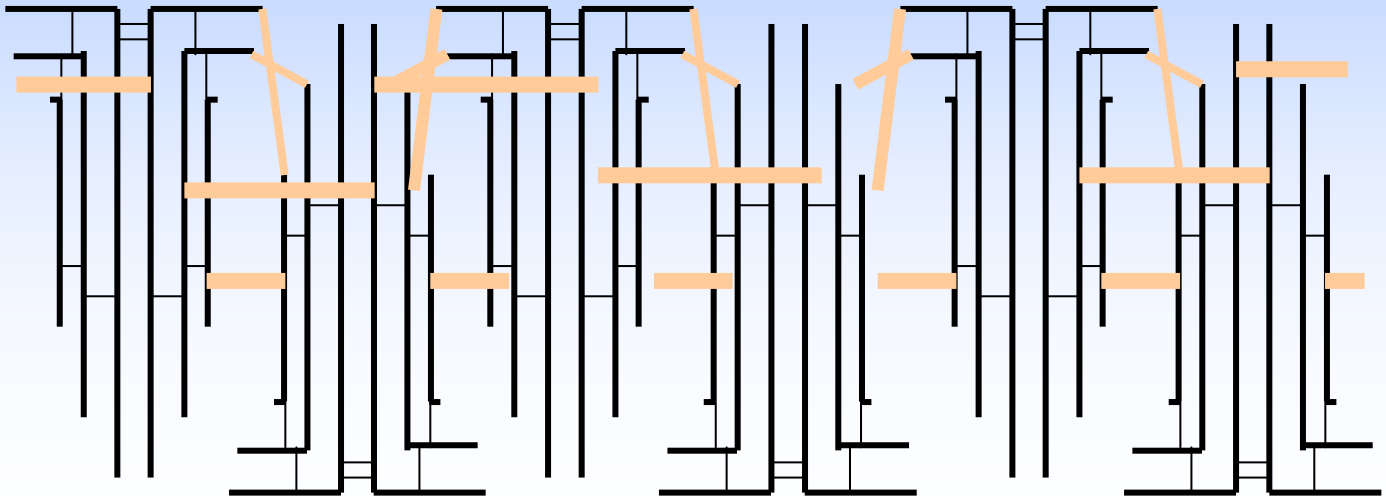




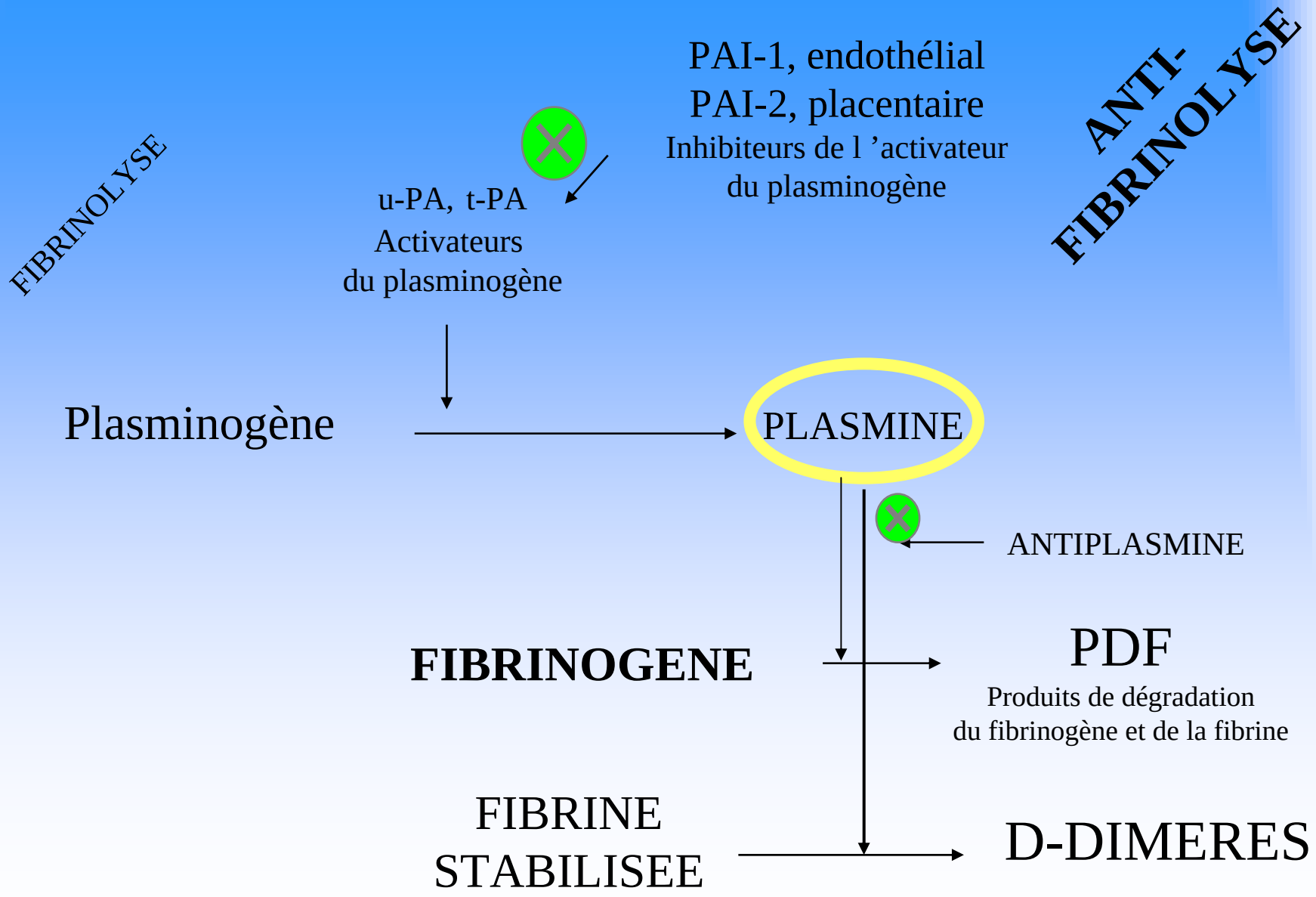
Fibrinoformation - Fibrinolyse

4 . Propriétés viscoélastiques

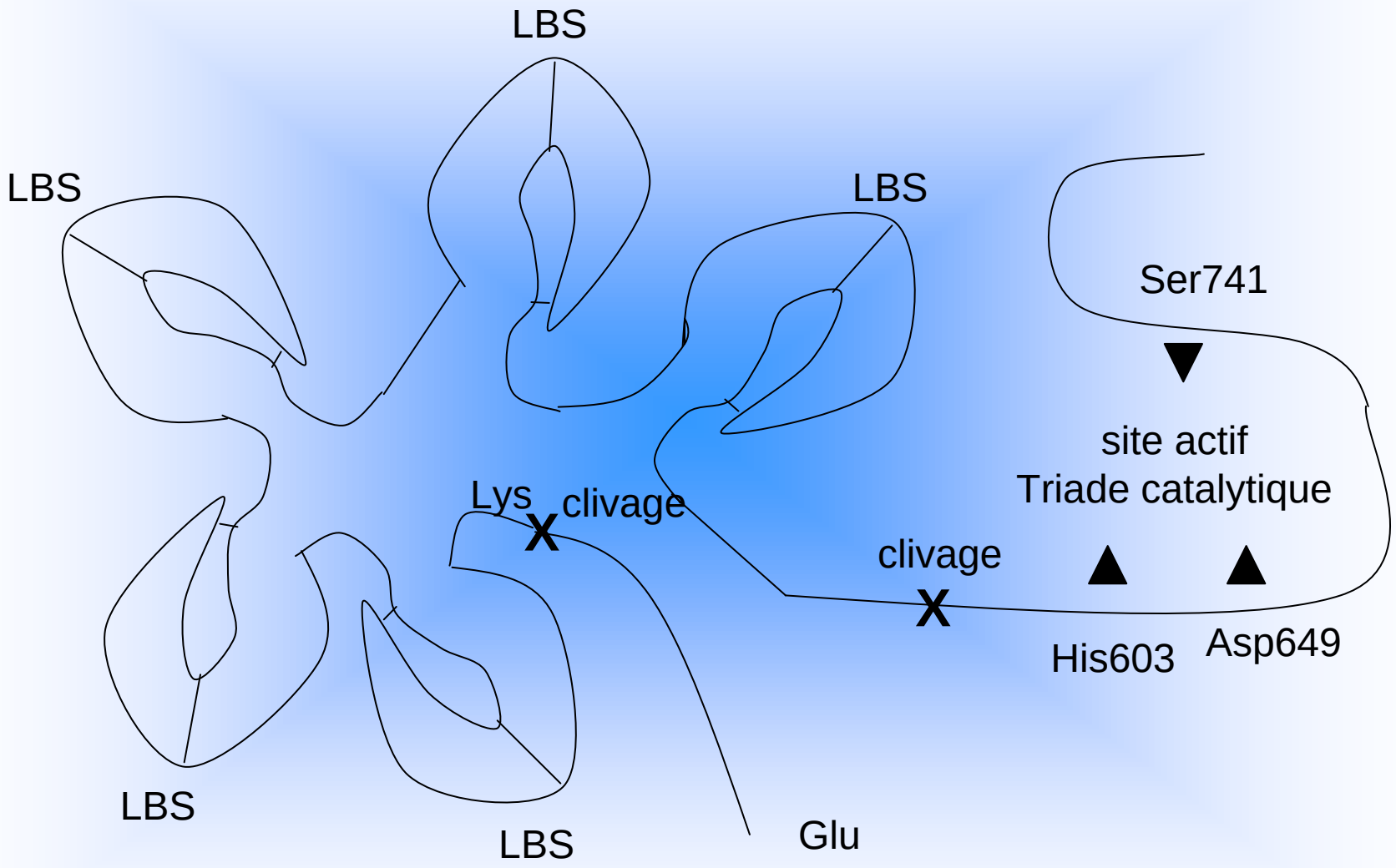




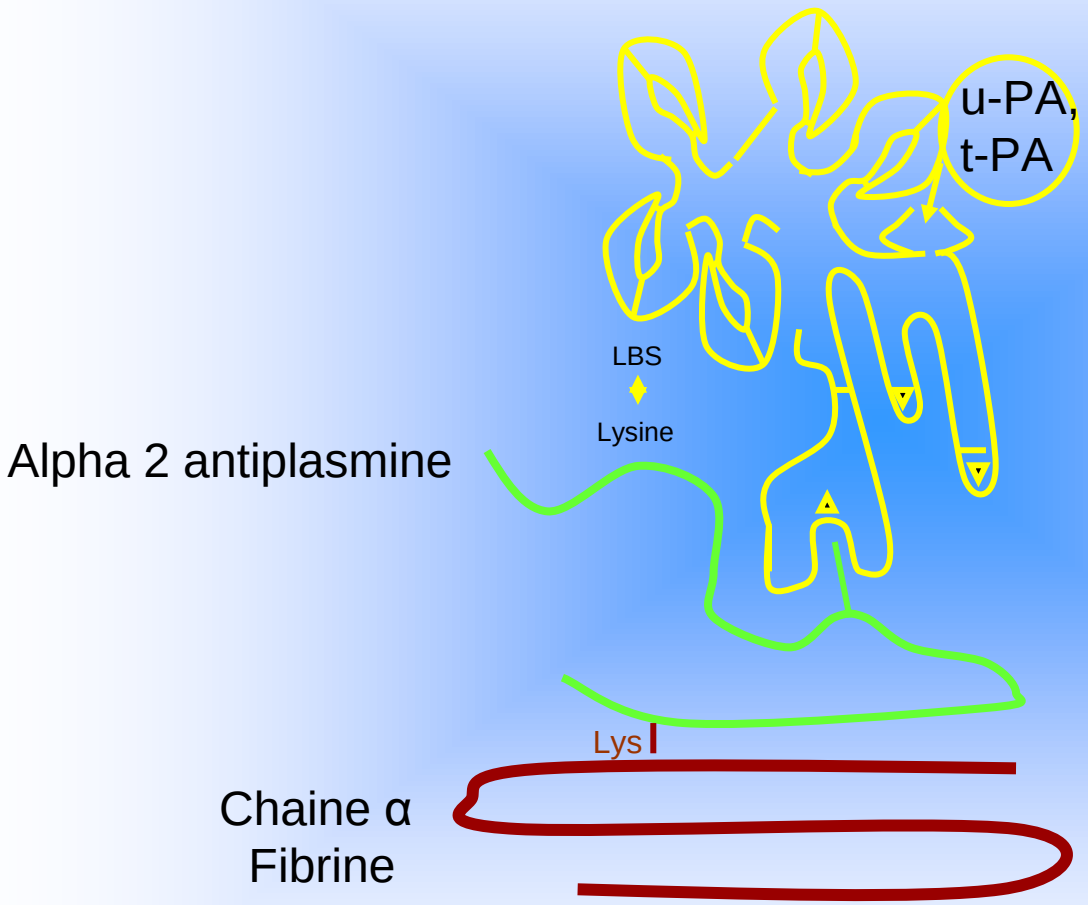
MODIFICATIONS GRAVIDIQUES : DIMINUTION DE LA FIBRINOLYSE



le plasminogène

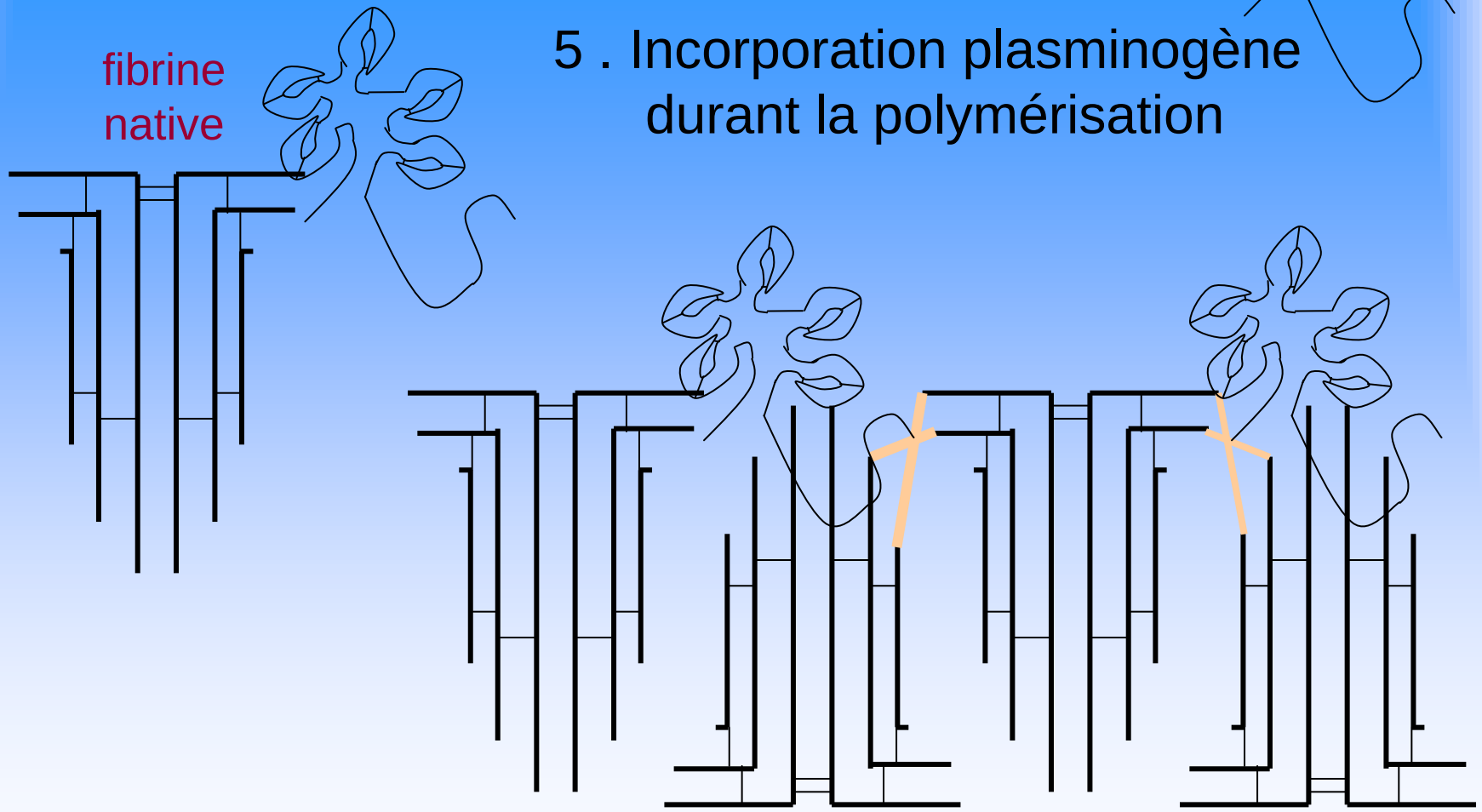


la plasmine


u-PA,
t-PA
LBS
Lysine
Alpha 2 antiplasmine
Lys
Chaine α
Fibrine

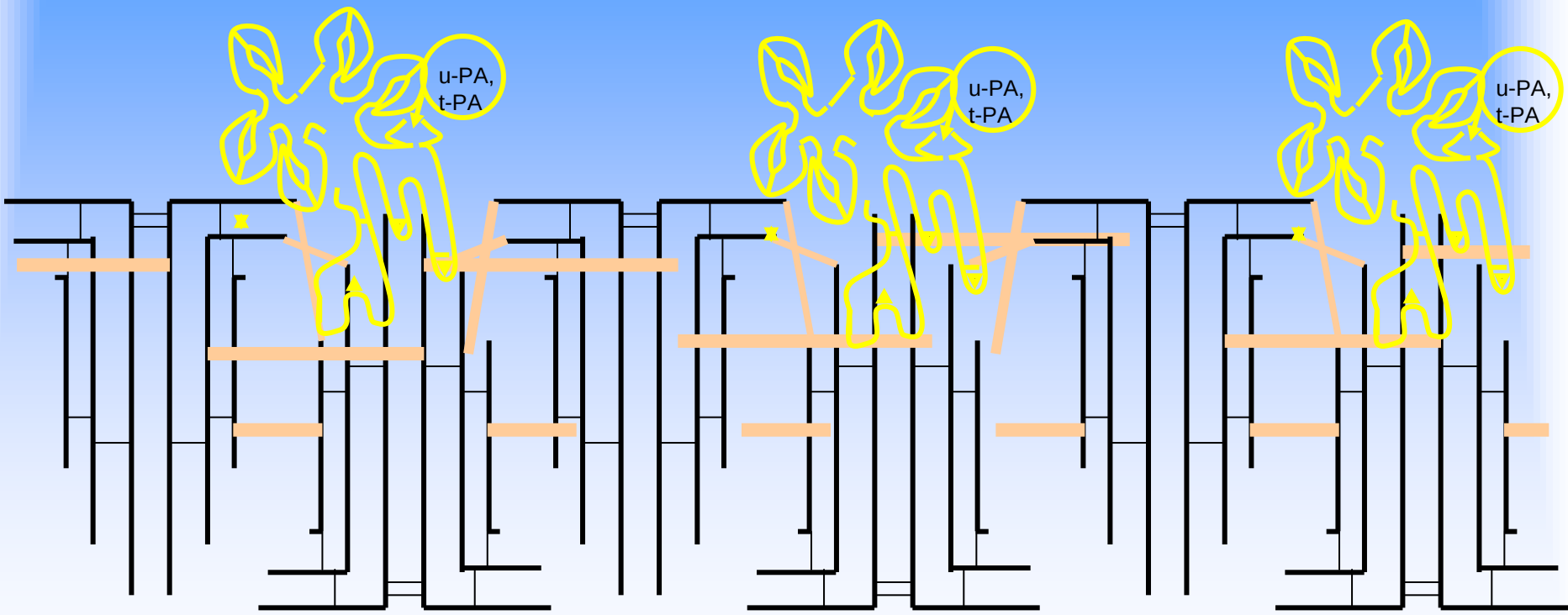
Fibrinolyse

5 . Incorporation plasminogène durant la polymérisation



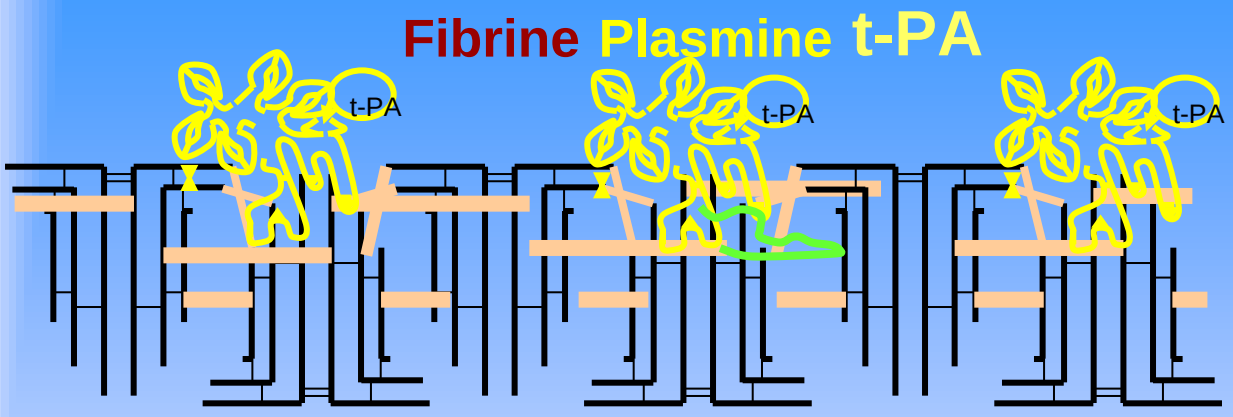
Fibrinolyse

6 . Complexe ternaire fibrine-plasmine-t-PA

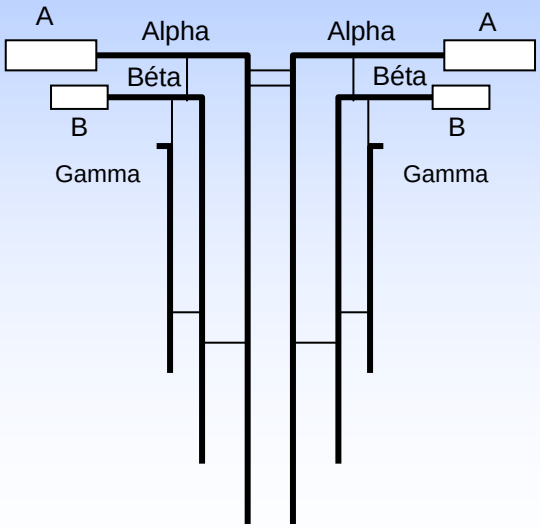


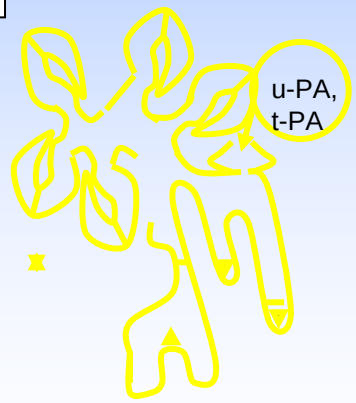
Fibrinolyse

7 . Dégradation de la fibrine et du fibrinogène par la plasmine



= **D Dimères + X Oligomères**





Résidus de la fibrinolyse

=

Fragments X ,Y, D, E (pas de FpA et FpB)

Résidus de la fibrinogénolyse

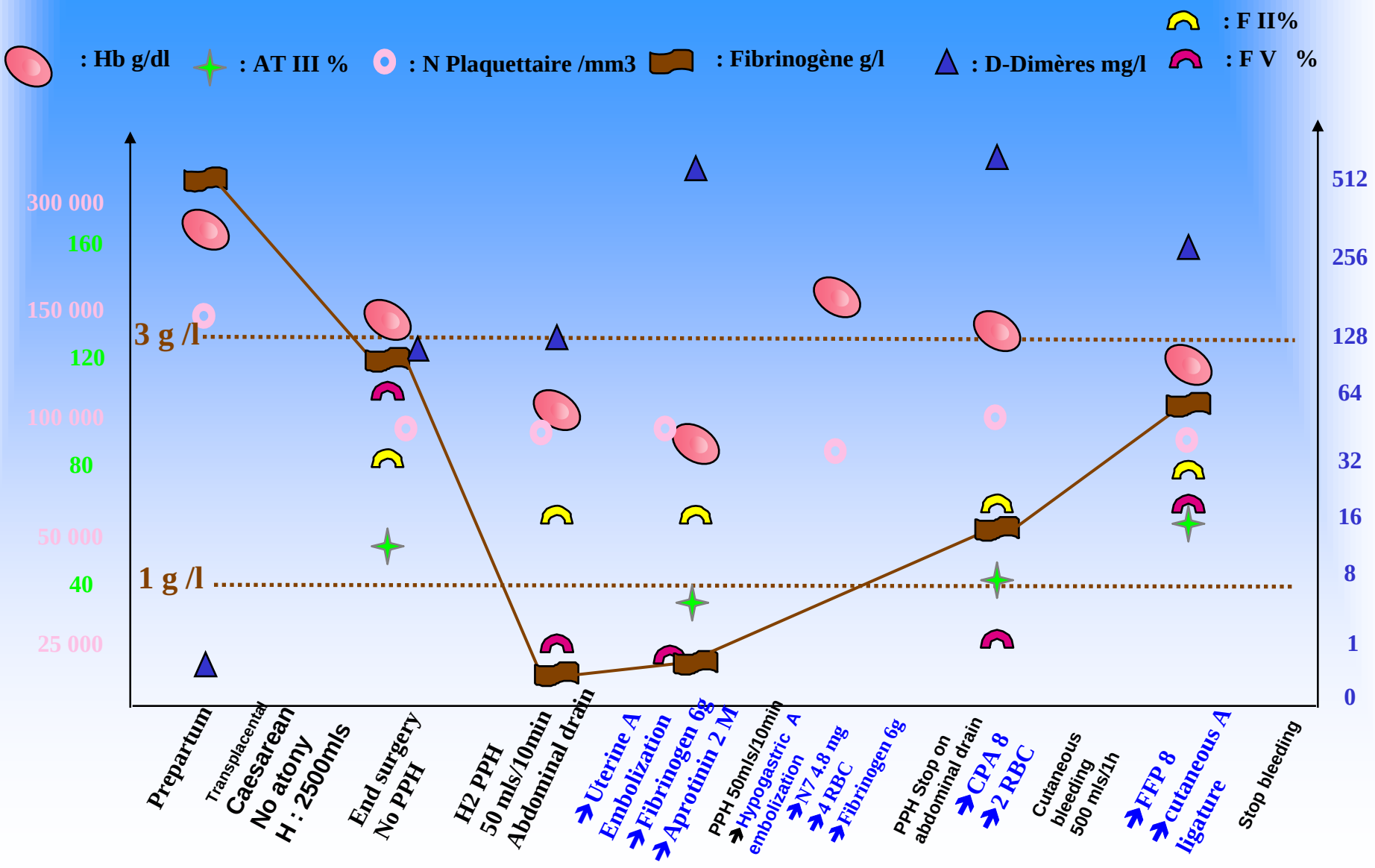
Quelques questions

- Quelle est la part des anomalies de l'hémostase dans la sévérité de l'hémorragie obstétricale ?
- **Comment surveiller ces anomalies ?**
- Comment traiter ces anomalies ?

Surveillance biologique de la CIVD thrombotique et hémorragique

Marqueurs	VALEUR FEMME NON ENCEINTE	VALEUR FEMME ENCEINTE	PREECLAMPSIE SEVERE SANS RCIU, NI SIGNE DE SOUFFRANCE VISCERALE	PREECLAMPSIE SEVERE AVEC RCIU OU SIGNES D'ISCHEMIE VISCERALE	CIVD HEMORRAGIQUE ET FIBRINOLYTIQUE
Numération plaquettaire (/mm^3)	150 à 450 000	100 à 300 000	80 à 300 000	20 à 150 000	20 à 150 000
TP (%)	70 à 100	80 à 100	90 à 100	90 à 100	20 à 60
Tca (s)	< 40	< 40	<40	25 à 32	> 40
Fibrinogène (g/l)	2 à 4	3 à 4,5	3,5 à 5	4 à 5,5	< 3
PDF (µg/ml)	0	<10	<10	10 à 20	> 20
D-Dimères (µg/ml)	< 500	500 à 1000	1000 à 1500	4000 à 6000	> 10 000
Complexes solubles	0	0	0	+	+++
F II (%)	70 à 100	100 à 140	100 à 140	100 à 140	60 à 80
F V (%)	70 à 100	100 à 140	100 à 140	100 à 140	20 à 60
F VII+X (%)	70 à 100	100 à 140	100 à 140	100 à 140	60 à 80
Complexes TAT	0	+	++	+++	++++
AT (%)	80 à 100	80 à 120	70 à 90	< 70	< 70

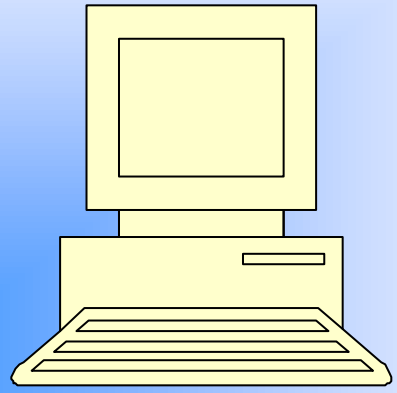
Evolution des paramètres biologiques de la coagulation au cours du processus hémorragique et de chacune des étapes du traitement

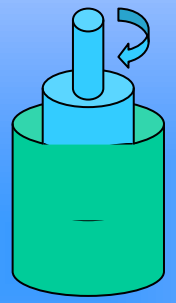


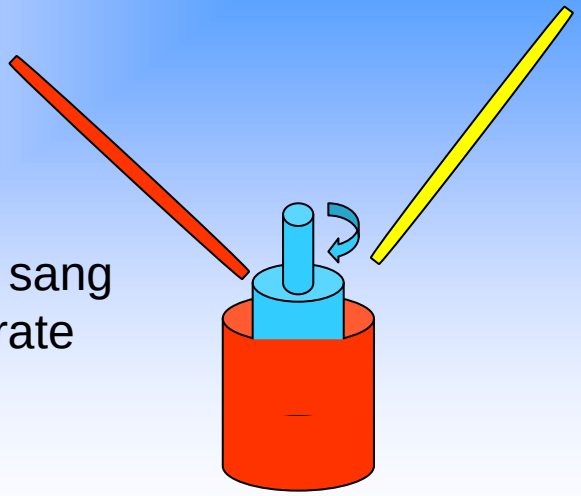
Thromboélastomètre rotatif ROTEM Biodis Pentapharm Germany

Thromboélastomètre rotatif

- ROTEG ®







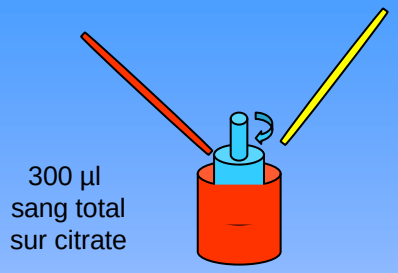
30 µl réactifs

300 µl sang
sur citrate

Principes

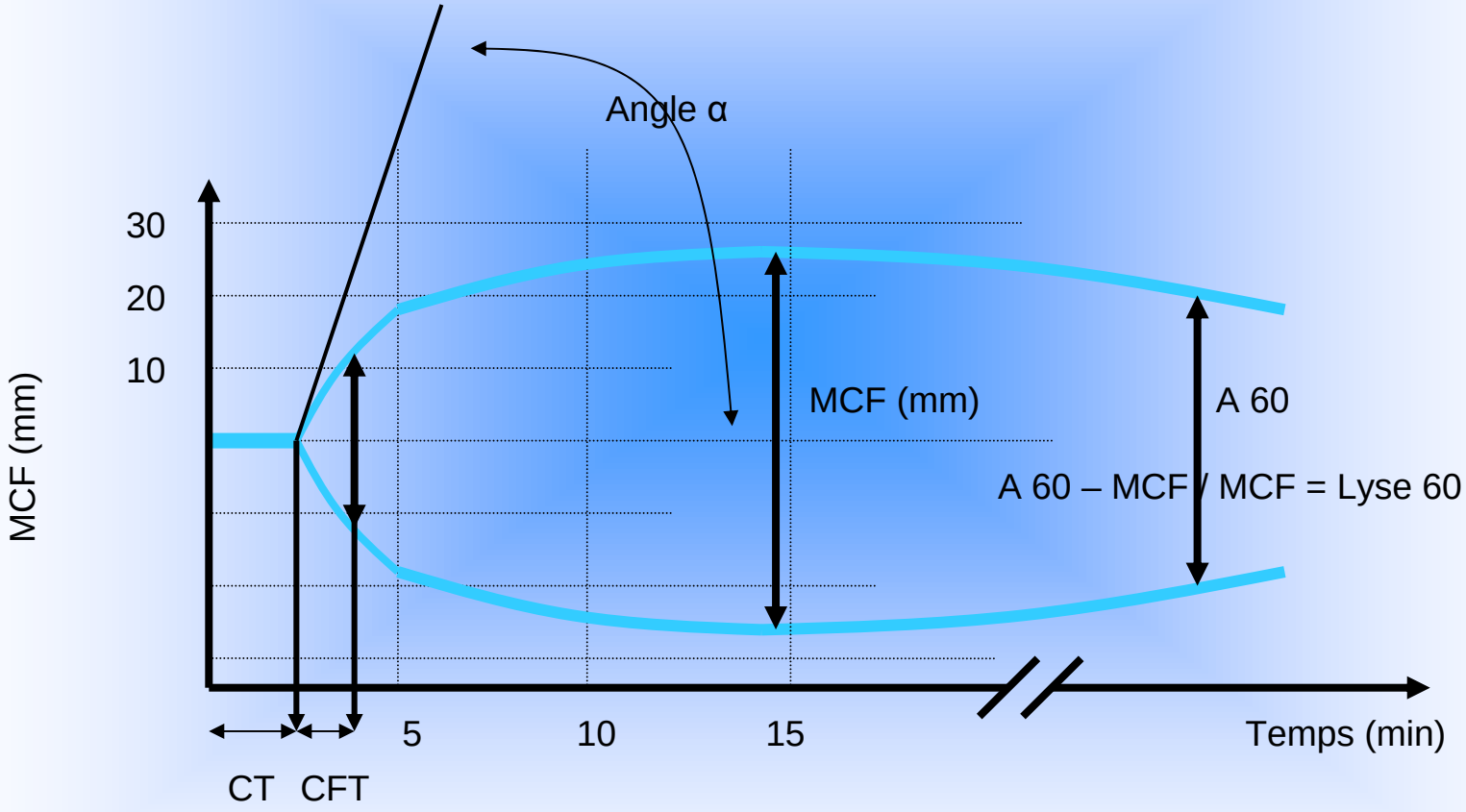
- Mesure les propriétés viscoélastiques d'un caillot en formation après activation in vitro de l'hémostase
- Étudie successivement :
  - Voie extrinsèque
  - Voie intrinsèque
  - Voie extrinsèque sans les plaquettes : fibrinoformation
  - Inhibition fibrinolyse
  - Effet de l'héparine

Différents modes d'analyse



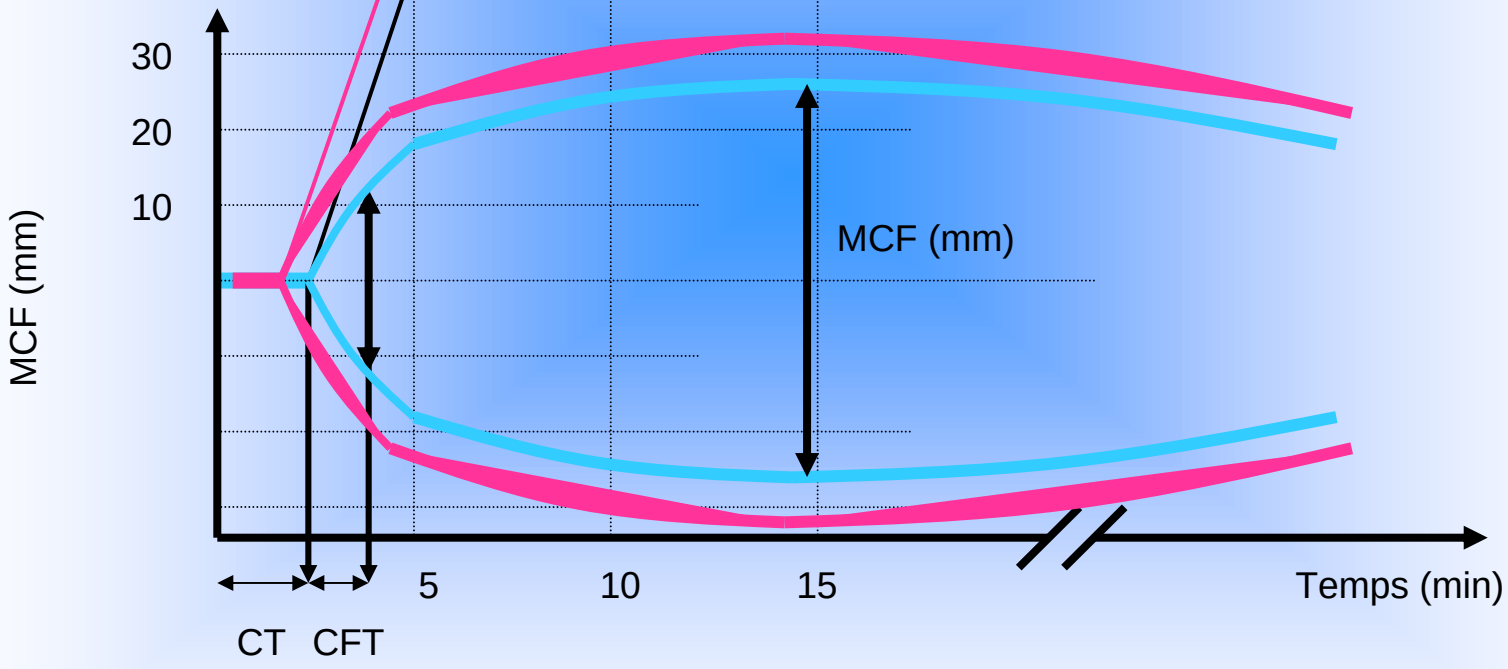
- Facteur Tissulaire + FVII + Ca + héparinase
  ➔ **EXTEM** ➔ voie extrinséque
- FT + FVII + Inhibiteur plaquettaire +Ca
  ➔ **FIBTEM** ➔ fibrinoformation
- Inflammation
  ➔ **INTEM**➔ voie intrinséque
- FT + FVII + Aprotinine + Ca
  ➔ **APTEM** ➔ fibrinolyse
- Finfla + Héparinase + Ca
  ➔ **HEPTEM** ➔ part de l'héparine

Paramètres étudiés



ROTEM : Outil d'observation de l'hémostase délocalisé
Hypercoagulabilité gravidique et puerpérale

Mesurée par
le raccourcissement du CFT (53s), et
l'augmentation de l'angle alpha (78°)
et de la MCF (75mm)

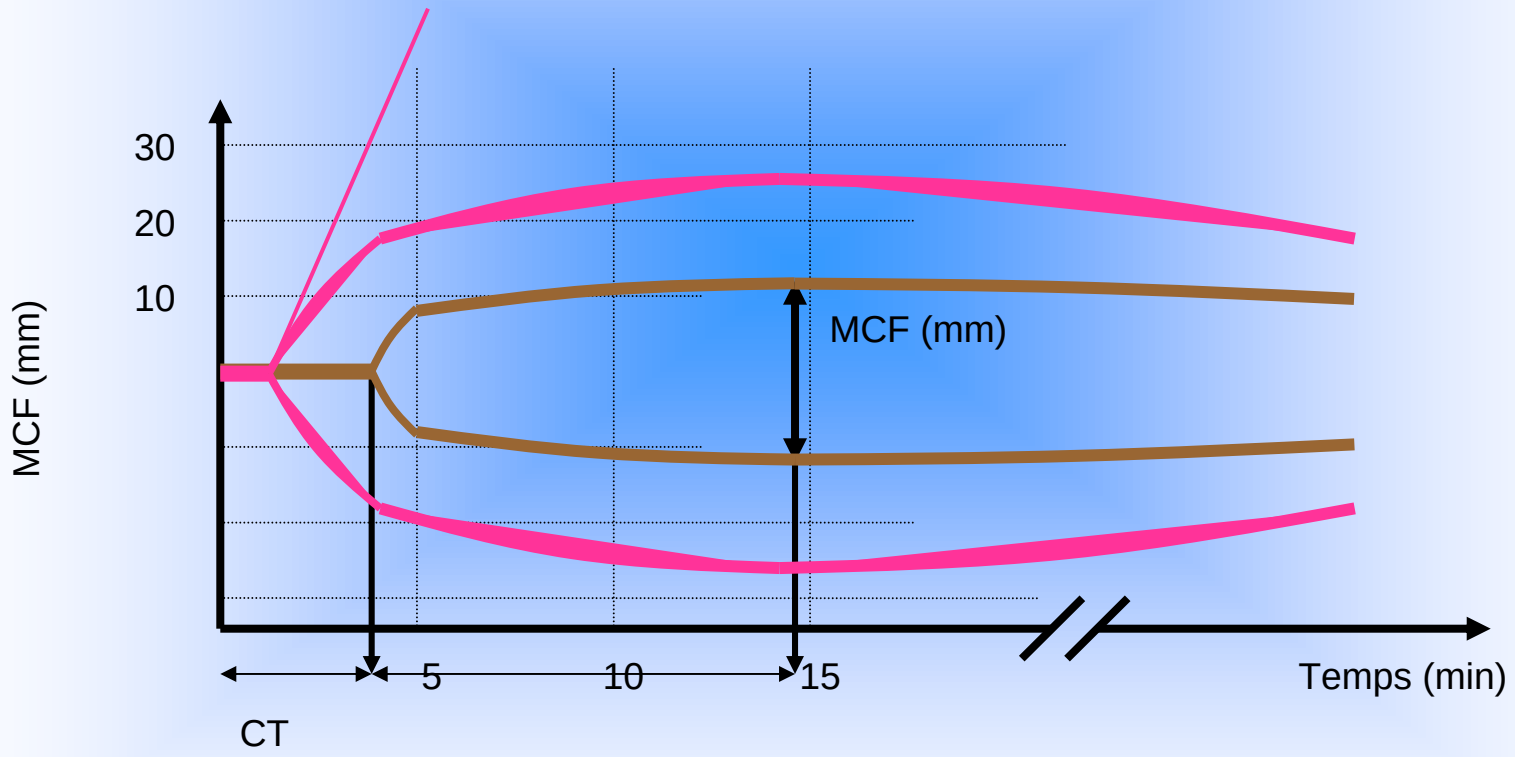


ROTEM: Outil d'analyse discriminant et rapide

Amplitude du FIBTEM à 15 minutes: 25mm

Image de la coagulation plasmatique et de la fibrinoformation

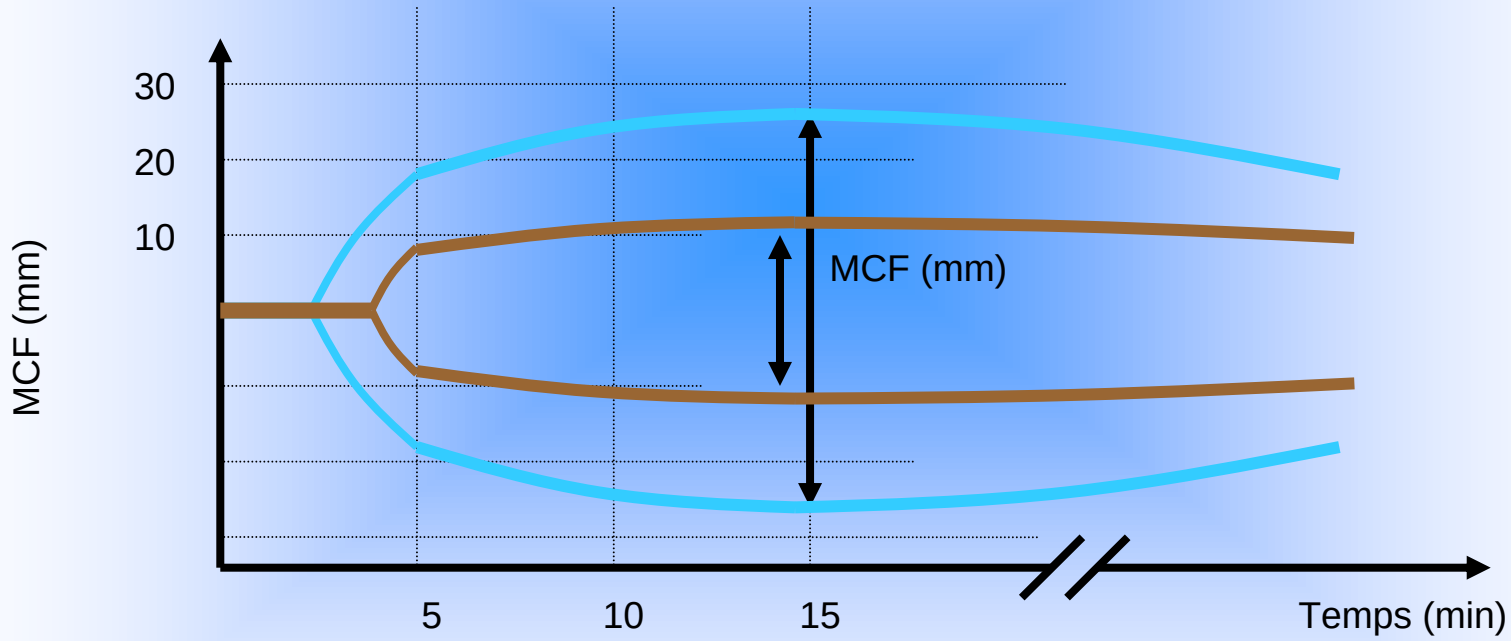
Corrélation linéaire forte avec taux plasmatique du fibrinogène $r^2=0.65$



ROTEM: Outil d'analyse discriminant et rapide

Delta du MCF de l'EXTEM et du FIBTEM : n=20mm

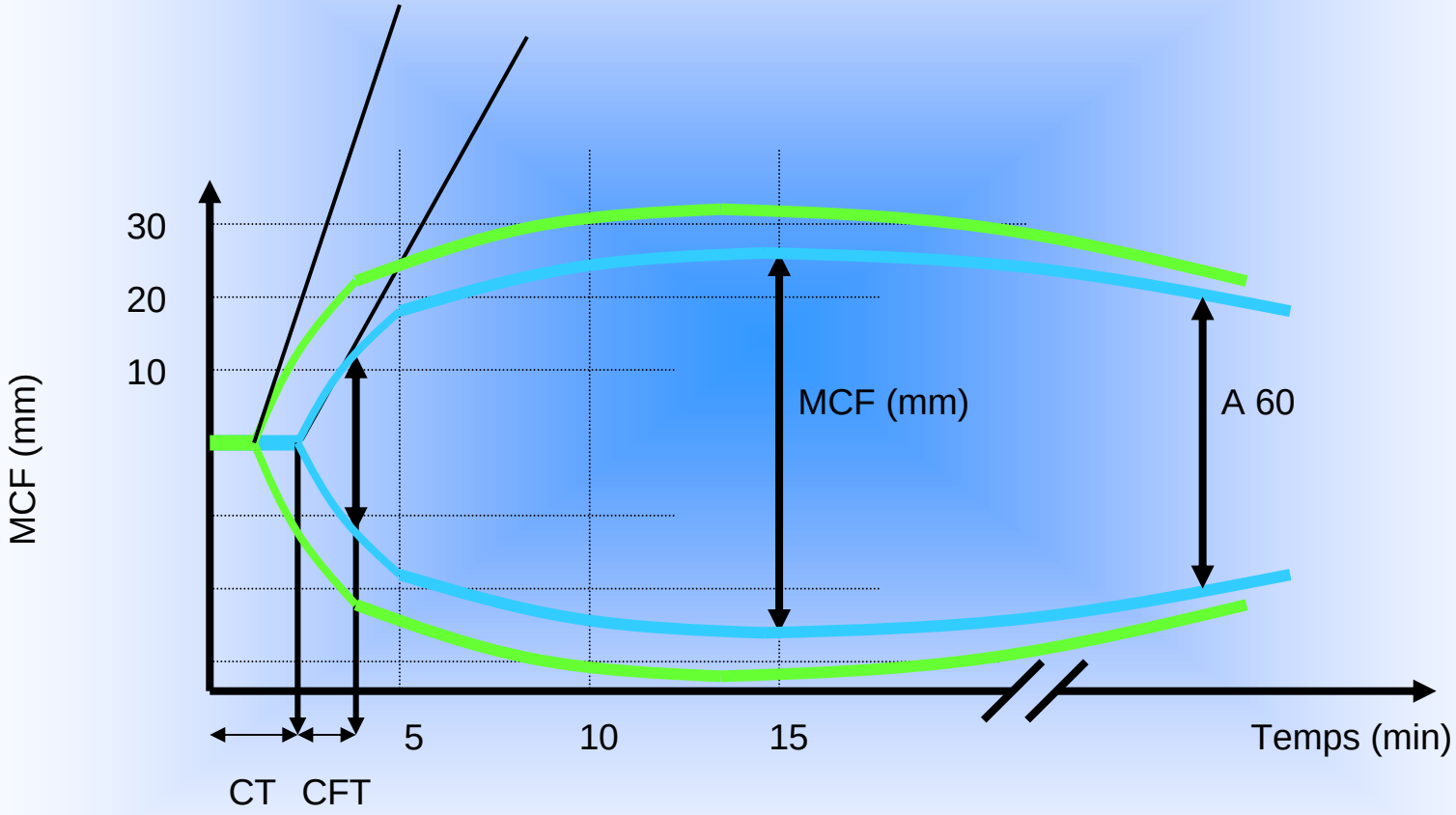
Image de l'hémostase primaire et de la fonction plaquettaire



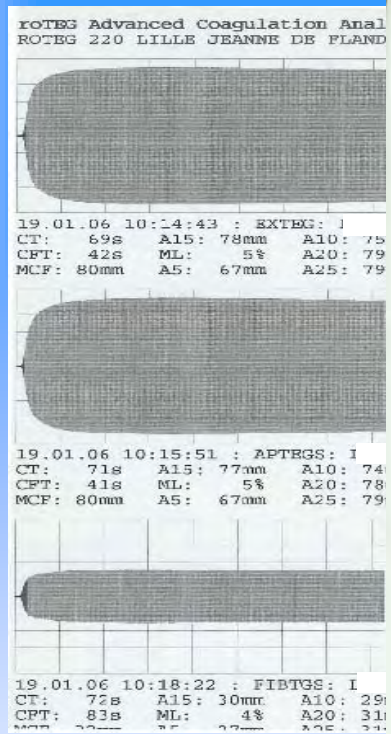
Le ROTEM : Outil Dynamique. Fibrinolyse

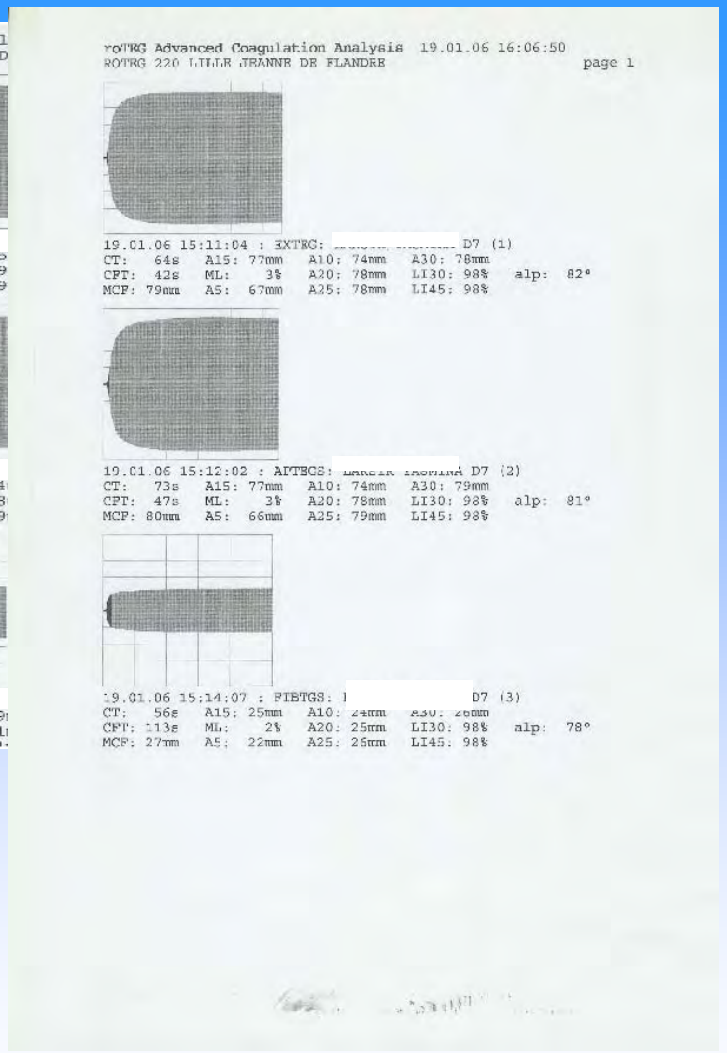
Mesure de la Lyse maximale ML: 4%

Mesure de la correction de l'hypocoagulabilité par l'aprotinine in vitro : APTEM



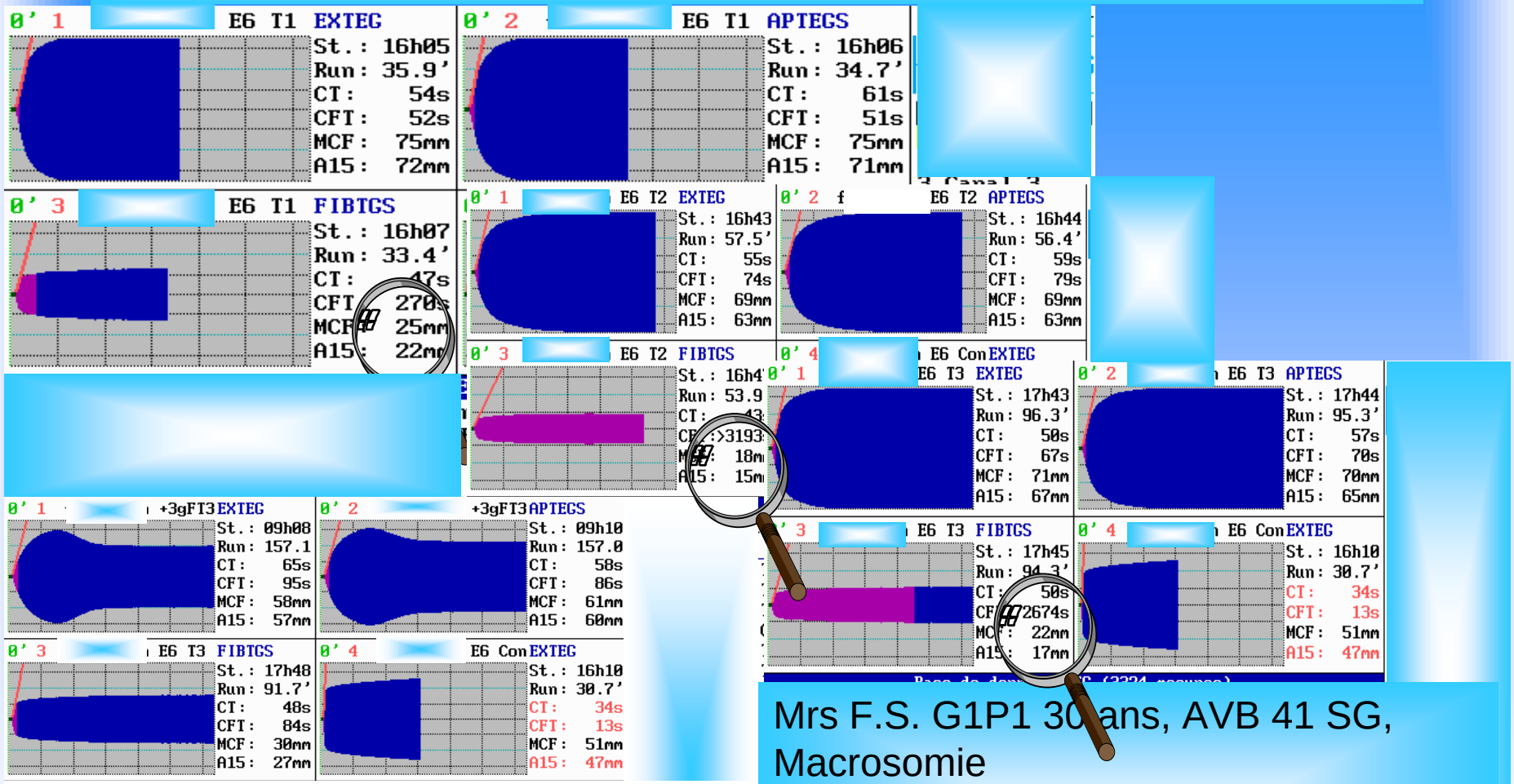
Normal pregnancy and post-partum





	GN7	DN7
Hb g/dl	9.2	8.5
Fibrinogen g/l	4.2	4.0
Platelets $10^9/mm^3$	381	350
F II %	92	86
F V %	113	108
FST	Neg	Neg
D Dimers ng/ml	1586	2010

Hémorragie de la délivrance



ML 40%

Raccourcissement CT et CFT et maintien du MCF sur l'APTEM versus l'EXTEM

Mrs F.S. G1P1 30 ans, AVB 41 SG, Macrosomie

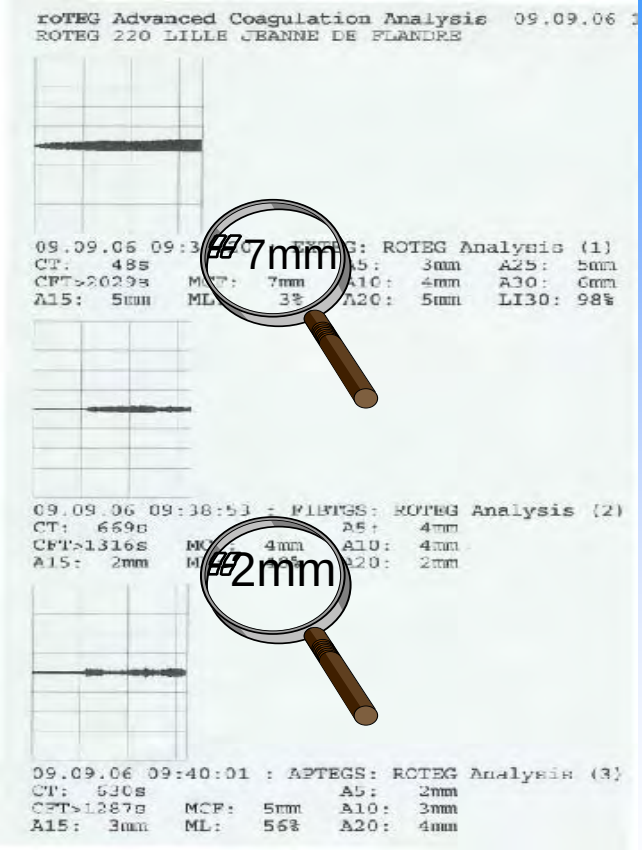
Atonie Vol = 2000mls inclusion exadeli research program, groupe controll

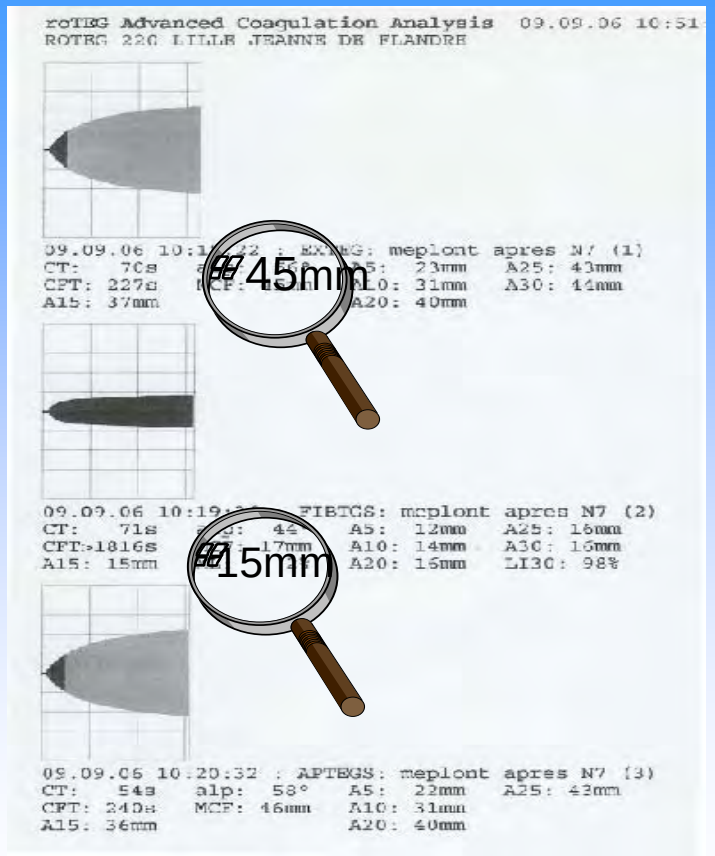
Arrêt du saignement à 30 min et reprise après 2h (TTT aveugle: Clottagen 3g)

Embolie amniotique : Evolution du ROTEM

avant et après procoagulant pack =

Aprotinine 2M + Fibrinogène 6 g + PFC 4 + Novoseven 4.8mg

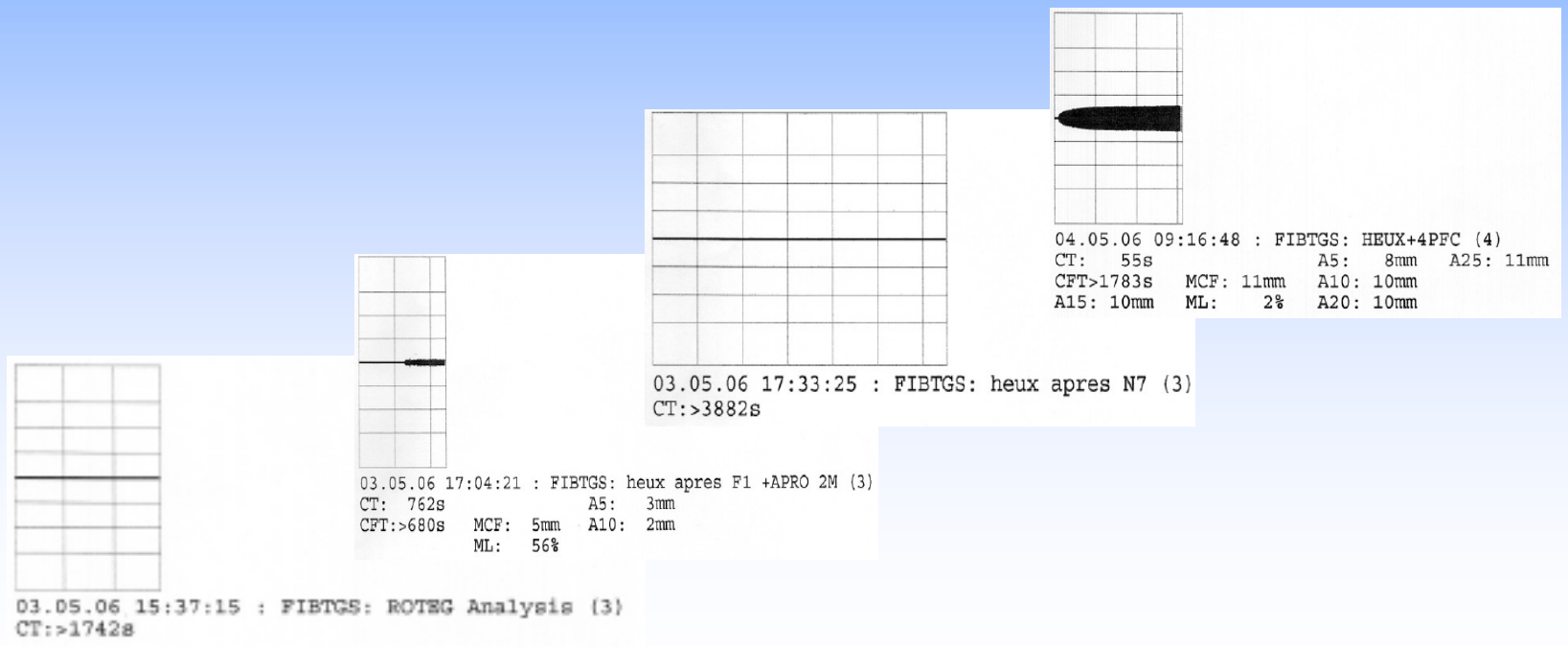




ROTEM

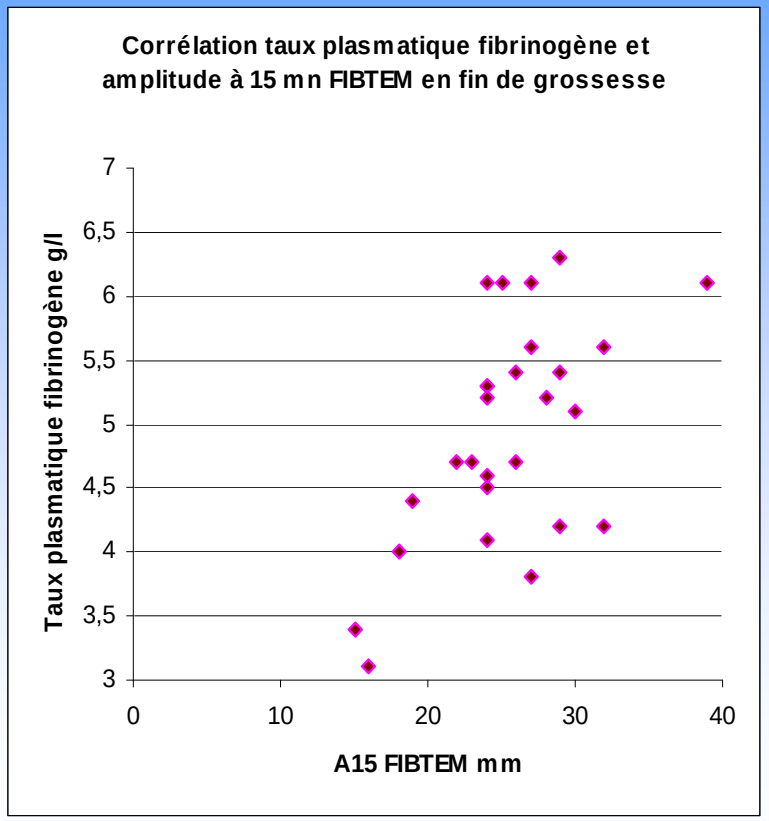
en surveillance rapprochée des paramètres de l'hémostase

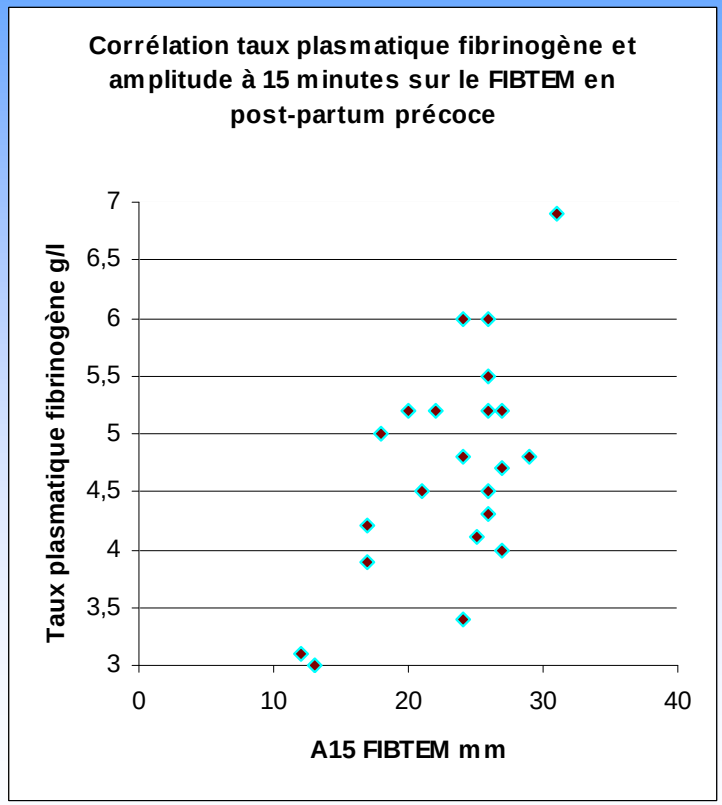
- Corrélation excellente entre
  - Le taux plasmatique du fibrinogène et
  - Le MCF et l'amplitude à 15min du FIBTEM
- Information pertinente cliniquement et précoce



Normal and pathologic values of fibrinogen plasma level and A15 amplitude of FIBTEM

- Excellent correlation (n= 179 - Pearson coef : 0.65 p<0.01) between
  - Fibrinogen plasma level and
  - MCF or amplitude of Fibtem





Hémorragie 1500ml
débit > 500ml/30min entre T1 et T2

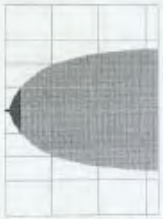
roTEG Advanced Coagulation Analysis 09.02.07 09:01:
ROTEG 220 LILLE JEANNE DE FLANDRE

09.02.07 08:39:19 : EXTEG: [redacted] T1 (1)
CT: 46s alp: 65° A5: 26mm
CFT: 182s MCF: 47mm A10: 37mm
A15: 43mm A20: 47mm

09.02.07 08:41:23 : APTEGS: [redacted] T1 (2)
CT: 57s alp: 70° A5: 29mm
CFT: 150s MCF: 49mm A10: 41mm
A15: 46mm

09.02.07 08:42:51 : FIBTGS: [redacted] T1 (3)
CT: 56s alp: 68° A5: 16mm
CFT: 970s MCF: 20mm A10: 18mm
A15: 19mm

roTEG Advanced Coagulation Analysis 09.02.07 09:38:57
ROTEG 220 LILLE JEANNE DE FLANDRE



09.02.07 09:06:20 : EXTEG: [redacted] T2 (1)
CT: 58s alp: 70° A5: 29mm A25: 51mm
CFT: 155s MCF: 53mm A10: 40mm A30: 52mm
A15: 45mm A20: 49mm

09.02.07 09:08:21 : APTEGS: [redacted] T2 (2)
CT: 85s alp: 73° A5: 32mm A25: 52mm
CFT: 122s MCF: 54mm A10: 42mm
A15: 48mm A20: 51mm

09.02.07 09:14:43 : FIBTGS: [redacted] T2 (3)
CT: 64s alp: 68° A5: 15mm
CFT>1381s MCF: 19mm A10: 17mm
A15: 18mm A20: 18mm

Quelques questions

- Quelle est la part des anomalies de l'hémostase dans la sévérité de l'hémorragie obstétricale ?
- Comment surveiller ces anomalies ?
- **Comment traiter ces anomalies ?**

Objectifs du traitement et moyens de surveillance

- Obturer les plaies vasculaires
  - Traitement de l'atonie utérine,
  - Ligatures artérielles utérines,
  - Embolisation,
  - Hystérectomie d'hémostase
- Maintenir l'hémostase primaire =
  - 1CPA 6 si NP <50 $10^9/mm^3$
- Maintenir le potentiel coagulant plasmatique
- Bloquer l'excès de fibrinolyse

Les médicaments procoagulants

Objectif:

•Maintenir le taux plasmatique du fibrinogène > 1g/l et

•Maintenir l'activité des autres facteurs > 30%

Moyens

- Fibrinogène : 3 à 12g = 1 à 4 flcs 1,5g

  Clottagen® LFB France,

  Fibrinogène T1 ® LFB France,

  Fibrinogen ® ZLB Germany

- PFC : 20 ml/kg = 1 PFC/10kg = 6 à 8 poches

Les médicaments procoagulants

Objectif:

•Renforcer la coagulation plasmatique

•en générant un excès de thrombine

Moyens

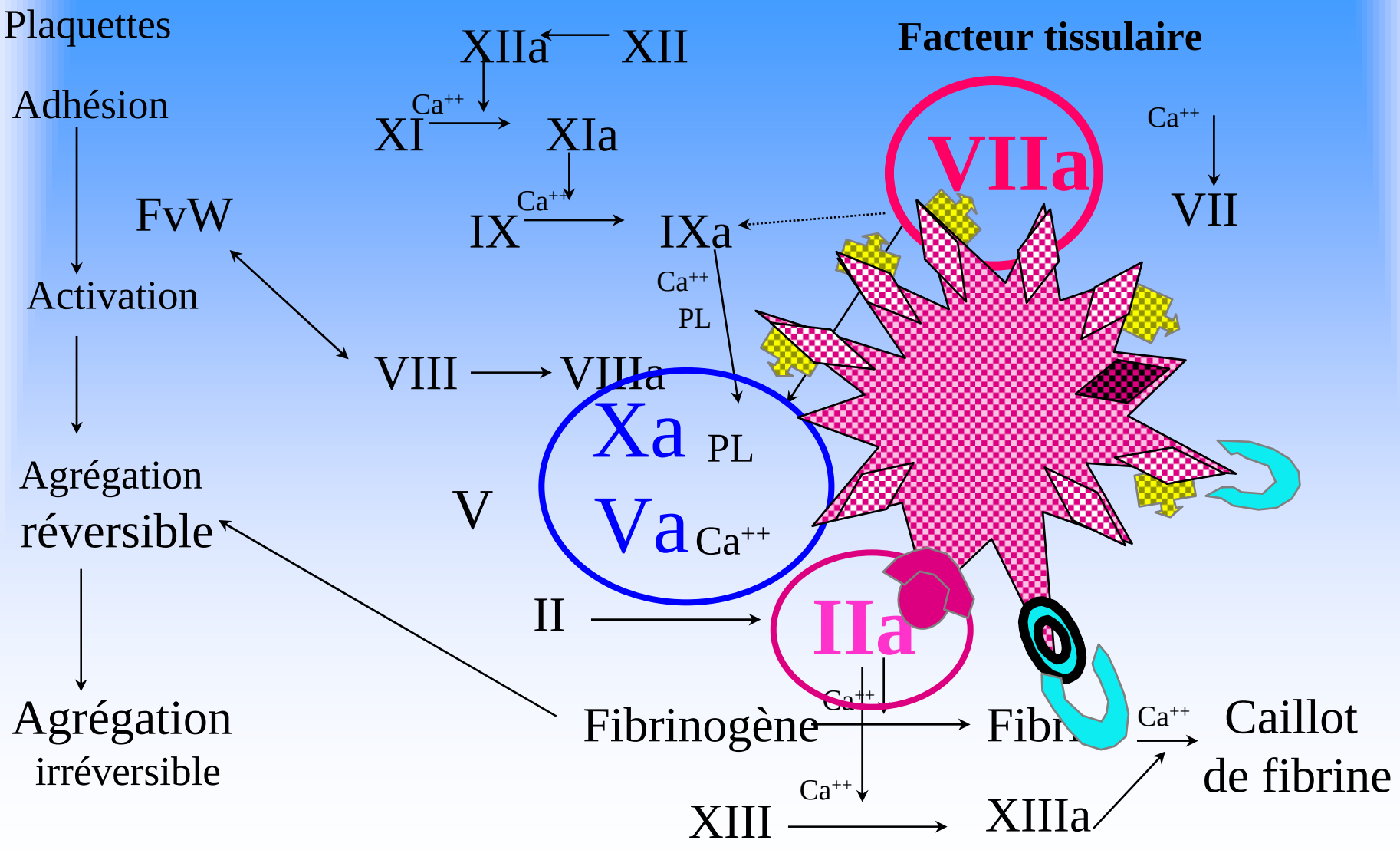
- Novoseven® Facteur VII a recombinant

  Novonordisk Danemark

- Poso = 60µg/kg = 4,8 à 7,2mg = 1flc 4.8 ± 1flc 2.4

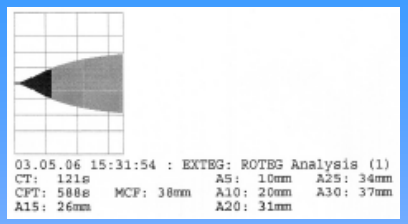
  à renouveler si besoin

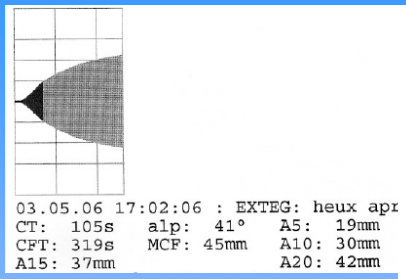
SYSTEME PROCOAGULANT NATUREL

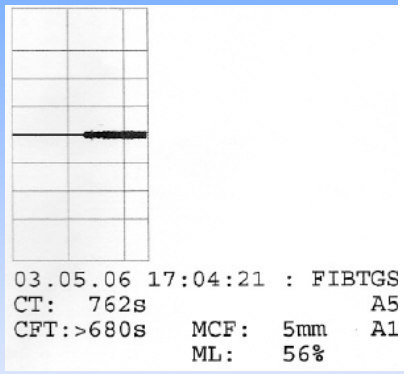


Surveillance cinétique de l'évolution de l'hémorragie et du potentiel coagulant selon les traitements

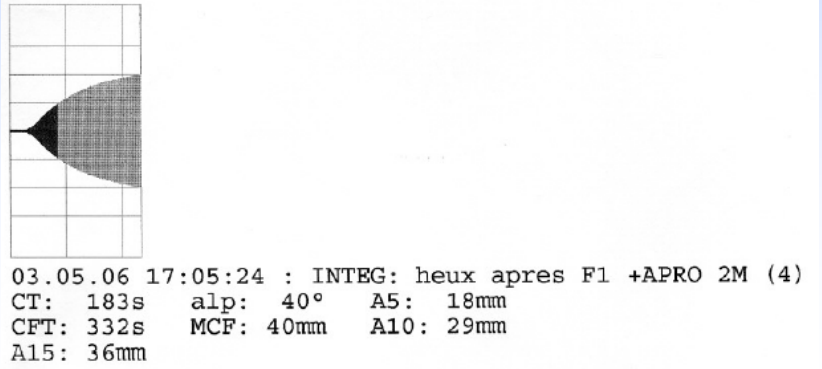
ROTEM 3





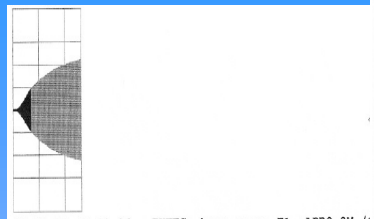


- Total hémorragie = 3000–3500 ml
- Embolisation utérine
- TTT = Fibrinogène 6g + Aprotinine 2M

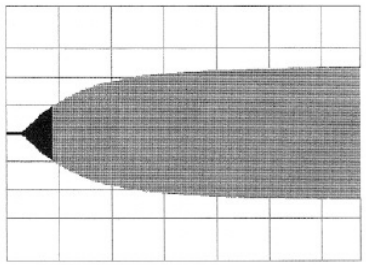


Surveillance cinétique de l'évolution de l'hémorragie et du potentiel coagulant selon les traitements

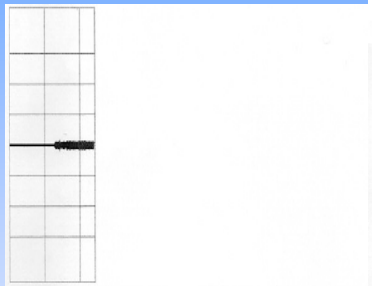
ROTEM 4



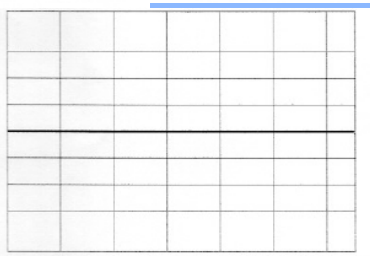
03.05.06 17:02:06 : EXTEG: heux apres F1 +APRO 2M (
CT: 105s alp: 41° A5: 19mm
CFT: 319s MCF: 45mm A10: 30mm
A15: 37mm A20: 42mm



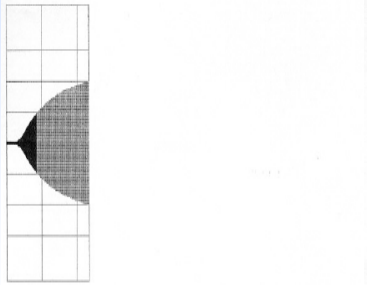
03.05.06 17:31:16 : EXTEG: he
CT: 185s alp: 41° A5:
CFT: 343s MCF: 47mm A10:
A15: 36mm ML: 2% A20:



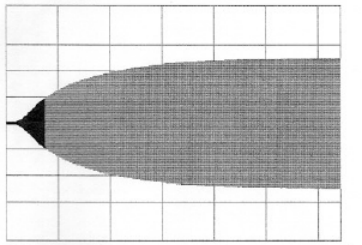
03.05.06 17:04:21 : FIBTGS: heux apres
CT: 762s A5: 3mm
CFT:>680s MCF: 5mm A10: 2mm
ML: 56%



03.05.06 17:33:25 : FIBTGS:
CT:>3882s



03.05.06 17:05:24 : INTEG: heux apres F1 +APRO 2M (4)
CT: 183s alp: 40° A5: 18mm
CFT: 332s MCF: 40mm A10: 29mm
A15: 36mm



03.05.06 17:34:33 : INTEG: he
CT: 126s alp: 41° A5:
CFT: 331s MCF: 50mm A10:
A15: 36mm A20:

- Vol HDEL= 4500 ml
- Aprés Novo7 : 4.8 mg

N7 semble d'efficacité limitée

- Cliniquement

Stop saignement abdominal mais Hémorragie transpariétale cutanée

- Sur le ROTEM

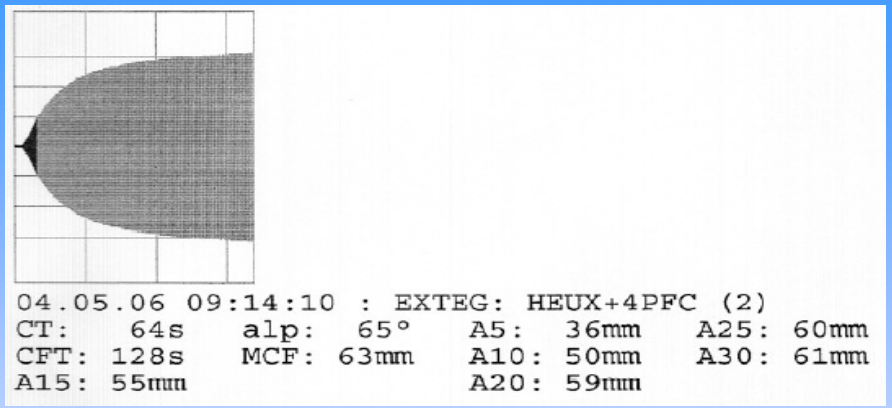
MCF CT CFT inchangés après vs avant le N7

Surveillance cinétique de l'évolution de l'hémorragie et du potentiel coagulant selon les traitements
ROTEM 6

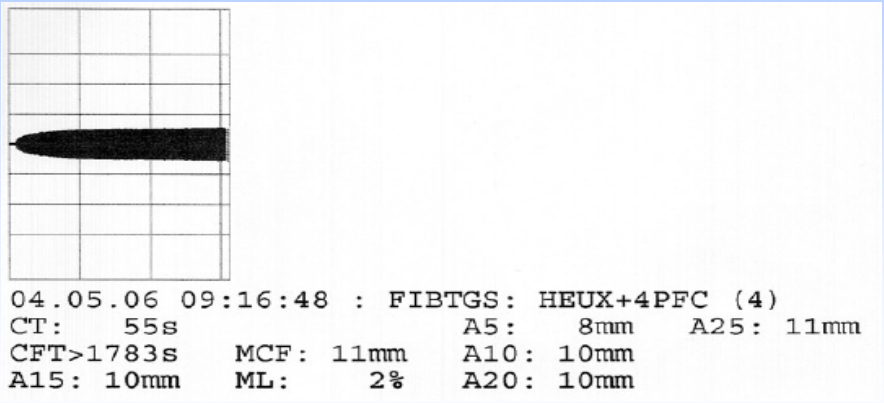
- Aprés CPA 8 + 4 PFC

  CT, CFT, MCF normaux

  A 15 FIBTEM > 10mm



04.05.06 09:14:10 : EXTEG: HEUX+4PFC (2)
CT: 64s alp: 65° A5: 36mm A25: 60mm
CFT: 128s MCF: 63mm A10: 50mm A30: 61mm
A15: 55mm A20: 59mm



04.05.06 09:16:48 : FIBTGS: HEUX+4PFC (4)
CT: 55s A5: 8mm A25: 11mm
CFT>1783s MCF: 11mm A10: 10mm
A15: 10mm ML: 2% A20: 10mm

Les antifibrinolytiques

Objectif:

- Bloquer la fibrinolyse excessive et
- Maintenir la fermeté du caillot formé

Moyens

- Aprotinine 500 000 à 1 M IU à renouveler

  Trasylol® Baxter Germany,

  Antiplasmine antithrombine antikallicréine.

  Origine = poumon bœuf,

  Risque allergique = 1% 1ère expo et 3% suivantes expos

  Surmorbi-mortalité en chir cardiaque [I Rénale]

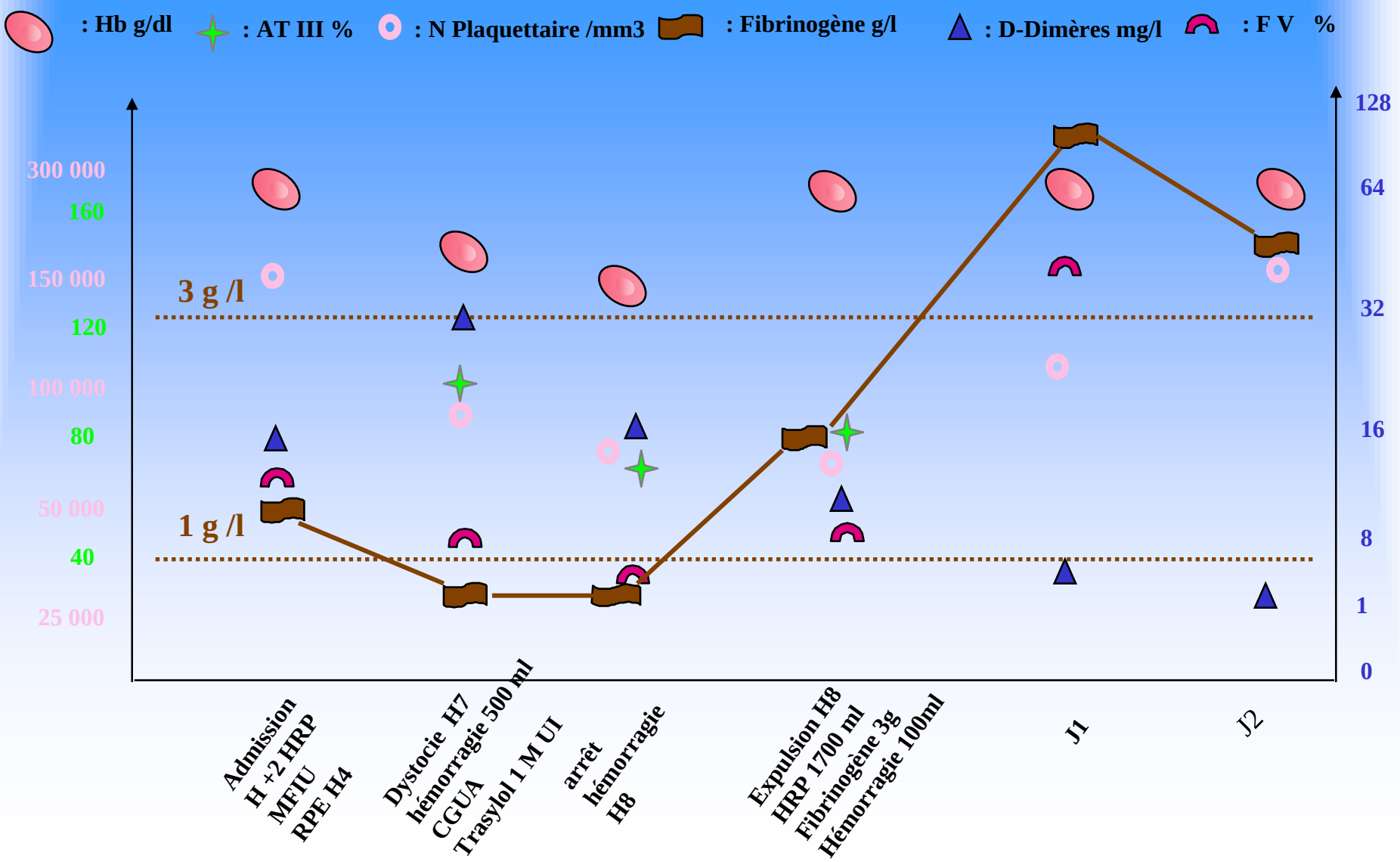
Mangano DT, et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. NEJM 2006;354:353–65.

Antifibrinolytiques
Aprotinine

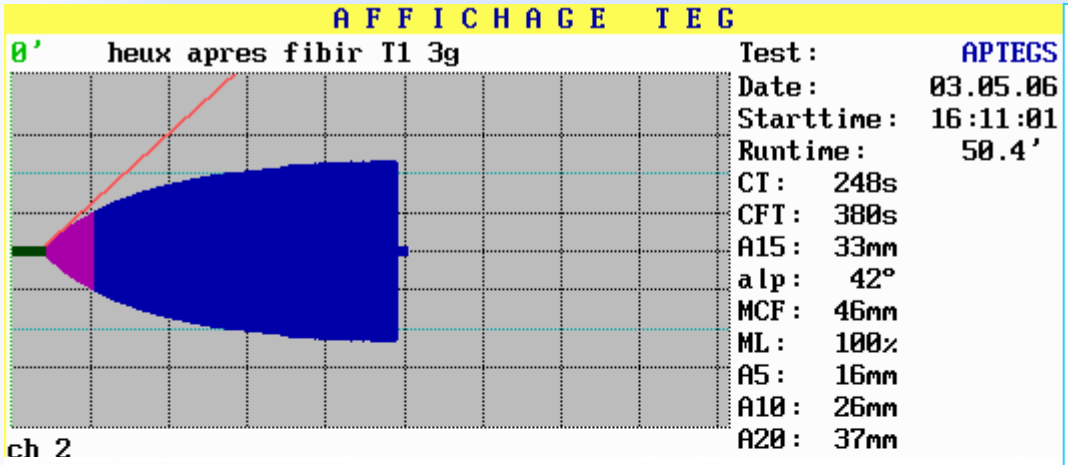
SHER G., STATLAND B.E.
Abruptio placentae with coagulaopathy: a rational basis for management.
Clin.Obstet.Gynecol. 1985;28:15-23.

- Placental abruptio = hématome rétroplacentaire
- 40 patientes stade IIIB = BB DCD CIVD arrêt WO,
  Aprotinine 1 M vs enzyme Foy
- réduit le nombre de césariennes pour sauvetage maternel 1/22 vs 13/18
- réduit le nombre de morts maternelles
  0/22 vs 2/18

CIVD FIBRINOLYTIQUE
HEMATOME RETROPLACENTAIRE STADE IIIB DE SHER



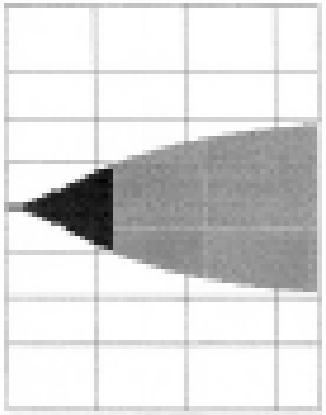
Début de l'hémorragie : ROTEM N°2

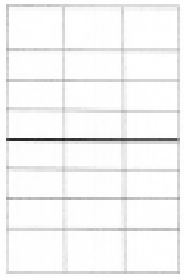


CT EXTEM 121 s
CT APTEM 240s

CFT EXTEM 588 s
CFT APTEM 388 s

MCF EXTEM 38 mm
MCF APTEM 46 mm



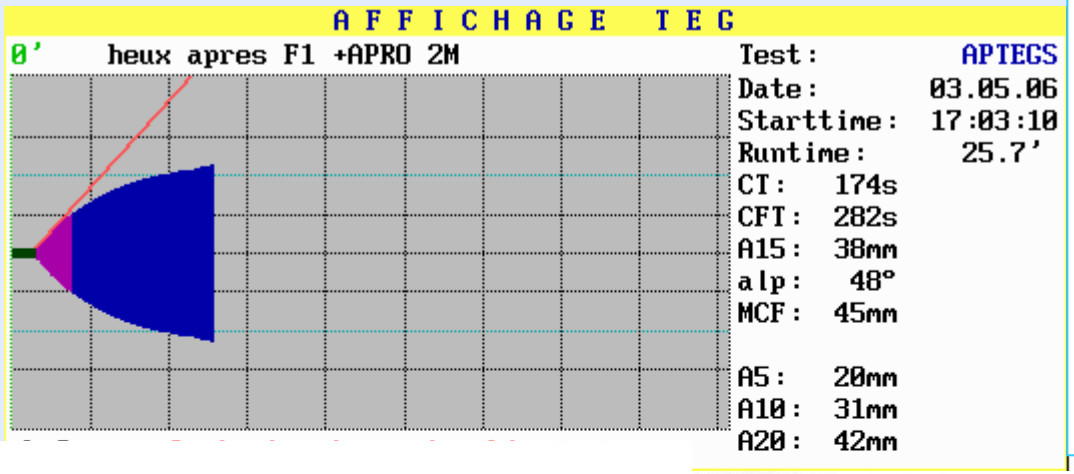


03.05.06 15:37:15 : FIBTGS: ROTEG Analysis (3)
CT:>1742s

03.05.06 15:31:54 : EXTEG: ROTEG Analysis (1)

CT:	121s		A5:	10mm	A25: 34mm
CFT:	588s	MCF: 38mm	A10:	20mm	A30: 37mm
A15:	26mm		A20:	31mm	

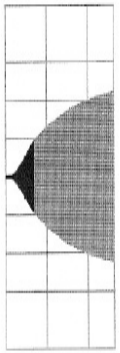
Aprés aprotinine 2M and fibrinogen 6g : ROTEM N°3



CT EXTEM 121 s
CT APTEM 174 s

CFT EXTEM 588 s
CFT APTEM 282 s

MCF EXTEM 38 mm
MCF APTEM 45 mm



03.05.06 17:02:06 : EXTEG: heux apres F1 +APRO 2M (1)
CT: 105s alp: 41° A5: 19mm
CFT: 319s MCF: 45mm A10: 30mm
A15: 37mm A20: 42mm

+ 2M aprotinine
+ 3g Fibi = Tot 6g

03.05.06 17:04:21 : FIBTGS: heux apres F1 +APRO 2M (3)
CT: 762s A5: 3mm
CFT:>680s MCF: 5mm A10: 2mm
ML: 56%

Les antifibrinolytiques

Objectif:

- Bloquer la fibrinolyse excessive et
- Maintenir la fermeté du caillot formé

Moyens

- Acide Tranexamique 4g puis 1g/h

  Exacyl ® Sanofi France

- Fixation réversible à un résidu Lysine du plasminogène

  = antiplasmine pur

Antifibrinolytiques
Acide tranexamique

Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K.
Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section : a multicenter, randomized trial.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 ;112 :154-157.

- Etude multicentrique randomisée
- Mesure volume de l'hémorragie per et post-césarienne
- 180 primipares sans facteur de risque
- Acide tranéxamique avant l'incision
- réduit de plus de 20% le saignement entre la délivrance et les deux heures post-partum

Effets secondaires

- Digestifs = nausées et vomissements
- Neurologiques = lipothymies, vertiges, convulsions
- Eruptions cutanées
- Risque de thrombose
- Insuffisance rénale.

T1: Delivery with haemorrhage > 800ml within 2 hours after delivery (systematic delivery bag)

Blood sample – Change of graduated delivery bag

EXADELI

RANDOMIZATION

TA (-)

TA (+)

4g/60 min then 1g/h over 6 h

In 30 minutes:
- **Urinary catheter, UR, DA, cervix/vaginal check**
- **HES for blood losses**
- **Ocytocin 30 IU**

T2: T1 + 30 minutes + blood outflow over 10 minutes

- **Blood sample + Hémocue**
- **Volume of haemorrhage (bag change)**
- **haemorrhage stopping (n)**

If outflow > 50 ml/10 min,
Nalador 500µg in 60 min

T3 : T1 + 100 minutes + blood outflow over 20 minutes

- **Blood sample + Hémocue**
- **Volume of haemorrhage**
- **haemorrhage stopping (n)**

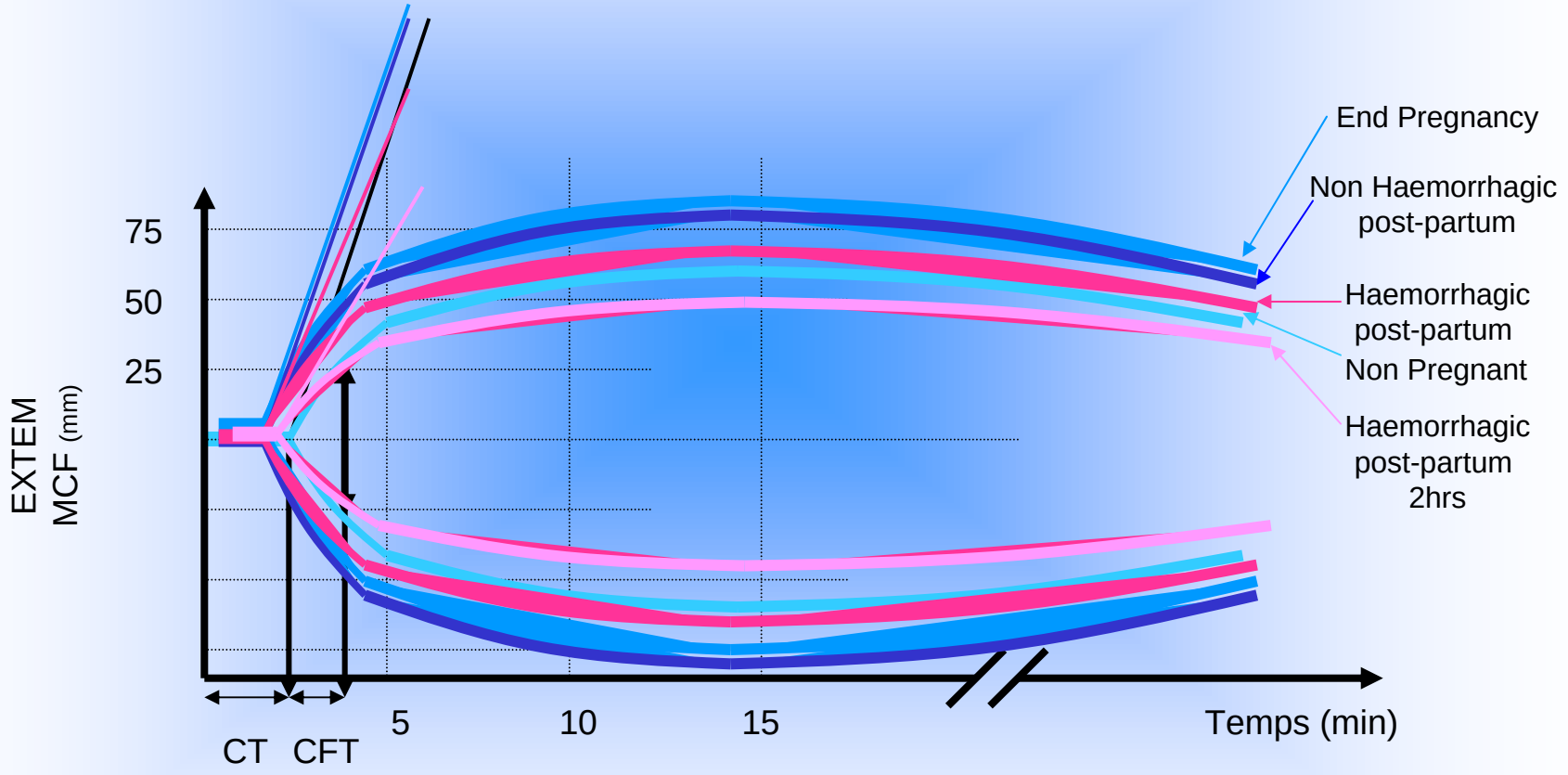
If outflow > 100 ml/20 min, Ultimate Ressources:
Fibrinogen, FFP, recombinant FVIIa / embolization, ligation, hysterectomy

T4: T1 + 6 hrs:

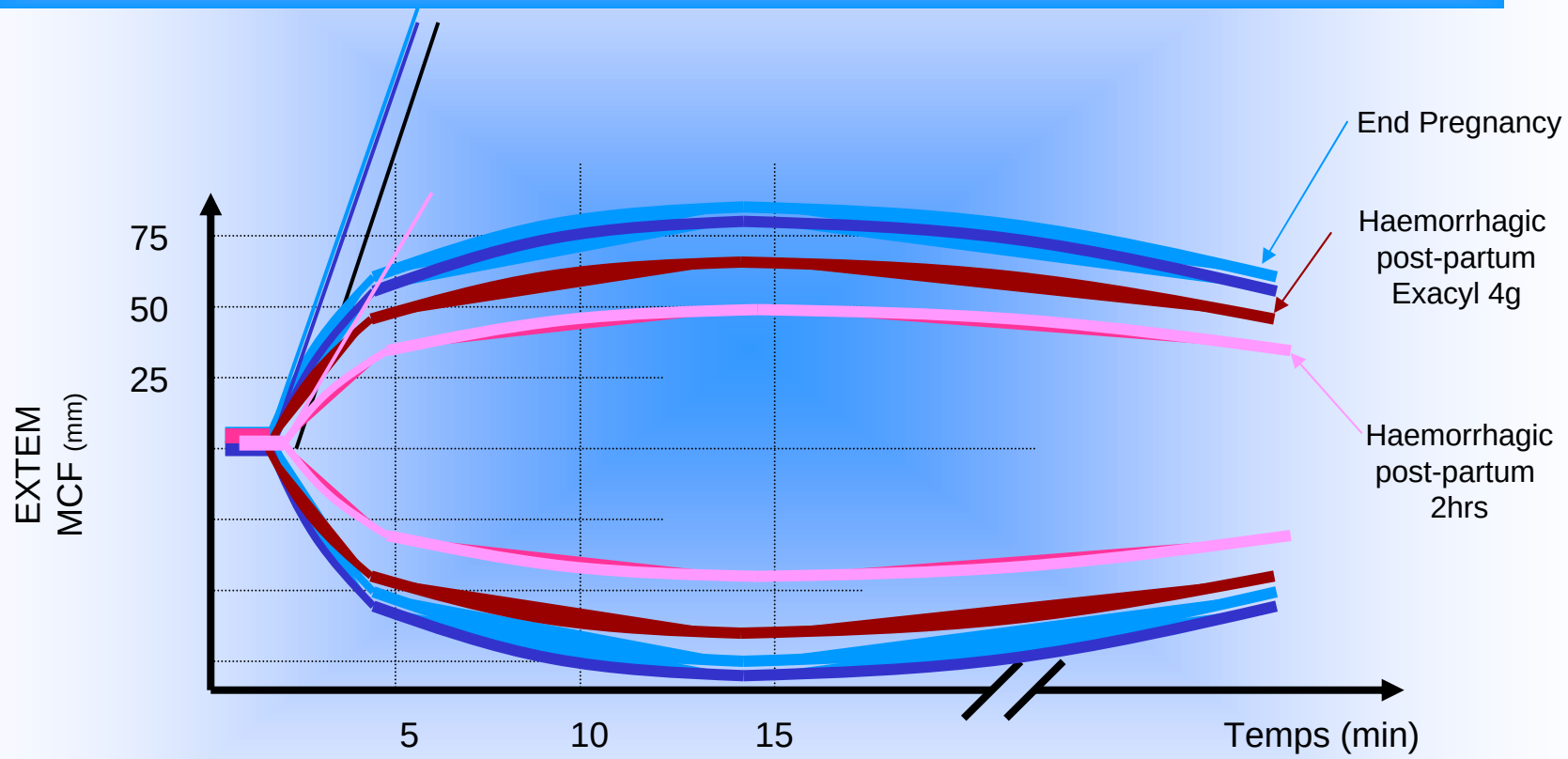
- **Blood sample + Volume of haemorrhage + Hb change + haemorrhage stopping (n)**

At any time, drop out of protocol if uncontrolable haemorrhage = 2500 ml or blood outflow > 500 ml/30 minutes

L'hypercoagulabilité gravidique persiste après l'accouchement non hémorragique et diminue significativement après accouchement hémorragique



L’hypocoagulabilité relative du post-partum hémorragique est partiellement corrigée par l’administration précoce d’acide tranéxamique



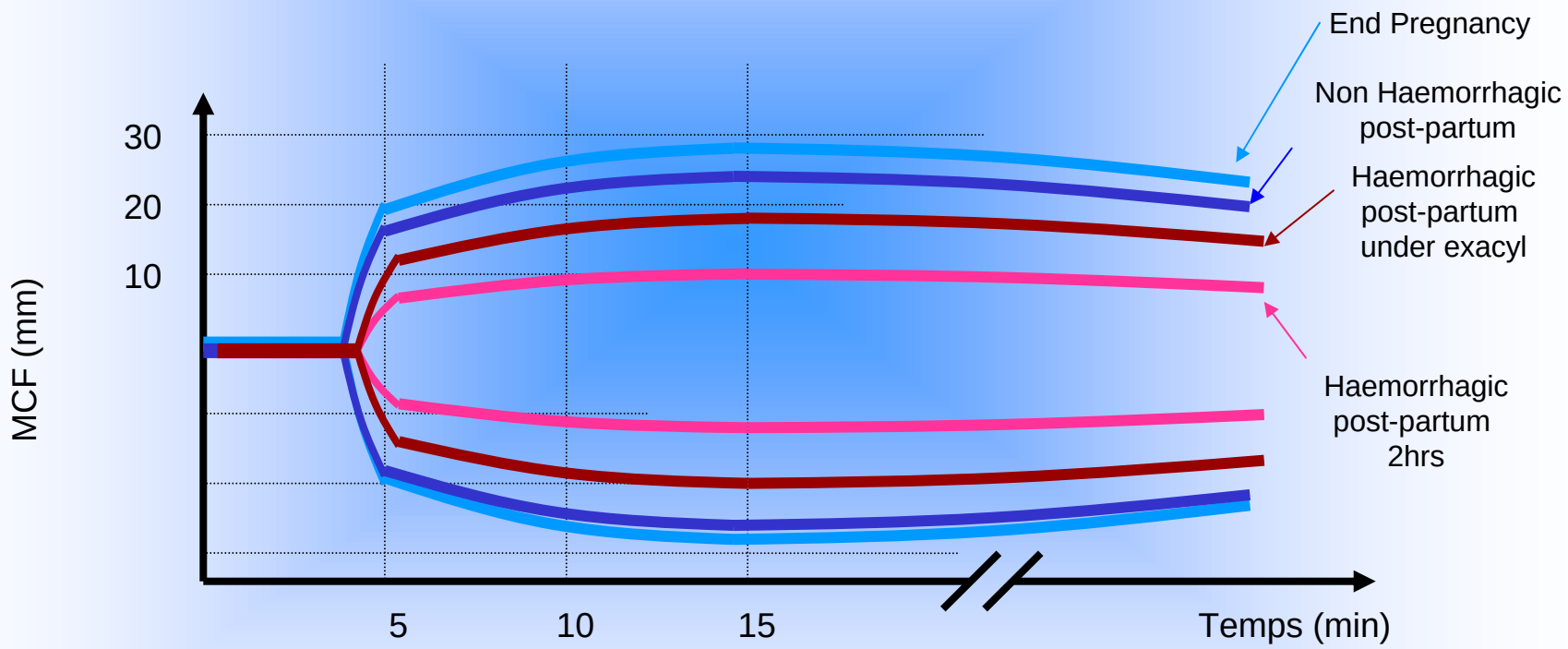
L'hypercoagulabilité gravidique persiste après l'accouchement non hémorragique et diminue significativement après accouchement hémorragique

	Non Pregnant n=14	End Pregnancy n=23	Non Haemorrhagic post-partum n=23	Haemorrhagic post-partum Initial n=23	Haemorrhagic post-partum 2hrs n=23	Tranexamic acid 2hrs 4g n=23
EXTEM						
CT (s)	48 ± 1	51 ± 1	58 ± 4	54 ± 8	55 ± 8	52 ± 4
CFT (s)	75 ± 6	53 ± 2 *	55 ± 2	60 ± 14 °	77 ± 16 °	65 ± 6 «
MCF (mm)	59 ± 1	75 ± 1 *	73 ± 1 ‘	72 ± 4 °	68 ± 4 °	71 ± 2 «
Alpha (°)	75 ± 1	79 ± 1 *	78 ± 1	78 ± 3	75 ± 3 °	77 ± 1 «
FIBTEM						
A15 (mm)	16 ± 1	26 ± 1 *	24 ± 1 ‘	21 ± 1 °	16 ± 1 °	19 ± 3 «

Non parametric test de Mann Whitney * p<0.05 vs non pregnant
‘ p<0.05 vs end pregnancy ° p<0.05 vs non haemorrhagic post-partum « haemorrahgic exacyl vs controll

FIBTEM amplitude
apporte des informations pertinentes dès la 15ème minute

FIBTEM amplitude augmentée = marqueur de l'hypercoagulabilité gravidique
FIBTEM amplitude diminuée = marqueur précoce de la sévérité de l'HPPP



Conclusion

- Le ROTEM peut contribuer au diagnostic et au suivi délocalisés de l'hémostase dans la pratique obstétricale.
- Il apporte une aide à la compréhension des modifications de la coagulation en période péripartum pour les circonstances pathologiques qui peuvent s'y associer.
- La faisabilité de l'examen en situation délocalisée doit être appréciée
- Il doit faire l'objet d'une validation dans le domaine obstétrical