

Embolie amniotique

Les Biomarqueurs

Dr Matthieu Legrand

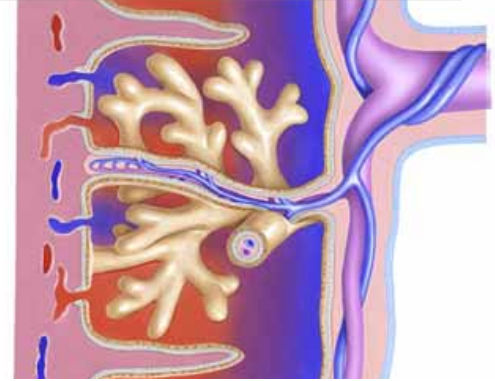
matthieu.m.legrand@gmail.com

Département d'Anesthésie-Réanimation-SMUR,
Hôpitaux Universitaires St-Louis-Lariboisière, APHP
EA 3509, Université Paris 7 Denis Diderot

Quelques messages...

1. L'embolie amniotique n'est pas constamment mortelle
2. L'embolie amniotique n'est pas une réaction anaphylactoïde
3. L'embolie amniotique n'est pas physiologique au cours du travail
4. Le diagnostic est essentiellement clinique et d'élimination
5. Apports de nouveaux biomarqueurs
6. Anticiper la situation

PHYSIOPATHOLOGIE



- Décrite en 1926 pJR Meyer (Embolia pulmonar amnio caseosa)
- Passage liquide amniotique dans circulation maternelle
 - Gradient de pression LA → système veineux
 - Par veines utérines à la surface endomètre
 - Par déchirures segment inférieur et cervical

L' enquête confidentielle française sur les morts maternelles, 1996-2006: Quelles conséquences pour les soins en obstétrique ?

MH Bouvier-Colle, M Saucedo, C Deneux-Tharaux

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2011

Classification Internationale des maladies	1996-2000 (n)	2001-2006 (n)	1996-2000 (%)	2001-2006 (%)
Cause Obstétricale directe	248	280	75,2	70,0
<i>Hémorragie tout confondu:</i>	71	89	21,5	22,3
- GEU	8	13	2,4	3,3
- Avortement	2	0	0,6	0,0
- Placenta Praevia/acreta	10	12	3,0	3,0
- HRP	5	5	1,5	1,3
- Hémorragie du Postpartum immédiate	34	48	10,3	12,0
- Rupture utérine	12	11	3,6	2,8
<i>Hémorragie du postpartum Immédiat</i>	34	48	10,3	12,0
<i>Embolie amniotique</i>	36	53	10,9	13,3

Répartition des Décès maternels selon les principales causes obstétricales directes

Epidémiologie

- En raison de la difficulté à établir un diagnostic de certitude, la **fréquence de l' embolie amniotique est difficile à préciser.**
- Grandes disparités dans la fréquence (1/8000 à 1/80 000)
- Si l' on considère les décès maternels par embolie amniotique, le taux est de 1,2/100 000 naissances.

Physiopathologie

- Complexe, mal comprise.
- Modèles animaux peu reproductibles de la symptomatologie clinique.
- Rôle du caractère méconial du liquide amniotique

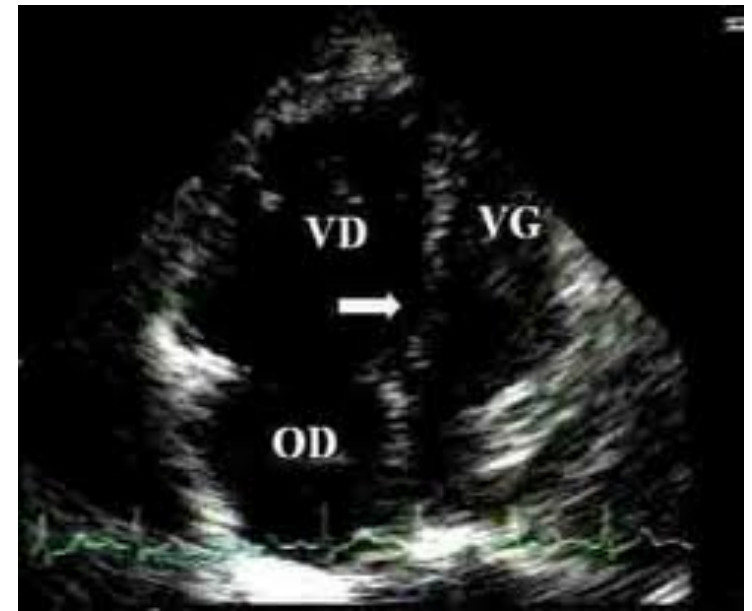
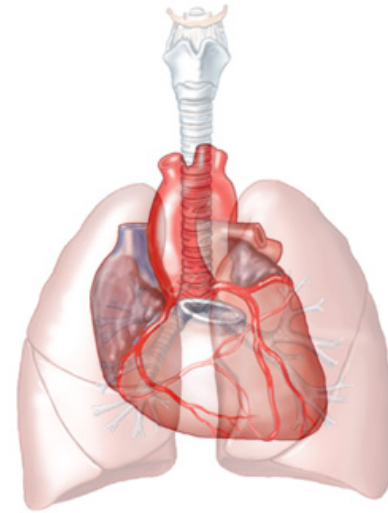
Physiopathologie

Plusieurs mécanismes associés:

- ***Obstruction mécanique***
- *Activation mastocytaire pulmonaire - Immunité et activation du complément*
- *Activation de la coagulation*

Physiopathologie

- **HTAP aiguë et IVD**
 - Obstruction mécanique
 - Thrombose in situ (CIVD)
 - Vasoconstriction humorale
 - Hypoxémie
- Rôle du liquide méconial



Clark Obstet Gynecol Surv 1990
Dib N , Cathet Cardiovascul Diagn 1996

Physiopathologie

Plusieurs mécanismes associés:

- *Obstruction mécanique*
- ***Activation mastocytaire pulmonaire - Immunité et activation du complément***
- *Activation de la coagulation*

Physiopathologie

Plusieurs mécanismes associés:

- *Obstruction mécanique*
- *Activation mastocytaire pulmonaire - Immunité et activation du complément*
- ***Activation de la coagulation***

Diagnostic essentiellement clinique et circonstanciel

(UK Obstetric Surveillance System criteria for defining case of amniotic fluid embolism)

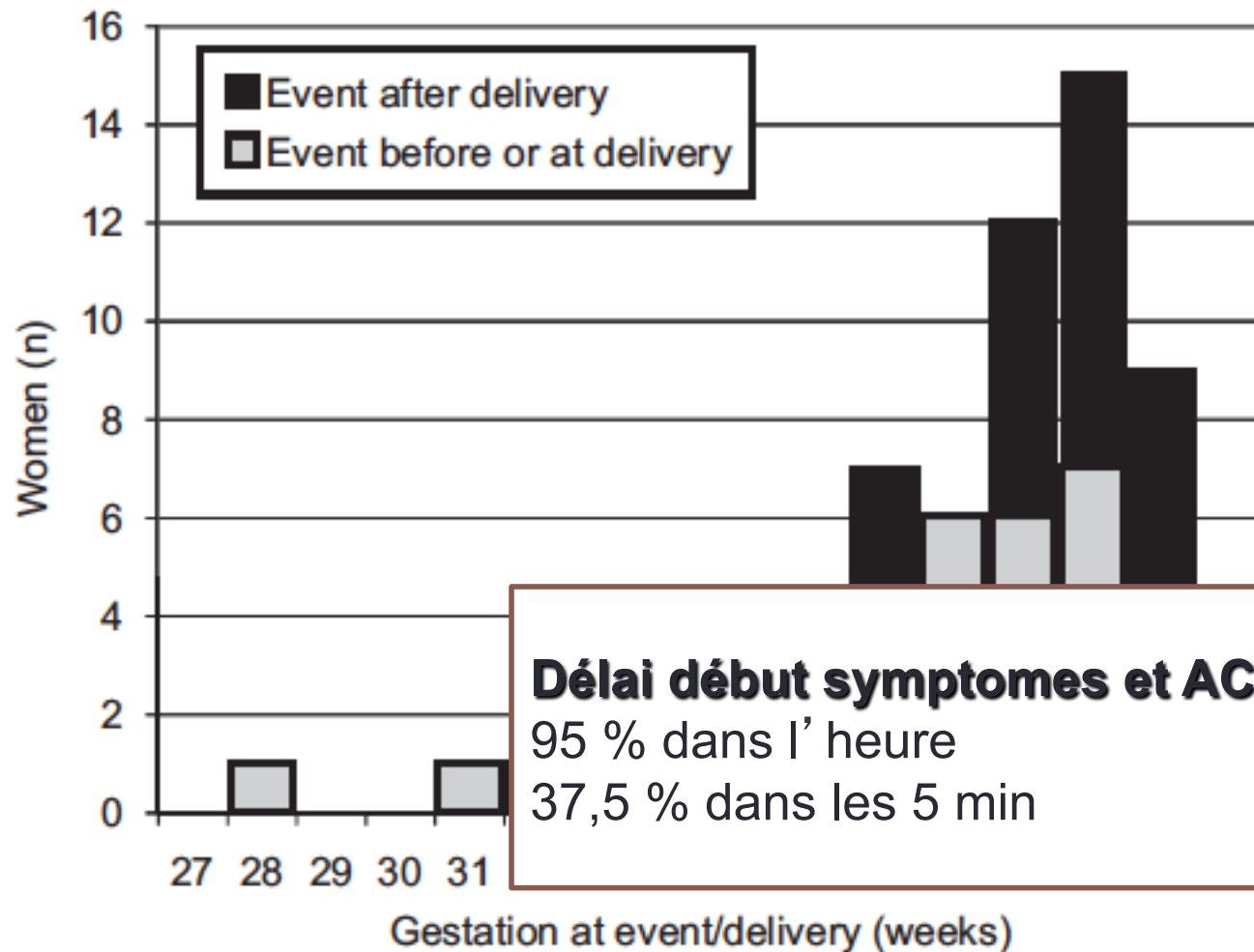
	Critères diagnostiques d'embolie amniotique
Soit	En l'absence d'autre cause évidente, Collapsus cardiovasculaire maternel associé à au moins un des évènements suivants : - Souffrance fœtale aiguë - Arrêt cardiaque ou troubles du rythme - <u>Coagulopathie</u> - Convulsion - Hypotension artérielle - Hémorragie maternelle - Signes avant-coureurs - o Fébrilité - o Agitation - o Sensation de picotements, d'engourdissement - Dyspnée À l'exclusion des patientes présentant une hémorragie du post-partum <u>primitive</u> sans <u>coagulopathie</u> ni insuffisance circulatoire <u>initiale</u>.
Ou	Patiente dont le diagnostic est fait à l'autopsie post-mortem par la découverte de squames fœtale ou de cheveux dans les poumons

Diagnostic essentiellement clinique et circonstanciel

(UK Obstetric Surveillance System criteria for defining case of amniotic fluid embolism)

	Critères diagnostiques d'embolie amniotique
Soit	En l'absence d'autre cause évidente, Collapsus cardiovasculaire maternel associé à au moins un des évènements suivants : - Souffrance fœtale aiguë - Arrêt cardiaque ou troubles du rythme - <u>Coagulopathie</u> - Convulsion - Hypotension artérielle - Hémorragie maternelle - Signes avant-coureurs - o Fébrilité - o Agitation - o Sensation de picotements, d'engourdissement - Dyspnée À l'exclusion des patientes présentant une <u>hémorragie du post-partum primitive sans coagulopathie ni insuffisance circulatoire initiale</u>.
Ou	Patiente dont le diagnostic est fait à l'autopsie post-mortem par la découverte de squames fœtale ou de cheveux dans les poumons

70% des cas dans les 5 min entourant l'expulsion
56% avant, 44% après



Présentation Clinique

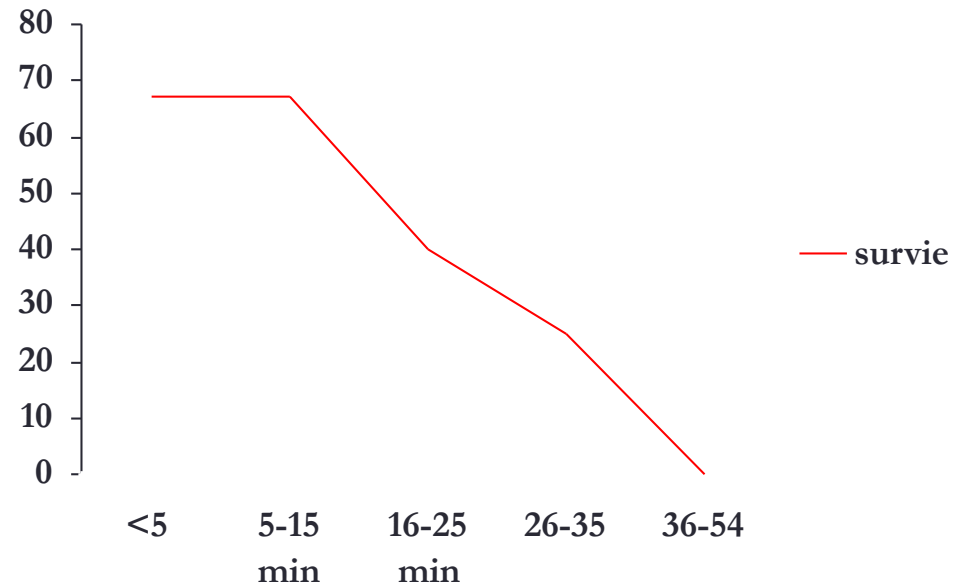
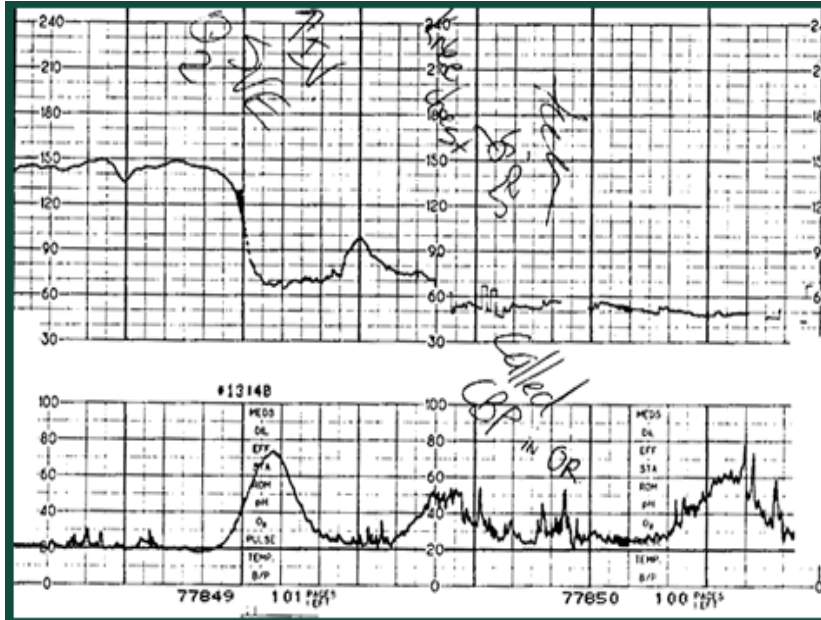
• HypoTA	100%
• Oedeme pulmonaire	93%
• ACR	87%
• Cyanose	83%
• Coagulopathie	83% (17% DC précoces)
• Dyspnée	49%
• convulsions	48%

Délai début symptômes et ACR :

95 % dans l'heure

37,5 % dans les 5 min

Détresse fœtale : 49 à 100%



- 79 % fœtus survivants
- 50 % séquelles neuro

32 % survie sans séquelles neuro
quand mère en ACR

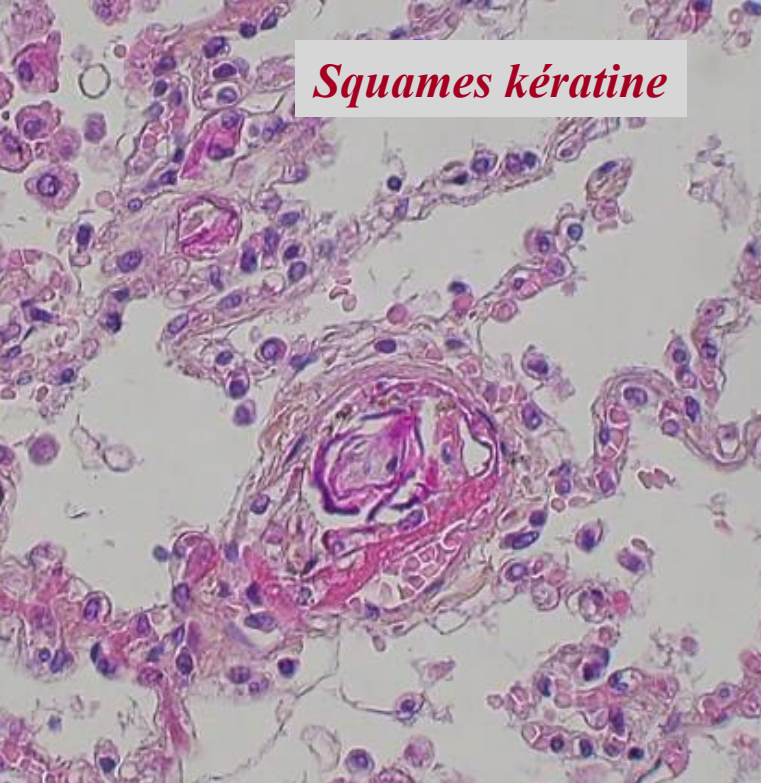
Clark Am J Obstet Gynecol 1995

Gilbert Obstet Gynecol 1999

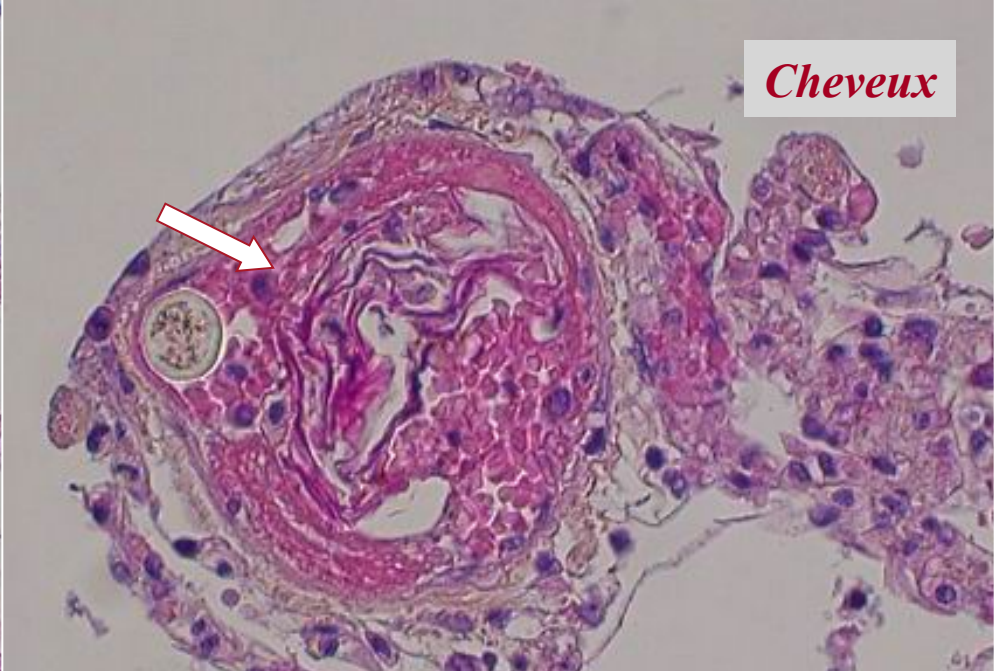
Diagnostic histologique

- Analyse histologique méticuleuse du tissu pulmonaire
- Détection de cellules amniotiques dans le sang maternel

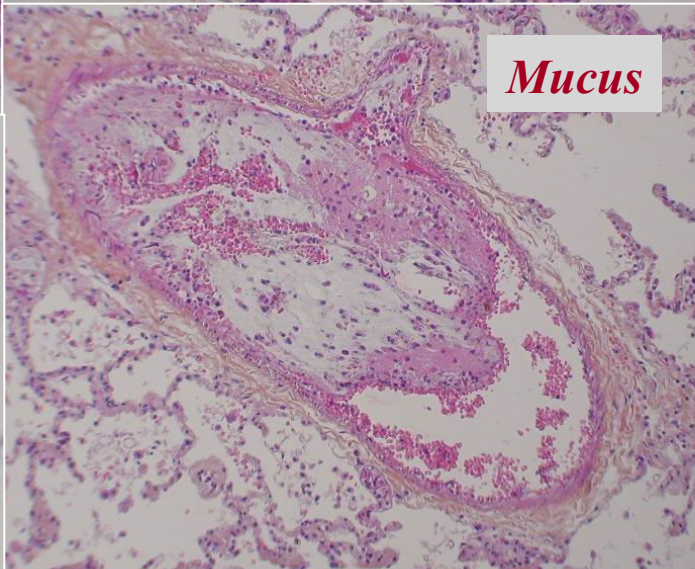
Squames kératine



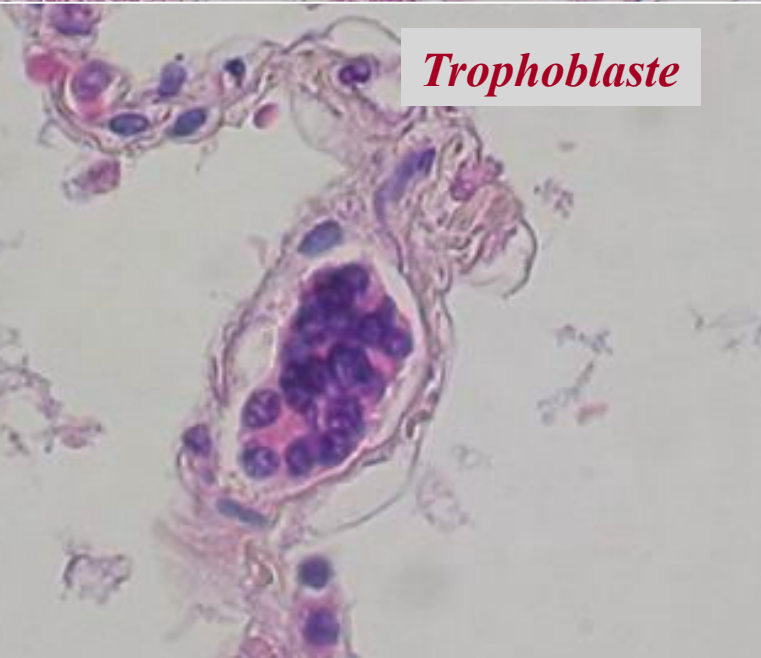
Cheveux



Mucus



Trophoblaste



Embolies amniotiques

Recherche de cellules squameuses dans le sang maternel

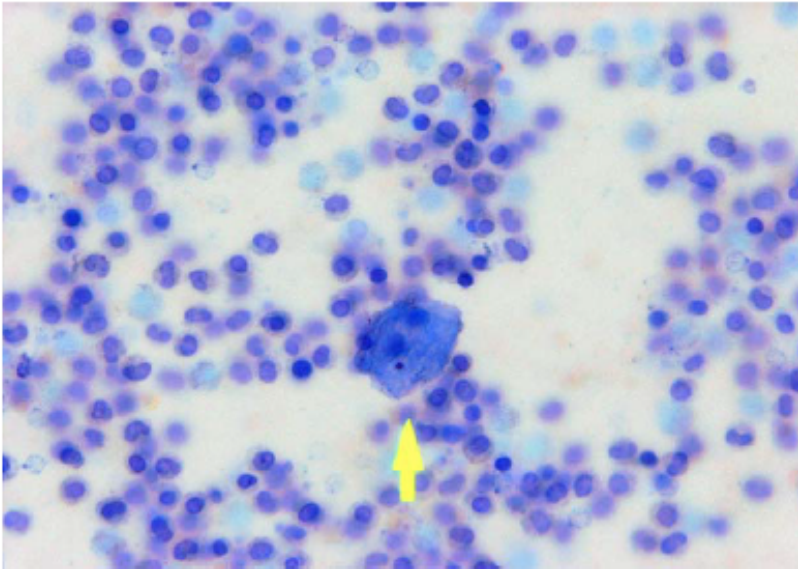


Fig. 2. Coloration Bleu de Nil. Cellule amniotique (flèche) après prélèvement veineux périphérique maternel ($\times 50$)

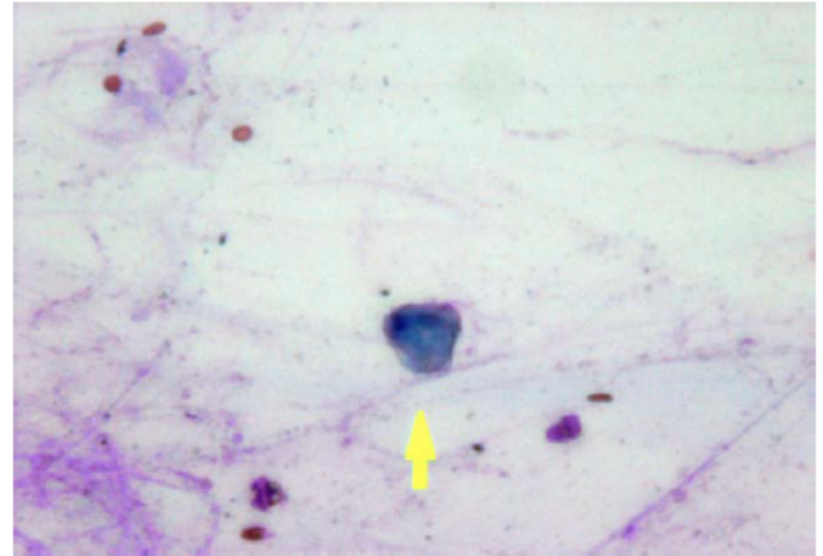


Fig. 3. Coloration May-Grunwald-Giemsa. Cellule amniotique (flèche) au sein du culot de centrifugation de liquide bronchoalvéolaire ($\times 50$)



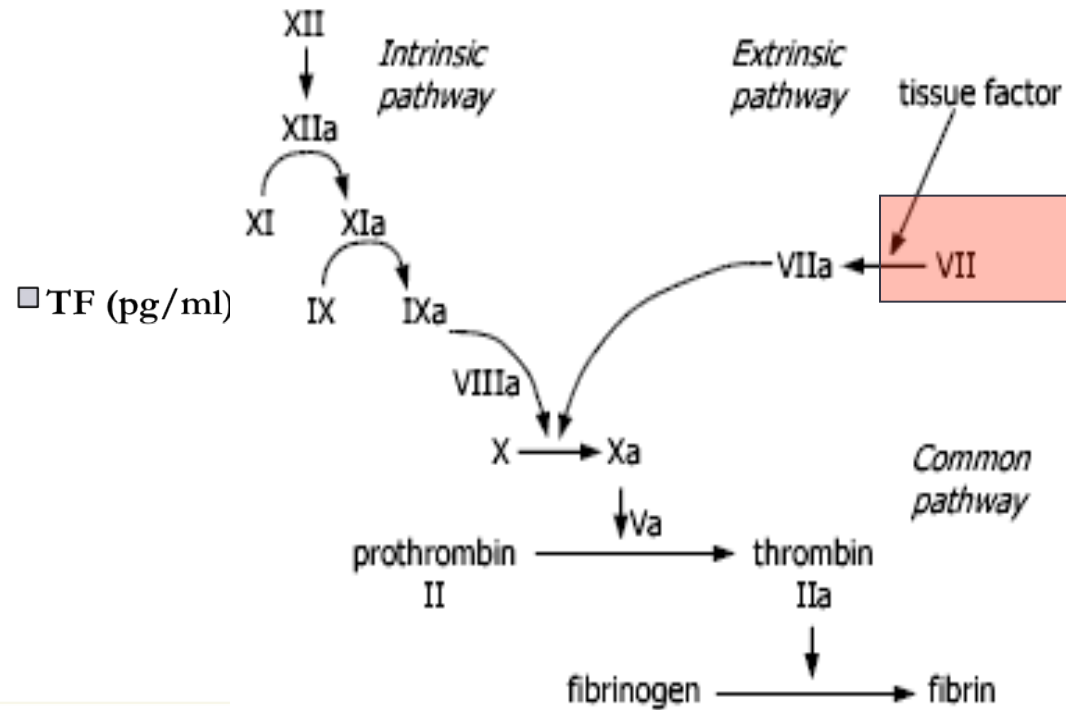
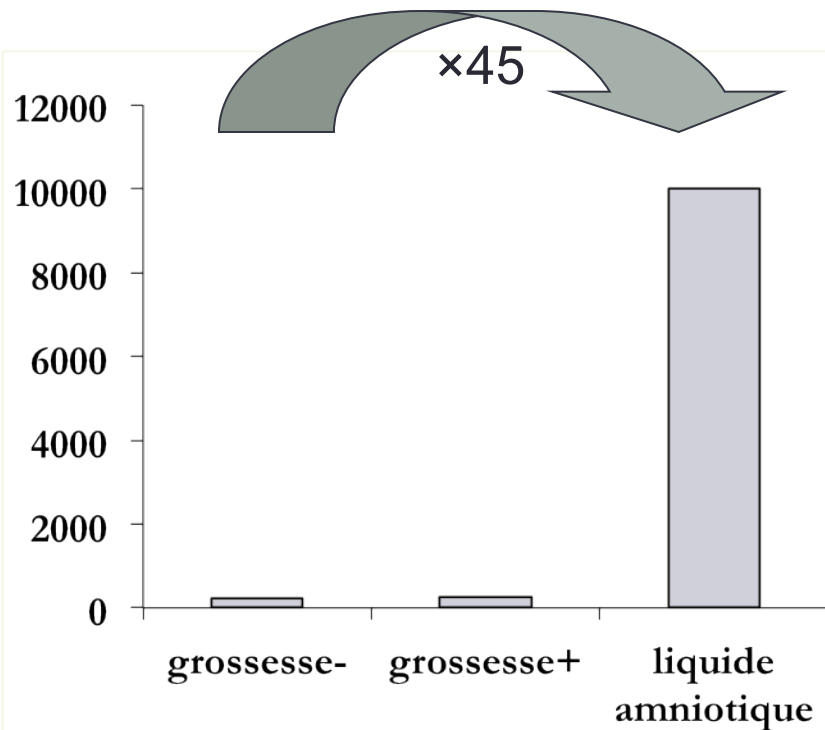
Non spécifique ++++ (cellules squameuses maternelles)
Peu sensible

Diagnostic biologique

Pas simple et souvent rétrospectif

- Coagulopathie
- Tryptase plasmatique:
 - Marqueur du choc anaphylactique
 - Peu élevé dans l' EA
 - Ni spécifique, ni sensible
 - Si très élevé, évoque le choc anaphylactique
 - En faveur de l' EA en l' absence de doute sur un choc anaphylactique
- Dosage du complément ni sensible, ni spécifique
- Complexe Zinc-coproporphyrine:
 - Non disponible en routine
 - Leur détection implique un passage de LA méconial dans la circulation maternelle.

Coagulopathie / Facteur tissulaire



Fibrinolyse primitive ou CIVD (C Biron-Andréani Pathophysiol Haemost Thromb 2003)

date	04/11/04	23-nov	23-nov	23-nov	23-nov	23-nov	23-nov	23-nov	23-nov	23-nov
heure		00h20	2h40	4h38	5h54	6h40	9h00	9h26	10h50	12h00
lieu	consultation	s de w	s de w	s de w	déchocage	déchocage ?	bloc	bloc	bloc(CEC)	bloc(CEC)
GB	8900	10700	19100	28000	35500	14500	12100	7700	6300	4700
GR/VGM	8.8/90	3.9/90	4.2/91	2.78	1,83	2,23	● 2,92	3,68	2,36	1,85
Hb	11,5	12,1	13	8,8	●● 5,8 ●●	●●●● 6,8 ●●●●	●●●● 8,7 ●●●●	●●●● 10,7	6,9 ●●	5,2
Hte	34	35	38	25	18	21	27,3	33,7	20,9	16
Plaquettes	195000	151000	112000	95000	58000	57000	61000	48000	● 83000	37000
TP	102			29	11	incoag	<10	<10	<10	10
TCA	0,91			2,7	6,66	incoag	> 250	> 250	> 250	incoag
fibrinogène				0,7	< 0,6	●●●●●●	●●●●●● < 0,6	< 0,6 ●●	< 0,6	< 0,1
Ddimères				8300	> 10000		8638			
CS				+++	+++		+++			+++
V				10	4		< 10	< 10	< 10	< 10
I				53	37		< 10	< 10	< 10	15
Ph					6,77	6,85	6,9	6,99	7,13	7,36
PaCO2					28	20	64	61	28	33
PaO2					354	357	73	63	599	376
Bicar					4	7	12	14	9	18
SaO2 %					99,3	99	81	78	99	100
lactates					16,5		20,5	17	20	22,9
glycémie					4,7	3,8	2,6		4,8	
Na+					136	139	146	151	149	157
k+					7	5,9	6,9	5,8	5,2	4,6
Cl-					108	110	114	115	114	111
bicar					9	11	15	18	12	22
protides					33	24	16	19	17	17
urée					4	3,9	2,6	3,6	3,7	4
creat					127	124	108	98	90	81
ASAT/ALAT							1412/1520		992/733	
PA/GGT						187	104/7		28	

Convulsion + collapsus

Hb	11,5	12,1	13	8,8
Hte	34	35	38	25
Plaquettes	195000	151000	112000	95000
TP	102			29
TCA	0,91			2,7
fibrinogène				0,7
Ddimères				8300
CS				+++
V				10
I				53



Na+					136	139	146	151	149	157
k+					7	5,9	6,9	5,8	5,2	4,6
Cl-					108	110	114	115	114	111
bicar					9	11	15	18	12	22
protides					33	24	16	19	17	17
urée					4	3,9	2,6	3,6	3,7	4
creat					127	124	108	98	90	81
ASAT/ALAT							1412/1520		992/733	
PA/GGT						187	104/7		28	

Diagnostic biologique

Pas simple et souvent rétrospectif

- Coagulopathie
- Tryptase plasmatique:
 - Marqueur du choc anaphylactique
 - Peu élevé dans l' EA
 - Ni spécifique, ni sensible
 - Si très élevé, évoque le choc anaphylactique
 - En faveur de l' EA en l' absence de doute sur un choc anaphylactique
- Dosage du complément ni sensible, ni spécifique
- Complexe Zinc-coproporphyrine:
 - Non disponible en routine
 - Leur détection implique un passage de LA méconial dans la circulation maternelle.

Hypothèse anaphylactoïde

- Leucotriènes
- Histamine
- Serotonine
- prostaglandines

Similarités
cliniques et hémodynamiques
entre choc septique
et anaphylactique

Role sexe masculin
Variabilité interindividuelle
Allergie-atopie : 41%
Activation du complément

« Syndrome anaphylactoïde de la grossesse »

Augmentation mastocytes pulmonaires (Fineschi ,Int. J. Legal Med 98)

Augmentation inconstante et peu importante de la tryptase sérique (Nishio, Forensic science Inter. 2002)

67 ng/ml

<10 chez 10 témoins

648 choc anaphylactique

Clark Am J Obstet Gynecol 1995

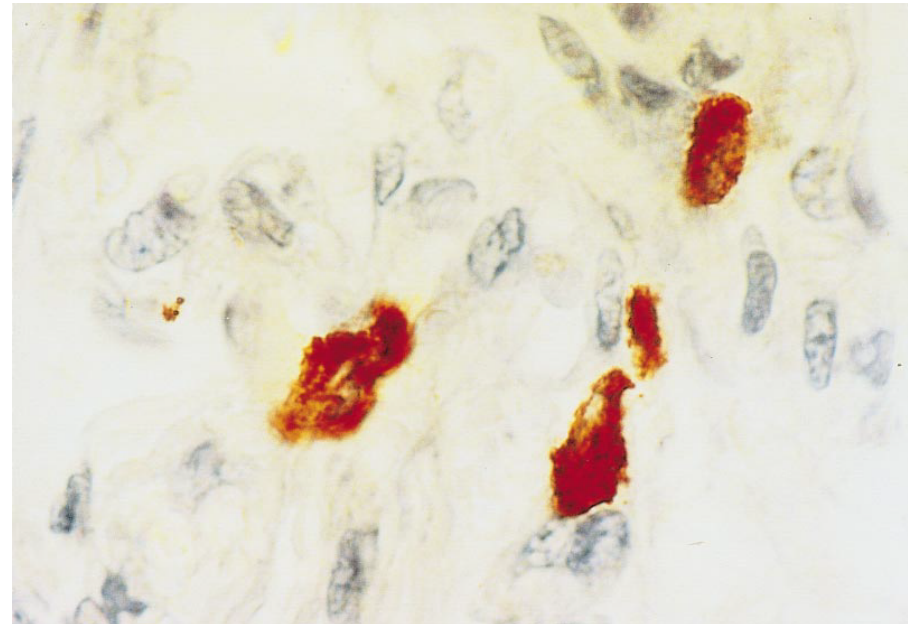
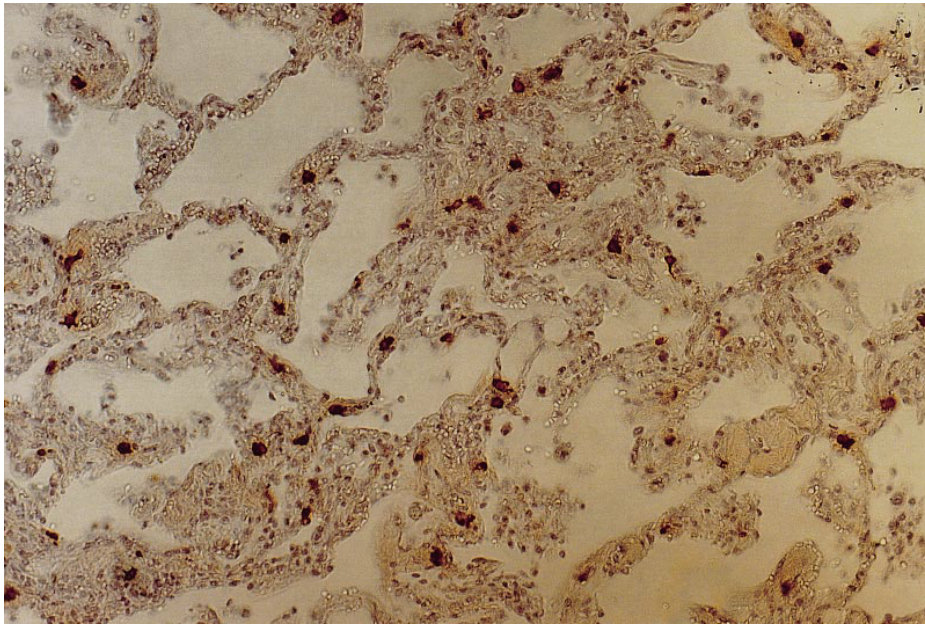
Davies CJA 2000

Benson Am J Obstet Gynecol 1996

V. Fineschi · R. Gambassi · M. Gherardi · E. Turillazzi

The diagnosis of amniotic fluid embolism: an immunohistochemical study for the quantification of pulmonary mast cell tryptase

Int J Legal Med (1998) 111 : 238–243



Hypothèse anaphylactoïde

- Leucotriènes
- Histamine
- Serotonine
- prostaglandines

Similarités
cliniques et hémodynamiques
entre choc septique
et anaphylactique

Role sexe masculin
Variabilité interindividuelle
Allergie-atopie : 41%
Activation du complément

~~« Syndrome anaphylactoïde de la grossesse »~~

Augmentation mastocytes pulmonaires (Fineschi ,Int. J. Legal Med 98)

Augmentation inconstante et peu importante de la tryptase sérique (Nishio, Forensic science Inter. 2002)

67 ng/ml

<10 chez 10 témoins

648 choc anaphylactique

Clark Am J Obstet Gynecol 1995

Davies CJA 2000

Benson Am J Obstet Gynecol 1996

Diagnostic biologique

Pas simple et souvent rétrospectif

- Coagulopathie
- Tryptase plasmatique:
 - Marqueur du choc anaphylactique
 - Peu élevé dans l' EA
 - Ni spécifique, ni sensible
 - Si très élevé, évoque le choc anaphylactique
 - En faveur de l' EA en l' absence de doute sur un choc anaphylactique
- Dosage du complément ni sensible, ni spécifique
- Complexe Zinc-coproporphyrine:
 - Non disponible en routine
 - Leur détection implique un passage de LA méconial dans la circulation maternelle.

Diagnostic biologique

Pas simple et souvent rétrospectif

- Coagulopathie
- Tryptase plasmatique:
 - Marqueur du choc anaphylactique
 - Peu élevé dans l' EA
 - Ni spécifique, ni sensible
 - Si très élevé, évoque le choc anaphylactique
 - En faveur de l' EA en l' absence de doute sur un choc anaphylactique
- Dosage du complément ni sensible, ni spécifique
- Complexe Zinc-coproporphyrine:
 - Non disponible en routine
 - Leur détection implique un passage de LA méconial dans la circulation maternelle.

Determining Zinc Coproporphyrin in Maternal Plasma—a New Method for Diagnosing Amniotic Fluid Embolism

Naohiro Kanayama, Tatsuya Yamazaki, Hiroo Naruse, Kazuhiro Sumimoto, Kentaro Horiuchi,¹ and Toshihiko Terao

CLIN. CHEM. 38/4, 526–529 (1992)

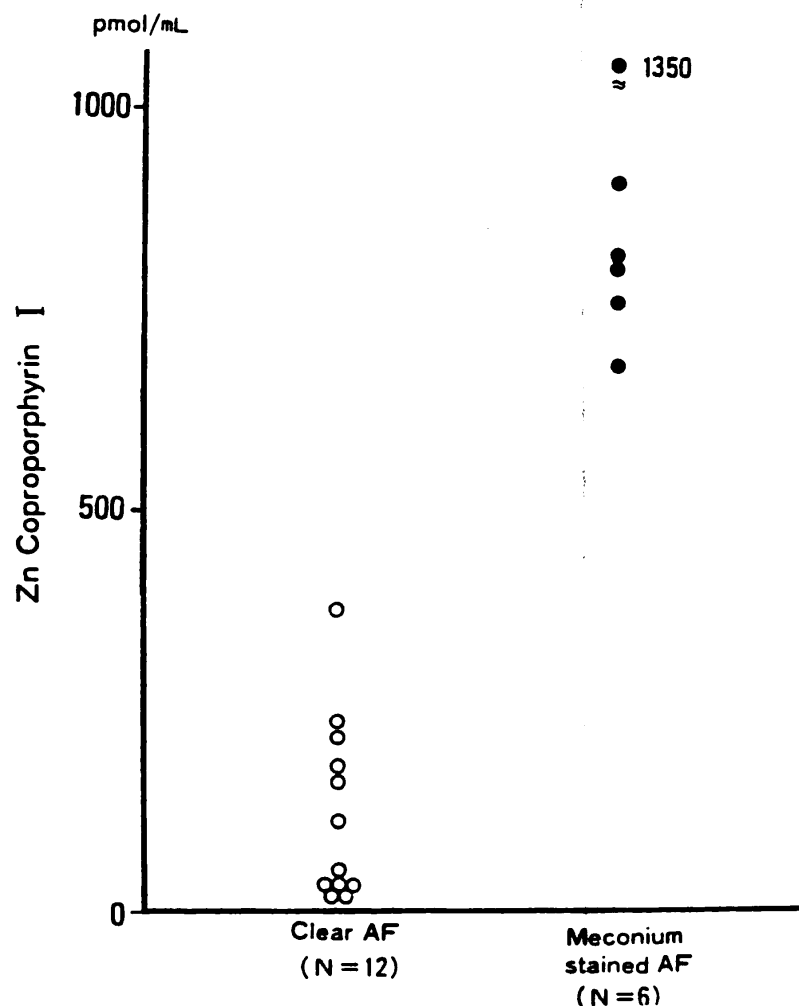


Fig. 4. ZnCP-I concentration in amniotic fluid samples, in nmol/L

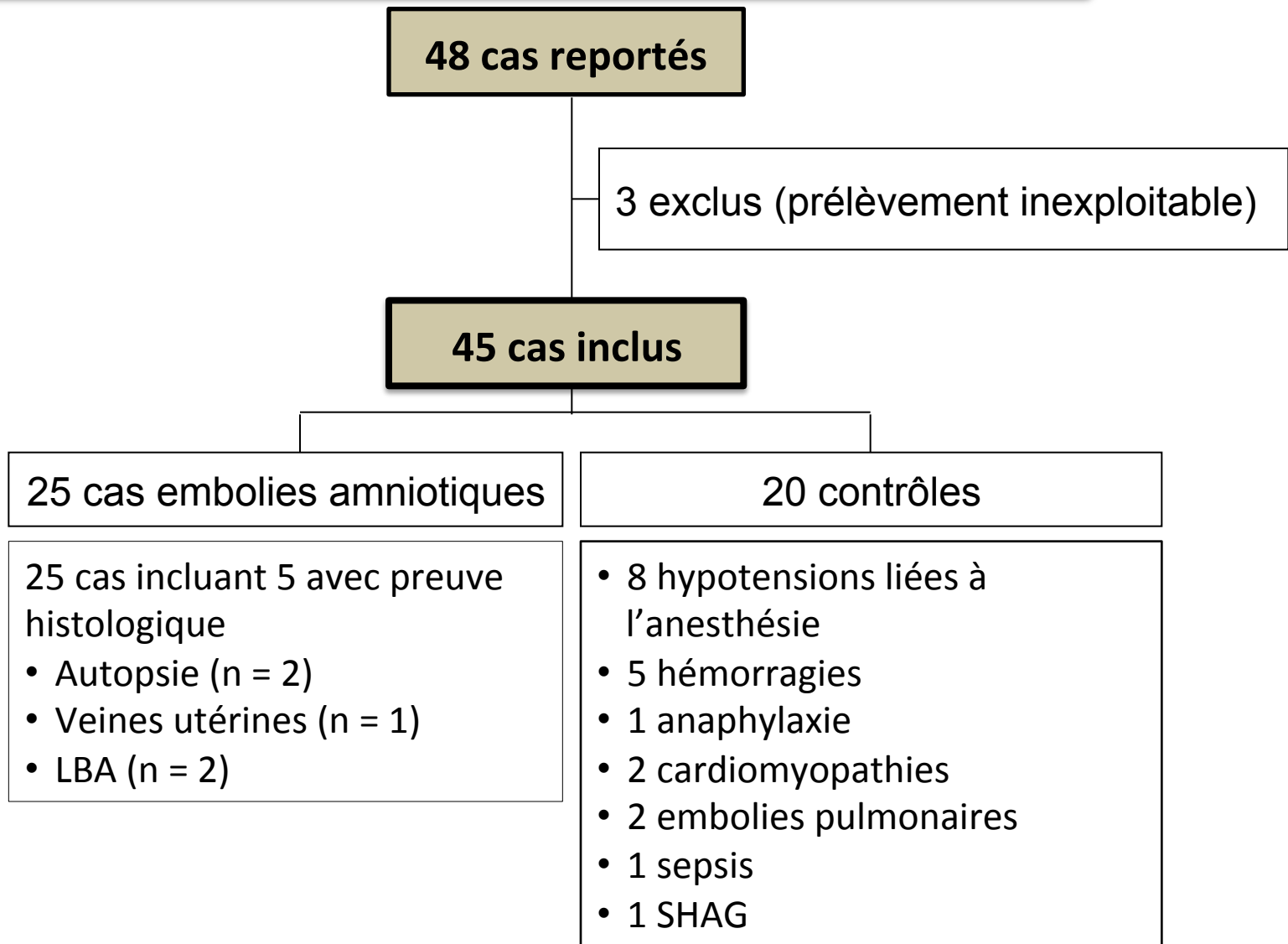
Insulin-like-growth-factor-binding-protein 1

- Se lie à l' Insulin-like Growth factor (IGF-I et IGF-II) pour en diminuer le métabolisme
- Produit par le **foie** (foetal et adulte) et **cellules déciduales**
- Rôle paracrine dans la croissance cellulaire
- Taux circulants maternels **100 à 1000 fois** inférieurs aux taux du liquide amniotique (dès 14 SA)
- Taux circulants adulte sain 0,6-14,4 µg/L



Diagnostic accuracy of insulin-like growth factor binding protein-1 for amniotic fluid embolism

Matthieu Legrand, MD; Mathias Rossignol, MD; Sophie Dreux, MD; Dominique Luton, MD;
Chloé Ventré, MD; Emmanuel Barranger, MD; Said Laribi, MD; Didier Payen, MD, PhD; Françoise Muller, MD



Diagnostic accuracy of insulin-like growth factor binding protein-1 for amniotic fluid embolism

Matthieu Legrand, MD; Mathias Rossignol, MD; Sophie Dreux, MD; Dominique Luton, MD; Chloé Ventré, MD; Emmanuel Barranger, MD; Said Laribi, MD; Didier Payen, MD, PhD; Françoise Muller, MD

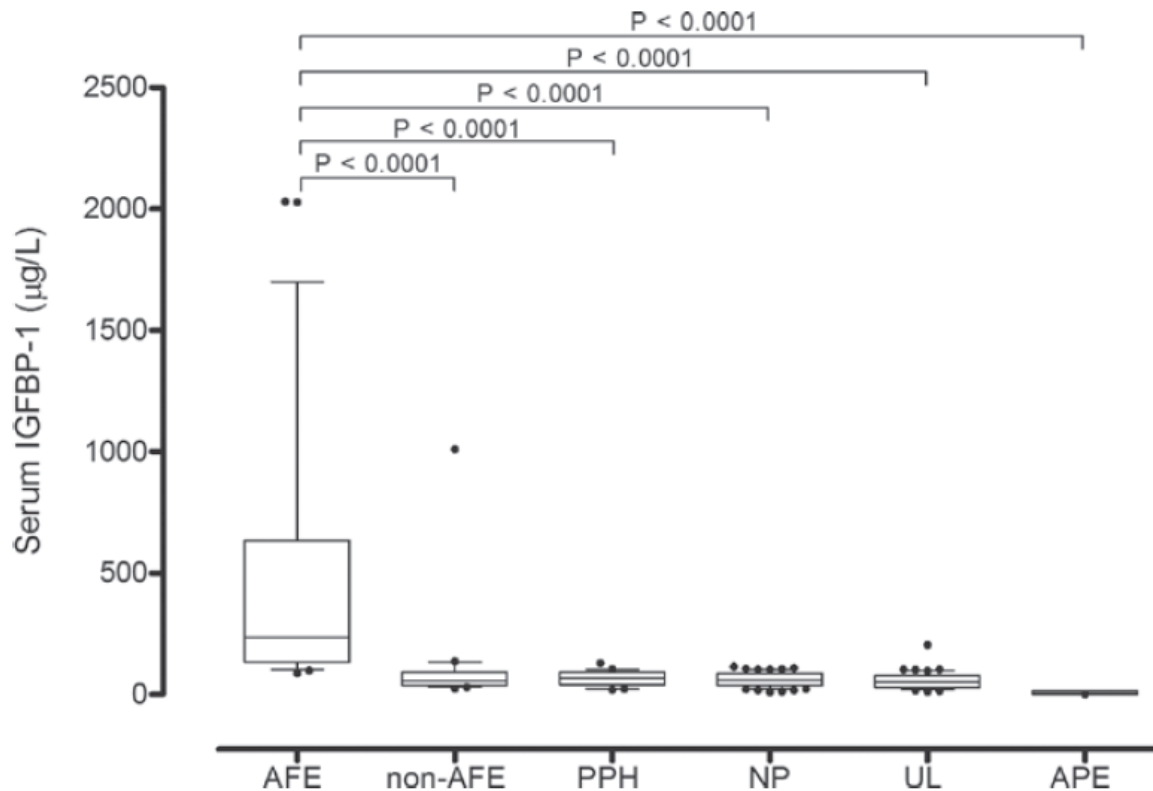


Figure 2. Serum insulin-like growth factor-binding proteins (*IGFBP*)-1 levels in the amniotic fluid embolism (*AFE*) group, non-*AFE* group, post-partum hemorrhage (*PPH*) group, normal pregnancy (*NP*) group, uncomplicated labor (*UL*) group, and after acute pulmonary embolism (*APE*). Results are expressed as medians, interquartiles (*boxes*) and 10th and 90th percentiles (*whiskers*). Outlier values are plotted.

Diagnostic accuracy of insulin-like growth factor binding protein-1 for amniotic fluid embolism

Matthieu Legrand, MD; Mathias Rossignol, MD; Sophie Dreux, MD; Dominique Luton, MD; Chloé Ventré, MD; Emmanuel Barranger, MD; Said Laribi, MD; Didier Payen, MD, PhD; Françoise Muller, MD

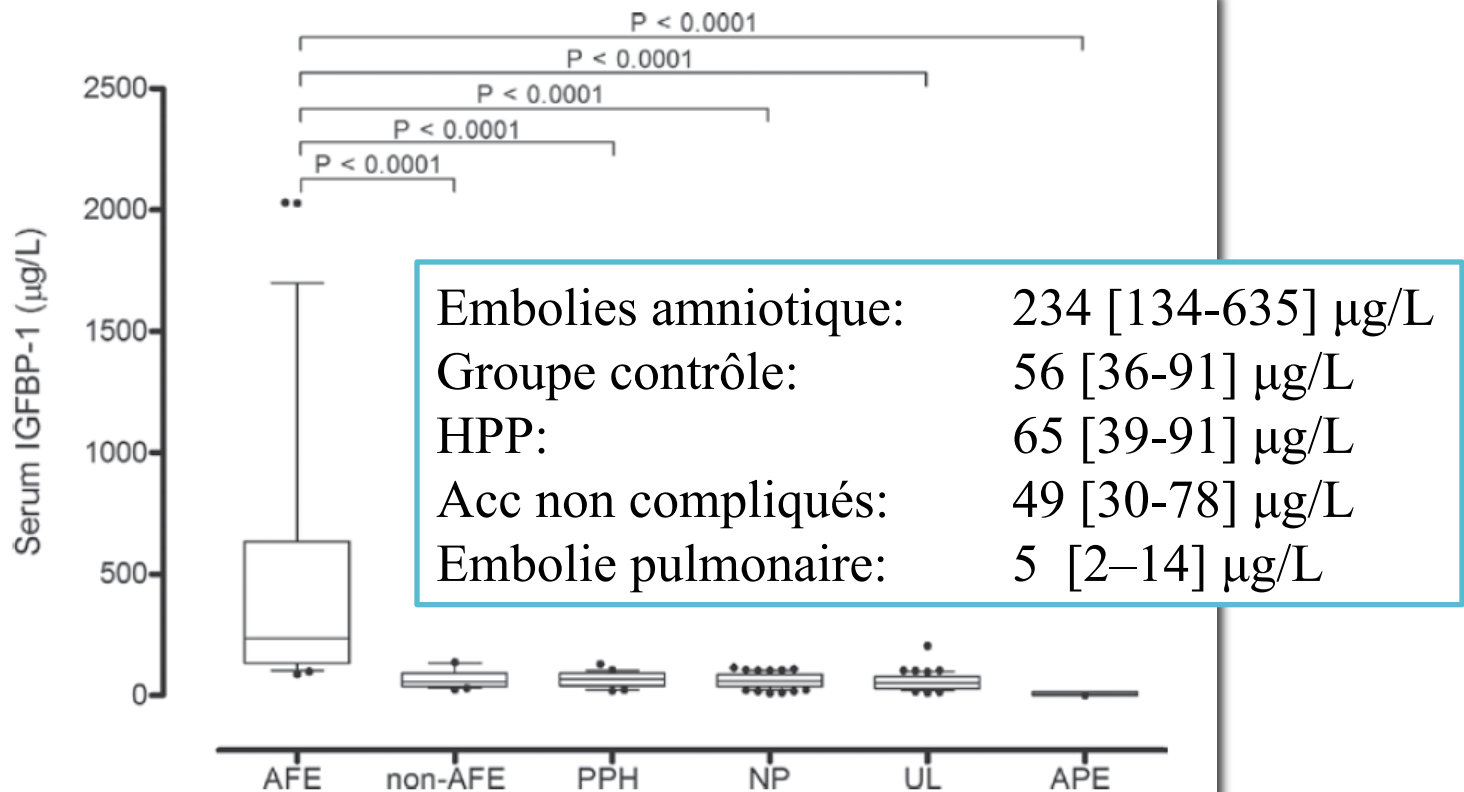


Figure 2. Serum insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBP)-1 levels in the amniotic fluid embolism (AFE) group, non-AFE group, post-partum hemorrhage (PPH) group, normal pregnancy (NP) group, uncomplicated labor (UL) group, and after acute pulmonary embolism (APE). Results are expressed as medians, interquartiles (boxes) and 10th and 90th percentiles (whiskers). Outlier values are plotted.

IGFBP-1

	Sensibilité (%)	95% CI	Spécificité (%)	95% CI
>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	(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)

Embolie amniotique et risque juridique

Medicolegal nightmare: A tragic case, a needless trial

Jacques St-Amand, MD, FRCPC, FACS, DABA

CAN MED ASSOC J 1993; 148 (5)

Nicolas Franchitto,¹ M.D.; Vincent Minville,² M.D.; Fabrice Dédouit,¹ M.D., Ph.D.; Norbert Telmon,¹ M.D., Ph.D.; and Daniel Rougé,¹ M.D., Ph.D.

**Medical Responsibility in the Operating Room:
The Example of an Amniotic Fluid Embolism***

J Forensic Sci, 2012

Diagnostic différentiel

Diagnostics différentiels de l' embolie amniotique

Examens discriminants

Causes Obstétricales

Hémorragie du péri-partum

- Atonie utérine
- Placenta accreta, percreta
- Plaie et déchirures de la filière, épisiotomie
- Rupture utérine

RU + ESV

Echo abdominale

Hémocue

Cardiomyopathie du péri-partum

Echographie cardiaque, BNP

Compression cave

Eclampsie

Protéinurie

OAP au tocolytiques

Echographie cardiaque

Complication d'anesthésie

Choc anaphylactique

Clinique, Tests rétrospectifs

Passage intravasculaire d' anesthésiques locaux

Clinique, Dosages

Rachianesthésie totale

Clinique

Surdosage péridurale

Inhalation de liquide gastrique, intubation oesophagienne

Clinique, radio, fibroscopie

Causes non spécifiques

Embolie gazeuse

Angioscanner

Embolie pulmonaire fibrinocruorique

Echographie cardiaque

Cardiopathie de stress (TAKOTSUBO)

ECG, troponine I

Syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde

Décompensation d' une cardiopathie (valvulaire)

Echographie cardiaque

Sepsis sévère, choc septique

Température, hémocultures

Diagnostic différentiel

Diagnostics différentiels de l' embolie amniotique

Examens discriminants

Causes Obstétricales

Hémorragie du péri-partum

- Atonie utérine
- Placenta accreta, percreta
- Plaie et déchirures de la filière, épisiotomie
- Rupture utérine

RU + ESV

Echo abdominale

Hémocue

Cardiomyopathie du péri-partum

Echographie cardiaque, BNP

Compression cave

Eclampsie

Protéinurie

OAP au tocolytiques

Echographie cardiaque

Complication d'anesthésie

Choc anaphylactique

Clinique, Tests rétrospectifs

Passage intravasculaire d' anesthésiques locaux

Clinique, Dosages

Rachianesthésie totale

Clinique

Surdosage péridurale

Inhalation de liquide gastrique, intubation oesophagienne

Clinique, radio, fibroscopie

Causes non spécifiques

Embolie gazeuse

Angioscanner

Embolie pulmonaire fibrinocruorique

Echographie cardiaque

Cardiopathie de stress (TAKOTSUBO)

ECG, troponine I

Syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde

Décompensation d' une cardiopathie (valvulaire)

Echographie cardiaque

Sepsis sévère, choc septique

Température, hémocultures

Conclusion

- Situation souvent catastrophique
- Diagnostic clinique et circonstanciel
- Éliminer autres diagnostics
- Anticiper
 - kits « embolie amniotique » (AL, tryptase, IGFBP-1, cytologie)
 - algorithme – transfusion / coagulopathie / ECHO / ECLS

PROTOCOLE DIAGNOSTIC EMBOLIE AMNIOTIQUE

A SUSPECTER

Collapsus maternel

+ au moins 1 des signes suivants

- Arrêt cardiaque
- Troubles du rythme cardiaque
- Symptômes prémonitoires (agitation, sensations de mort imminente, torpeur, inquiétude inhabituelle...)
- Convulsions
- Dyspnée ou détresse respiratoire aiguë
- Détresse foetale
- Hémorragie maternelle (*sauf si l'hémorragie est le symptôme initial et ne s'accompagnant pas d'une coagulopathie sévère ou d'une instabilité*)

B PRELEVER

-Prélever le plus tôt possible après les symptômes

- 1 tube sec (jaune) et
- 1 tube EDTA (bouchon violet-5ml).

-Réaliser, si possible, un mini-LBA (20 ml) ou une aspiration trachéale après injection de 20 ml de sérum physiologique dans la sonde d'intubation puis aspirer avec un piège.

C ENVOYER

Envoyer les prélèvements étiquetés au **Laboratoire de biochimie-foetologie- de l'Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier 75935 Paris cedex 19 (demande d'examen extérieur dédiée).**

-noter l'heure de début des symptômes et l'heure de prélèvement

NB1: Si un tube n'a pas été spécifiquement prélevé, il est possible de demander à votre laboratoire d'hématologie d'adresser le reste du tube ayant servi à la NFS.

NB2: Si possible, demander au laboratoire d'hématologie de faire parvenir le tube de NFS (EDTA) prélevé avant les symptômes si disponible (bilan péridurale par exemple).

NB3 : à garder à +4°C en dehors de heures ouvrables

Contact

-Dr Matthieu Legrand, Réanimation chirurgicale, Hôpital Lariboisière, Paris

Tel: 01.49.95.85.18

Port : 06.85.10.42.35

-Réseau-embolieamniotique@gmail.com



IMP n° 10

FEUILLE DE DEMANDE D'EXAMEN DE LABORATOIRE EXTERNE

Étiquette GILDA

Nom :
Prénom :
Sexe :
Né(e) le :
NIP :

Étiquette UH

Réservé au LABORATOIRE
destinataire

(décembre 2005)

Date/heure du prélèvement : Préleveur :

Prescripteur : Fonction : TEL/BIP :

Placer les tubes dans un sac violet, joindre cette feuille de demande et 5 étiquettes GILDA

EXAMEN(S) DEMANDE(S)*

☐ Dosage plasmatique de l'IGFBP-1
sur EDTA

☐ Dosage LBA de l'IGFBP-1

Heures de prélèvement:

Tube1 Tube2 Tube 3

NATURE DU PRELEVEMENT

O Sang

☐ A jeun

☐ Couché

☐ Debout

O Urine

☐ miction

☐ urines des 24h

☐ diurée :
.....

O Autres

☐ Selles

☐ Moelle

☐ LCR

☐ LBA

☐ Biopsie (préciser):

☐ Autres (préciser):

Renseignements nécessaires pour l'interprétation du résultat

Heure de début des symptômes

Renseignements cliniques et thérapeutiques justifiant la demande (traitements, bilans systématiques, ATCD,)

Conservation à +4°C

.....
.....
.....
.....

Signature du médecin prescripteur :

Hôpital et Laboratoire destinataire

Hôpital Robert Debré
Laboratoire de biochimie

Renvoyer impérativement les résultats au centre de tri des examens biologiques Hôpital LARIBOISIERE

1. Envoyer **1 tube EDTA et 1 tube sec** étiquetés au **Laboratoire de biochimie–foetologie- de l’Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier 75935 Paris cedex 19.**

NB1: Si un tube n’a pas été spécifiquement prélevé, il est possible de demander à votre laboratoire d’hématologie d’adresser le reste du tube ayant servi à la NFS.

NB2: Si possible, demander au laboratoire d’hématologie de faire parvenir le tube de NFS (EDTA) prélevé avant les symptômes si disponible (bilan péridurale par exemple).

2. Envoyer **2 tubes EDTA et le liquide bronchique/LBA** étiquetés-avec 4 étiquettes patientes en plus à **l’UF biologie Foeto-maternelle, Fédération de biochimie, Centre de biologie Nord des HCL, Hôpital de la Croix Rousse, 103 grande rue de la Croix Rousse, 69317 Lyon Cedex 04.**

