



HAL
open science

Une modification du volume pulmonaire observé/attendu mesuré sur deux IRM fœtales modifie-t-elle le pronostic d'un nouveau-né porteur d'une hernie de coupole diaphragmatique ?

Sophie Schadt

► To cite this version:

Sophie Schadt. Une modification du volume pulmonaire observé/attendu mesuré sur deux IRM fœtales modifie-t-elle le pronostic d'un nouveau-né porteur d'une hernie de coupole diaphragmatique ?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01624626

HAL Id: dumas-01624626

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624626>

Submitted on 26 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

UNE MODIFICATION DU VOLUME PULMONAIRE
OBSERVE/ATTENDU MESURE SUR DEUX IRM FŒTALES
MODIFIE-T-ELLE LE PRONOSTIC D'UN NOUVEAU-NE
PORTEUR D'UNE HERNIE DE COUPOLE
DIAPHRAGMATIQUE ?

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

SCHADT SOPHIE

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le mardi 24 octobre 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Pr DEBILLON

Membres :

Mme le Dr DESRUMAUX BECQUET

Mme le Dr DURAND

Mme le Dr WROBLEWSKI

M. le Pr JOUK

M. le Pr PIOLAT

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Je dédie cette thèse à mon grand-père, Papepa, qui souhaitait tellement être présent à ma thèse, qui était fier de sa « Sophie docterle ». Tu es à la maison maintenant...

Merci au Dr Amélie DESRUMAUX-BECQUET, ma maîtresse de thèse, qui a répondu présente dès la première heure pour ce projet, et sur qui j'ai pu compter tout au long de la rédaction, dans les hauts et les bas de la réalité du terrain ! C'était une joie de pouvoir travailler avec toi !

Merci au Dr Valérie PAYEN, la magicienne des statistiques, qui fait passer ça pour quelque chose de facile ! Ton soutien est allé bien au-delà de ce travail, merci pour ton accueil et tes encouragements ! Tes conseils étaient précieux ! Merci pour ta patience lorsque les tableaux changeaient 4 fois dans la journée et que tu as dû refaire les calculs un nombre incalculable de fois !

Merci au Dr Chantal DURAND, à l'origine de l'idée de cette étude.

Merci au Dr Frédérique NUGUES, pour son aide précieuse pour récolter toutes les données, les études introuvables sur Pubmed, les images IRM ...

Merci au Dr Isabelle PIN, qui a entendu notre SOS et a réussi à clarifier les choses lorsque nous nous perdions dans trop de directions.

Merci au Dr Marc ALTHUSER pour avoir mis à disposition des images échographiques de mesure du LHR.

Merci au Pr Thierry DEBILLON, pour son soutien à chaque étape de ce projet, pour sa disponibilité durant tout l'internat, pour son investissement auprès de chacun. Merci de l'opportunité que vous me donnez de continuer à apprendre en Néonatalogie !

Merci à Noelle Brosille, pour son soutien indéfectible dans ce monde obscur de la recherche !

Merci à Cécile Gervasoni et ses tee-shirts culottés, une secrétaire hors norme qui sait tout faire et sait répondre à toutes les demandes !

Merci à mes brillantes relectrices : ma mère, ma grand-mère et Marion, à la traque de la moindre faute d'orthographe. La hernie de coupole n'a plus de secret pour vous !

Merci à Mme le Dr Julia BOUBNOVA, qui m'a transmis la base de données et a répondu à mes nombreuses questions.

Merci au comité Scientifique du CMR Hernie de Coupole Diaphragmatique (Dr BOUBNOVA, Pr STORME et Pr BENACHI), qui m'a autorisé à accéder aux données nationales. Merci de l'intérêt que vous avez manifesté pour le projet et pour les conseils d'orientation de l'étude.

Merci à mon jury de thèse : Professeurs Thierry DEBILLON, Christian PIOLAT et Pierre-Simon JOUK, et Mme les Docteurs Amélie DESRUMAUX-BECQUET, Isabelle WROBLEWSKI et Chantal DURAND, qui ont tous répondu présent à mon invitation et m'ont fait l'honneur de s'intéresser à mon travail.

Merci à toutes les équipes médicales et soignantes rencontrées au cours de mes stages : à Annecy, à Chambéry, en HDJ d'onco-hémato, en USC et Réanimation Pédiatriques, en Réanimation Néonatale, en libéral, et à la maternité. Impossible de tous vous citer mais vous avez participé à mon apprentissage médical et humain !

Merci à ma famille, qui me soutient depuis le début, dans les réussites ou les larmes. Mon doctorat c'est aussi le vôtre, vous avez fait 11 ans de médecine à mes côtés et ça va continuer ! Merci pour les sacrifices que vous avez faits pour me permettre de réaliser mon rêve d'être pédiatre. Merci pour vos encouragements, quoiqu'il arrive. J'ai pu compter sur vous à chaque instant, merci et encore merci !

Merci à ma colocataire, Lina, avec qui j'ai traversé l'internat et dont le soutien était précieux. Tu es devenue ma famille lorsque les nôtres étaient loin, ma confidente pour tous les événements de vie, professionnels ou personnels. Avec toi c'était facile de co-habiter ! Tu vas me manquer.

Merci à la team pédiat : Gaëlle, Marie B, Charlotte, Pauline, Camille, Claire-Sophie, Irène, Marie L. J'ai apprécié de pouvoir compter sur chacune d'entre vous, en stage, en cours,

pour se détendre ... Quelle aventure nous avons vécue ensemble ! Dommage que nos chemins se séparent pour certaines ...

Merci à « la brochette » : Carole, Esther, Magali, Clem et Suzanne, à qui j'associe Sylvain et Céline. Ces études auraient été différentes sans vous, c'était précieux de vous avoir à chaque étape qu'on a franchie ensemble. Que d'éclats de rire, de stress, de questions nous avons eus ensemble ... et ça ne s'arrête pas ! Merci pour votre fidélité malgré la distance !

Merci à Marion et Tom, Rachel et Bertrand, Jean-Marc et Martine, soutiens inconditionnels, surtout dans ces derniers mois de thèse !

Merci à l'église protestante évangélique du Drac pour ses prières pendant ces derniers mois ! Quelle joie de faire partie de votre famille !

Merci à Toi qui a été fidèle à chaque étape, sans qui je n'aurais rien pu faire, qui m'a accompagnée durant toutes ces années et continue de le faire. Tu es mon soutien, Celui sur lequel je m'appuie. Que ma vie T'honore !

Table des matières

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES ABREVIATIONS	11
RESUME	12
ABSTRACT	13
I. INTRODUCTION	14
1) Contexte	14
2) Objectifs	16
II. METHODES	17
1) Conception de l'étude	17
2) Contexte	17
3) Population	17
a) Inclusion	17
b) Analyse en sous-groupe	18
4) Critères de jugement	18
5) Variables quantitatives	19
a) Influence de la modification du VP o/a sur la survie	19
❖ Calcul de la différence de VP o/a entre deux IRM	19
❖ Changement de groupe pronostic entre deux IRM	19
b) Corrélation du VP o/a au LHR o/a	20
6) Biais attendus	20
a) Classification en groupes pronostiques	20
b) Données manquantes en cas de décès	21
7) Sources des données et des mesures	21
a) Description du registre national des HCD	21
b) Description de la prise d'image sur IRM	22
c) Méthode de calcul du volume pulmonaire	22
d) Méthode de calcul du LHR	24
8) Analyses statistiques	25
III. RESULTATS	26
1) Population	26
2) Données descriptives	28
3) Principaux résultats	33
a) Analyse selon la différence en valeur absolue de VP o/a	33
b) Analyse selon le groupe pronostique	33
4) Autres analyses	35
a) Sac hernaie	35
b) Foie intra thoracique	35
c) Classification internationale	35
IV. DISCUSSION	36
1) Résultats principaux	36
2) Validité intrinsèque	36
a) Etude actuelle	36
b) Etude ayant de multiples conséquences	36

c) Limites de l'étude	37
❖ Etude rétrospective	37
❖ Pas de relecture des images radiographiques.....	37
❖ Nombre faible de patients inclus	37
d) Mortalité importante	38
e) Place des autres éléments pronostiques	39
3) Validité extrinsèque	40
a) Population	40
b) Etude d'Hagelstein et al (1)	41
c) Etudes concernant le timing optimal d'une mesure du VP o/a pendant la grossesse	43
d) Etudes concernant des mesures répétées du VP o/a sur plusieurs IRM.....	44
4) Autres enjeux :	44
V. CONCLUSION	46
Annexe 1 : Calculatrice du volume pulmonaire observé sur attendu	52
Annexe 2 : Calculatrice du LHR et du rapport LHR observé/attendu	53
SERMENT D'HYPOCRATE.....	54

LISTE DES ABREVIATIONS

AUC = « Area Under the Curve »

CHU = Centre Hospitalo-Universitaire

CPDPN = Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

ECMO = « ExtraCorporeal Membrane Oxygenation »

ET = Ecart Type

FETO = Fetal Endotracheal Occlusion

HCD = Hernie de Coupole Diaphragmatique

HTAP = Hypertension Artérielle Pulmonaire

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

ITG = Interruption Thérapeutique de Grossesse

LHR = « Lung-to-Head » Tatio

LHR o/a = « Lung-to-Head » Ratio observé/attendu

MFIU = Mort Fœtale In Utero

Moy = moyenne

OHF = Oscillation Haute Fréquence

pHa = pH artériel

PNDS = Protocole National de Diagnostic et de Soins

PPLV = « Percent Predicted Lung Volume »

ROC (courbes) = « Receiver operating characteristic »

SA = Semaine d'Aménorrhée

VNI = Ventilation Non Invasive

VP o/a = Volume Pulmonaire observé/attendu

RESUME

Objectif - Une modification du volume pulmonaire observé/attendu (VP o/a) sur deux IRM fœtales est-elle prédictive du pronostic des nouveau-nés porteurs d'une hernie de coupole diaphragmatique (HCD) ?

Méthode - Quatre-vingt-trois patients avaient bénéficié de deux mesures de VP o/a dans une étude rétrospective sur 12 centres de compétence. L'objectif principal était d'évaluer la survie à la sortie de réanimation. Les objectifs secondaires exploraient la morbidité de la HCD : nombre de jours de ventilation invasive, de ventilation non invasive et d'oxygénothérapie, et nombre de jours de réanimation. La modification du VP o/a était évaluée en valeur absolue (stable si différence inférieure à 2%) ou par groupe de pronostic avec une valeur seuil de 30%.

Résultats - Sur 57 patients porteurs d'une HCD gauche isolée, il n'y avait pas de différence significative concernant la survie à la sortie d'hospitalisation, que le VP o/a diminue, qu'il augmente ou qu'il soit stable ($p=0,74$) entre les deux IRM. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative lorsque les patients changeaient de groupe pronostique pour la survie, la durée d'hospitalisation, la durée de ventilation invasive et d'oxygénothérapie. Seule la durée de ventilation non invasive était influencée de manière significative par une modification du VP o/a ($p = 0,002$), en particulier lorsqu'il diminuait jusqu'à une valeur $\leq 30\%$ sur la deuxième IRM, alors qu'il était $> 30\%$ sur la première.

Conclusion - Il semblerait qu'une seule mesure du VP o/a soit suffisante pour déterminer le pronostic des sujets porteurs d'une HCD gauche isolée. Cependant, ces données nécessiteraient d'être confirmées par une étude prospective incluant un plus grand effectif.

ABSTRACT

Objectives - To evaluate the impact on survival of a modification of observed/expected fetal lung volume (o/e FLV) measured with two MRIs in congenital diaphragmatic hernia.

Materials and Methods - We conducted a retrospective and multicentric study on 83 patients with prenatal diagnosis of CDH and o/e FLV measurements on two MRIs. The primary objective was to evaluate survival at discharge. The secondary objective explored the morbidity of CDH : number of days of invasive ventilation, non invasive ventilation, oxygenotherapy and duration of hospitalisation. We studied the modification of o/e FLV with two approaches : one with absolute difference between the 2 measurements (stable if difference < 2%) and the second according to prognosis groups (good prognosis if o/e FLV > 30%, bad prognosis \leq 30%).

Results - Among the fifty seven patients with isolated left-sided CDH, there was no significant statistical difference in prediction of survival, time of ventilation and duration of hospitalisation, whichever approach we took. But the period of non invasive ventilation was influenced significantly by a modification of o/e FLV, especially when it decreased to a value \leq 30% on the second MRI, whereas it was > 30% on the first one.

Conclusion - It seems that only one measurement of o/e FLV is enough to evaluate the prognosis of left-sided isolated CDH. However, this result must be checked with a larger population.

I. INTRODUCTION

1) Contexte

La hernie de coupole diaphragmatique (HCD) est une malformation congénitale rare, d'incidence de 1/3000 à 1/4000 naissances (1, 2), mais grave puisque la mortalité varie de 20 à 47% selon les séries (3, 4, 5).

Un défaut précoce de fermeture du diaphragme est responsable d'une altération du développement et de la physiologie pulmonaire. Chez l'embryon, la cavité cœlomique s'étend du thorax à la région pelvienne. Le thorax est ensuite séparé de l'abdomen par la formation du diaphragme primitif qui est incomplet initialement. Jusqu'à la 8^{ème} semaine de gestation, les cavités pleurales et péritonéale sont ouvertes et communiquent par des canaux pleuro-péritonéaux. A la 8^{ème} semaine, les membranes pleuro-péritonéales ferment ces communications.

Le principal type de HCD est postéro-latérale gauche, dite de Bochdalek. Il est lié à un arrêt du développement de la membrane pleuro-péritonéale, ce qui laisse persister les canaux pleuro-péritonéaux. Il peut être dû à un retour prématuré des anses digestives dans la cavité abdominale avant la fermeture des canaux, laissant un défaut de la cloison musculo-aponévrotique. Un mauvais développement des replis pleuro-péritonéaux peut également entraîner une hernie. L'étiologie de la HCD est méconnue : l'hypothèse la plus probable semble être une anomalie de l'embryogénèse secondaire à un défaut de signalisation des rétinoïdes. Les mutations du gène ZFPM peuvent également être impliquées (6).

Le passage de viscères abdominaux dans le thorax par les canaux pleuro-péritonéaux compromet la croissance normale du parenchyme pulmonaire et de son réseau vasculaire. Il est responsable d'une hypoplasie pulmonaire et d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Non seulement le volume pulmonaire est diminué, mais les poumons sont histologiquement anormaux. Ils sont constitués de moins d'alvéoles, les parois alvéolaires sont plus épaisses et l'espace interstitiel est augmenté, diminuant ainsi la surface d'échanges gazeux. La vascularisation pulmonaire est également anormale avec une diminution du lit

vasculaire pulmonaire, et des vaisseaux de diamètre plus étroit avec une paroi vasculaire plus épaisse, de composante essentiellement musculaire. Ceci entraîne une augmentation de la réactivité vasculaire. Associée à l'hypoxie due à l'hypoplasie pulmonaire, elle a pour conséquence une HTAP (7).

Dans les formes graves, ces enfants peuvent naître en état de mort apparente. Dans les formes modérées, la HCD se manifeste cliniquement à la naissance par une détresse respiratoire associée à une HTAP. Seule l'hypoplasie pulmonaire est accessible à une évaluation anténatale d'où l'importance de l'évaluation du volume pulmonaire fœtal (8). Elle aidera en effet à évaluer les fœtus qui pourraient bénéficier d'une intervention prénatale. Elle donnera par ailleurs des informations sur le pronostic qui seront utiles pour expliquer aux parents les risques et les conséquences de cette pathologie. Elle permettra enfin d'adapter la prise en charge néonatale de l'enfant (3).

À ce jour, aucun facteur pronostique ayant une valeur prédictive positive de 100 % n'a été identifié. L'évaluation du pronostic se fait à l'aide d'une association de facteurs : (a) le côté de la HCD, (b) l'association à des anomalies chromosomiques, (c) l'évaluation échographique par le « Lung-to-Head Ratio » (LHR) entre 22 et 28 SA ou le LHR observé/attendu (LHR o/a) quel que soit le terme, (d) la position du foie, (e) la mesure du volume pulmonaire à l'IRM fœtale rapportée à l'âge gestationnel, également appelé volume pulmonaire observé/attendu (VP o/a) (5, 7, 9). Ces facteurs permettent d'approcher un pronostic et de séparer les fœtus porteurs de HCD en groupes de bon ou de mauvais pronostic. Büsing et al ont montré la fiabilité de l'IRM anténatale : la méthode est indépendante de la séquence et du plan d'imagerie et peut être effectuée avec une faible variabilité inter opérateur, même lorsqu'il s'agit de petits volumes (10). Une étude multicentrique et rétrospective réalisée par Jani et al a comparé la valeur prédictive de la mesure du volume pulmonaire à l'IRM par rapport au LHR o/a chez 76 fœtus porteurs d'une HCD isolée. Les auteurs ont mis en évidence une tendance à une meilleure prédiction basée sur l'IRM par rapport au LHR o/a (11).

2) Objectifs

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Hernies diaphragmatiques congénitales », écrit en octobre 2012, recommande la réalisation de l'IRM fœtale entre 26 et 28 SA (9). L'IRM n'est répétée qu'en cas de chirurgie *in utero*, dans l'idéal deux semaines après la pose d'un ballonnet intra-trachéal. Certaines équipes en France réalisent systématiquement une mesure du volume pulmonaire sur deux IRM successives aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse, comme préconisé dans l'étude de Benachi et al en 2011 (5). Ceux-ci évoquaient la possibilité qu'une évolution du volume pulmonaire entre deux IRM puisse être un facteur pronostic. La réalisation d'une deuxième IRM reste actuellement dépendante du centre de prise en charge. Le PNDS est en cours de réécriture : la question de l'apport pronostique de deux évaluations successives du volume pulmonaire en IRM est ouverte pour l'occasion. Nous voulions donc étudier si une variation du volume pulmonaire observé/attendu entre deux IRM fœtales successives était prédictive du pronostic postnatal d'un patient atteint de HCD.

II. METHODES

1) Conception de l'étude

Nous appuyant sur notre hypothèse de travail, nous avons réalisé une étude préliminaire sur 23 cas au CHU de Grenoble, inclus de 2005 à 2015. Mais le manque de puissance de cette étude ne nous avait pas permis de répondre à la question. Le recrutement avait alors été élargi aux centres français dont les données des patients étaient transmises au registre national des HCD.

2) Contexte

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, transversale. Elle portait sur toutes les grossesses pour lesquelles avait été posé un diagnostic anténatal de HCD et ayant débuté entre avril 2004 et juin 2016. Les données avaient été collectées dans douze CHU français, centres de compétence ou de référence pour la HCD. Le diagnostic et le suivi anténatal, l'accouchement, la prise en charge postnatale médicale et chirurgicale étaient effectués dans un même centre par une équipe pluridisciplinaire.

3) Population

a) Inclusion

Les patients inclus avaient une HCD gauche isolée diagnostiquée sur deux IRM fœtales avec mesure du VP o/a aux 2^{ème} et au 3^{ème} trimestres de grossesse.

Etaient exclus les fœtus dont les valeurs des VP o/a n'étaient pas calculées ou non remplies dans le registre.

Les patients ayant bénéficié de la pose d'un ballonnet d'obstruction intra-trachéale, inclus ou non dans le protocole FETO (Fetal EndoTracheal Occlusion) étaient également exclus car cette procédure peut avoir un impact notable sur le développement du volume pulmonaire. Elle était toujours en cours d'évaluation au moment de notre étude (12, 13).

Le caractère isolé d'une hernie était recherché. Un caryotype était systématiquement proposé et réalisé de préférence en anténatal, par amniocentèse. La présence d'anomalies chromosomiques ou de malformations congénitales associées (cardiaque, cérébrale, syndrome poly malformatif...) étaient liées à un pronostic plus sombre (moins de 15% de survie dans l'étude de Skari et al) (14). Ces patients étaient systématiquement exclus de notre étude.

Nous avons décidé d'analyser séparément les HCD droites et gauches. En effet, l'évaluation du pronostic des enfants porteurs d'une HCD droite reste controversé (15, 16). Dans la littérature, la majorité des hernies isolées est positionnée à gauche (85% des cas) (17, 18). Dans notre étude, nous avons donc exclu les enfants atteints d'une HCD droite car nous avons estimé que cette population serait trop peu importante pour une analyse statistique (13 % des cas seulement selon les études de Kastenholz and al (17) ou de Doné and al (8)).

b) Analyse en sous-groupe

La présence d'un sac herniaire conditionne le pronostic de ces patients (19). Nous souhaitons donc réaliser une évaluation de la survie en sous-groupe selon la présence ou non d'un sac herniaire.

Un autre facteur pronostic important était la présence d'un foie intra-thoracique, car il augmentait également le taux de mortalité, quel que soit le volume pulmonaire du patient (20). Nous avons donc effectué une analyse de la survie selon la position du foie.

4) Critères de jugement

Le critère principal de jugement était la survie à la sortie de réanimation. Etaient considérés comme non survivants les interruptions thérapeutiques de grossesse (ITG), les morts fœtales *in utero* (MFIU) ainsi que les décès intervenant avant la sortie de réanimation.

Les critères de jugement secondaires exploraient la morbidité liée à l'HCD : le nombre de jours d'hospitalisation en réanimation, le nombre de jours passés sous ventilation invasive, sous ventilation non invasive, et l'oxygénodépendance à J28.

Le nombre de jours de ventilation était détaillé en deux catégories : le nombre de jours sous ventilation invasive (regroupant la ventilation conventionnelle et l'oscillation haute fréquence (OHF)), et le nombre de jours sous ventilation non invasive (VNI). L'oxygénodépendance à J28 était définie par l'administration d'oxygène au 28^{ème} jour de vie.

5) Variables quantitatives

a) Influence de la modification du VP o/a sur la survie

La survie était explorée selon la valeur du VP o/a lors de l'IRM fœtale du 2^{ème} trimestre (ou « IRM 1 ») puis du 3^{ème} trimestre (ou « IRM 2 »).

L'influence d'une modification du VP o/a sur la survie (par une augmentation ou une diminution sur la 2^{ème} IRM) était analysée de deux manières :

❖ **Calcul de la différence de VP o/a entre deux IRM**

La première méthode consistait en une soustraction de la valeur du VP o/a de l'IRM 1 à celle de l'IRM 2 :

$$\text{VP o/a à l'IRM 2} - \text{VP o/a à l'IRM 1}$$

La différence était considérée comme stable lorsqu'elle était inférieure ou égale à 2 % (1). Les patients étaient classés en 3 catégories : VP o/a croissant, décroissant ou stable sur l'IRM 2.

❖ **Changement de groupe pronostic entre deux IRM**

La seconde méthode consistait premièrement à estimer le pronostic des enfants selon le VP o/a sur l'IRM 1. Les patients étaient classés en 2 groupes : de bon pronostic (VP o/a > 30 %) et de mauvais pronostic (VP o/a ≤ 30 %).

Puis nous cherchions à savoir si les patients avaient changé de groupe sur l'IRM 2. Nous obtenions ainsi 4 groupes :

- Groupe N1 : VP o/a ≤ 30 % à l'IRM 1 reste ≤ 30 % sur l'IRM 2
- Groupe N2 : VP o/a ≤ 30 % à l'IRM 1 devient > 30 % sur l'IRM 2
- Groupe N3 : VP o/a > 30 % à l'IRM 1 devient ≤ 30 % sur l'IRM 2
- Groupe N4 : VP o/a > 30 % à l'IRM 1 reste > 30 % sur l'IRM 2

La valeur seuil de 30 % était tirée d'une étude de Bonfils et Emeriaud, réalisée en 2006, avec une bonne sensibilité et spécificité (21). Ils avaient montré qu'une valeur seuil de 30% permettait de séparer les fœtus en groupes de bon et mauvais pronostic, seuil qui était utilisé de manière courante pour le conseil prénatal dans les centres étudiés.

b) Corrélation du VP o/a au LHR o/a

Pour chaque VP o/a, nous cherchions une corrélation au LHR o/a du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre. En effet, le LHR o/a était considéré comme référence pour évaluer le risque de mortalité chez les enfants atteints d'une hernie gauche isolée (11).

6) **Biais attendus**

a) Classification en groupes pronostiques

La littérature internationale actuelle (7, 11) propose 3 groupes pronostiques en fonction de la valeur du VP o/a mesuré en IRM :

- si la mesure est inférieure à 25% : groupe de mauvais pronostic
- si la mesure est comprise entre 25 et 35% : groupe de gravité modérée
- si la mesure est supérieure à 35% : groupe de bon pronostic

Nous avons décidé de réaliser une analyse de la survie selon le VP o/a sur l'IRM 1 en nous appuyant sur cette classification pour valider la pertinence et la comparabilité de la population étudiée.

Cependant, même si cette catégorisation était largement répandue dans les études traitant du pronostic de l'HCD, ces valeurs seuil n'avaient pu être utilisées dans notre étude en raison du nombre de groupes pronostiques de patients que nous souhaitions faire : en effet, nous estimions que notre population serait insuffisante pour obtenir des résultats statistiquement interprétables.

b) Données manquantes en cas de décès

La gravité de la pathologie étudiée avait pour conséquence le décès de certains enfants *in utero* ou dans les premières heures de vie. Notre étude ayant pour but d'explorer les comorbidités de la HCD, de nombreuses données dites manquantes n'étaient en fait pas évaluées. Par exemple, lors d'un décès *in utero*, il n'y avait ni hospitalisation, ni ventilation existante.

7) Sources des données et des mesures

a) Description du registre national des HCD

Les données étaient issues du registre national français des HCD qui permet un stockage, une analyse de ces données et leur interprétation à l'échelon national. Le recueil des informations se fait à partir du dossier médical dans les unités de prise en charge des enfants. Trente-trois centres français y participent. Sont concernés les enfants atteints de HCD de diagnostic anténatal ou tardif, même si la grossesse est arrêtée avant terme (ITG ou MFIU). Les éléments ainsi assemblés concernent la grossesse ainsi que la prise en charge de l'enfant à la naissance, puis pendant son hospitalisation en réanimation et lors de son intervention chirurgicale. Des informations sur l'état clinique avant la sortie puis pendant le suivi jusqu'à l'âge de 7 ans sont aussi collectées. Enfin, l'étiologie d'un décès qui peut survenir lors de la période fœtale, néonatale ou dans les 7 ans de suivi est également détaillée.

Afin de prévenir le risque d'un grand nombre de données manquantes, la saisie obligatoire d'items a été mise en place pour chacune des fiches. Ces « points de passage » permettent l'enregistrement d'un minimum d'informations et une interprétation commune des données. Malgré cette précaution, de nombreux dossiers sont incomplets. Par souci d'anonymat, les centres n'avaient pu être contactés pour compléter les informations, mis à part le centre de Grenoble dans lequel travaillaient les auteurs de l'étude (22).

Afin d'extraire les données du registre, une demande d'accès à la base de données avait été adressée aux coordonnateurs du Centre de Référence et au comité scientifique du CMR Hernie de Coupole Diaphragmatique.

b) Description de la prise d'image sur IRM

Le volume pulmonaire était étudié sur les IRM fœtales. Le poumon fœtal a en effet un signal élevé en séquence pondérée T2 par comparaison avec les structures avoisinantes, ce qui permet une évaluation morphologique mais aussi volumétrique de l'appareil respiratoire. L'IRM fœtale ne présente pas les mêmes contraintes techniques que l'échographie car les mesures du volume pulmonaire peuvent être réalisées chez les patientes présentant un surpoids et en cas d'oligoamnios. Elle s'affranchit également de la position de l'enfant au moment de l'examen. De plus, une mesure des deux poumons peut être obtenue de façon précise, contrairement à l'échographie 2D qui ne mesure que le poumon controlatéral à la HCD. Enfin, les variabilités inter- et intra-observateurs sont moins importantes pour la mesure du volume pulmonaire à l'IRM qu'en échographie (5, 8, 23).

Sur l'IRM était également notée la position du foie. Elle pouvait être évaluée en échographie mais il était recommandé d'étudier le foie en IRM car il y était mieux différencié des organes adjacents (8). Le foie était considéré comme intra-thoracique si tout ou une partie du foie était au-dessus du niveau attendu du diaphragme, et intra-abdominal si le foie était complètement dans l'abdomen.

c) Méthode de calcul du volume pulmonaire

La mesure du volume pulmonaire en IRM fœtale était réalisée sur chaque image en délimitant les contours de chaque poumon (**Figure 1a et 1b**). Puis les aires mesurées sur chaque coupe étaient additionnées et multipliées par l'épaisseur de coupe pour déterminer le volume de chaque poumon. Les volumes pulmonaires droit et gauche étaient ensuite additionnés pour obtenir le volume pulmonaire total (11). Ces mesures étaient rapportées au volume pulmonaire attendu pour l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhée, d'après les

calculs de Rypens (23), pour parvenir au volume pulmonaire observé/attendu (VP o/a) en pourcentage.

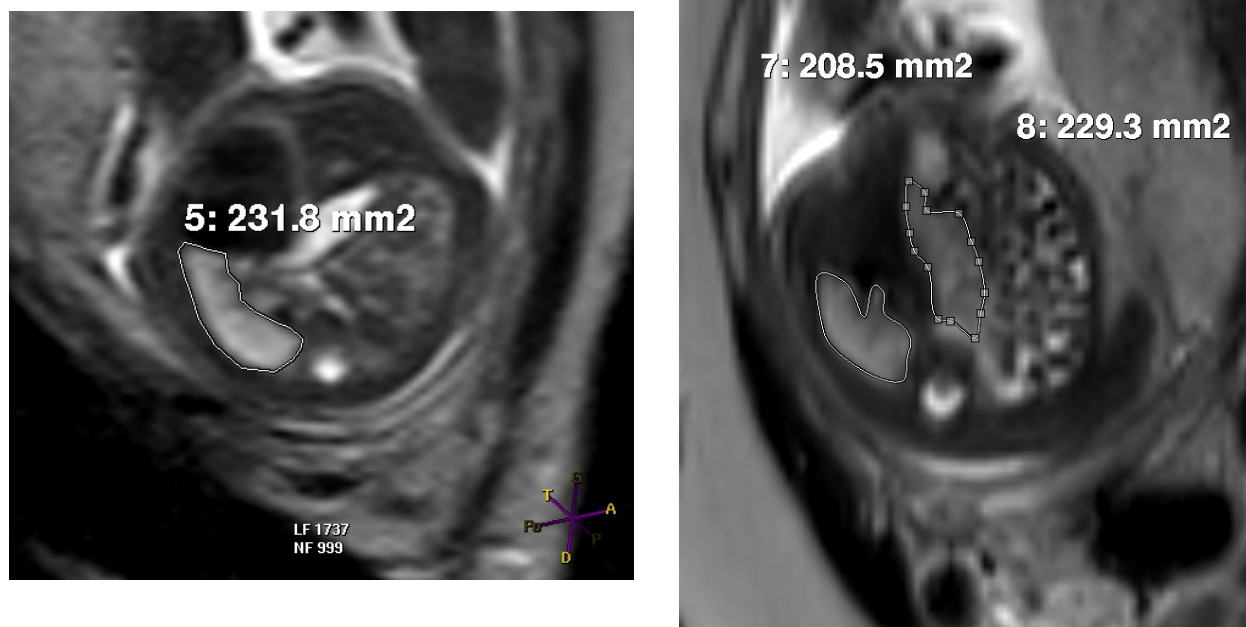


Figure 1a et 1b. Mesure des aires pulmonaires sur coupe axiale à l'IRM

Les IRM étaient généralement réalisées vers 24–26 SA, avant une éventuelle pose de ballonnet de FETO, puis vers 30–32 SA. La notion de sédation fœtale n'était pas documentée.

Lorsque le volume pulmonaire total était connu, nous avons recalculé les VP o/a obtenus à partir de la base de données du registre national des HCD, à l'aide de la formule de Rypens : $0,0033 \times (\text{âge gestationnel en SA})^{2,86}$ (**voir annexe 1 : calculatrice du VP o/a**).

d) Méthode de calcul du LHR

La mesure « gold standard » ayant fait consensus pour déterminer le pronostic des enfants atteints de HCD gauche était le « Lung-to-Head Ratio » (LHR) en échographie fœtale 2D, correspondant au rapport de la surface pulmonaire sur le périmètre crânien. Décrit par Mektus et al en 1996 (20), il était recherché en mesurant l'aire pulmonaire controlatérale au côté de la hernie sur une coupe transverse du thorax montrant les 4 cavités du cœur (**Figure 2**). Puis on multipliait l'axe le plus long (L1) par sa perpendiculaire (L2). Le LHR était calculé en divisant l'aire pulmonaire par le périmètre crânien (PC) : $L1 \times L2 / PC$ (Longest Diameter Method). Ces mesures étaient ensuite rapportées au LHR attendu pour l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhée pour obtenir le LHR o/a (24).



Figure 2. Mesure du LHR en échographie 2D (mis à disposition gracieuse par M. le Dr ALTHUSER)

Le LHR augmente avec l'âge gestationnel chez les fœtus normaux et chez les fœtus avec HCD, alors que le LHR o/a est un marqueur pronostic plus précis car indépendant de l'âge gestationnel dans les deux groupes (25). Le LHR o/a, le côté de la HCD, ainsi que l'âge gestationnel à la naissance étaient prédictifs de la survie en postnatal, selon Jani et al (26)

Lorsque le LHR était connu, nous avons recalculé les LHR o/a obtenus à partir de la base de données du registre national des HCD, à l'aide de la calculatrice de LHR o/a disponible sur le site du registre (**voir annexe 2 : calculatrice du LHR o/a**).

8) Analyses statistiques

Une base de données avait été réalisée sur Excel afin de collecter l'ensemble des données démographiques, celles concernant les échographies et les IRM réalisées en anténatal, et celles concernant la réanimation et son issue.

Les analyses statistiques étaient effectuées à partir du logiciel Spss version 16 sous Windows.

La première étape consistait en une analyse descriptive des caractéristiques des patients inclus dans l'étude : les données continues étaient exprimées en moyenne \pm déviation standard. Les données catégorielles étaient exprimées en pourcentage (%) de la population totale.

Puis, nous avons réalisé une analyse univariée pour investiguer les relations entre toutes les variables indépendantes et la survie : lorsqu'approprié, les données continues étaient comparées en utilisant un test Anova si la variable était normalement distribuée ou un test de Wilcoxon pour les variables non-paramétriques.

Le test de χ^2 était utilisé pour les variables catégorielles. Lorsqu'approprié, les données continues étaient catégorisées afin de permettre l'analyse univariée avec test de χ^2 .

Pour étudier la relation entre deux variables continues, notamment la valeur du VP o/a mesurée à l'IRM et la valeur du LHR o/a échographique, une corrélation de Pearson puis une régression linéaire simple étaient utilisées lorsque justifié.

L'erreur de type 1 était fixée à 5% et un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif.

III. RESULTATS

1) Population

Trente-trois centres français remplissaient le registre national des HCD. Douze centres de compétence avaient rempli les données nécessaires à l'étude et seuls 83 patients avaient eu deux IRM anténatales enregistrées.

Vingt-six patients étaient exclus de l'étude :

- onze avaient bénéficié de la pose d'un ballonnet intra-trachéal (FETO)
- deux patients avaient eu deux IRM mais les volumes pulmonaires n'avaient pu être mesurés : le premier n'avait pas une HCD classique mais une aplasie de toute la partie antérieure des 2 coupes avec une ascension de la partie antérieure du foie dans le thorax. Le deuxième avait trop de mouvement pour une mesure du VP o/a sur la première IRM)
 - cinq fœtus étaient exclus car ils présentaient une HCD droite
 - huit patients étaient exclus en raison d'une malformation congénitale ou une anomalie chromosomique associée.

Au total, 57 enfants présentant une HCD gauche isolée et ayant eu deux mesures anténatales de VP o/a avaient été inclus dans notre étude. **(Figure 3)**.

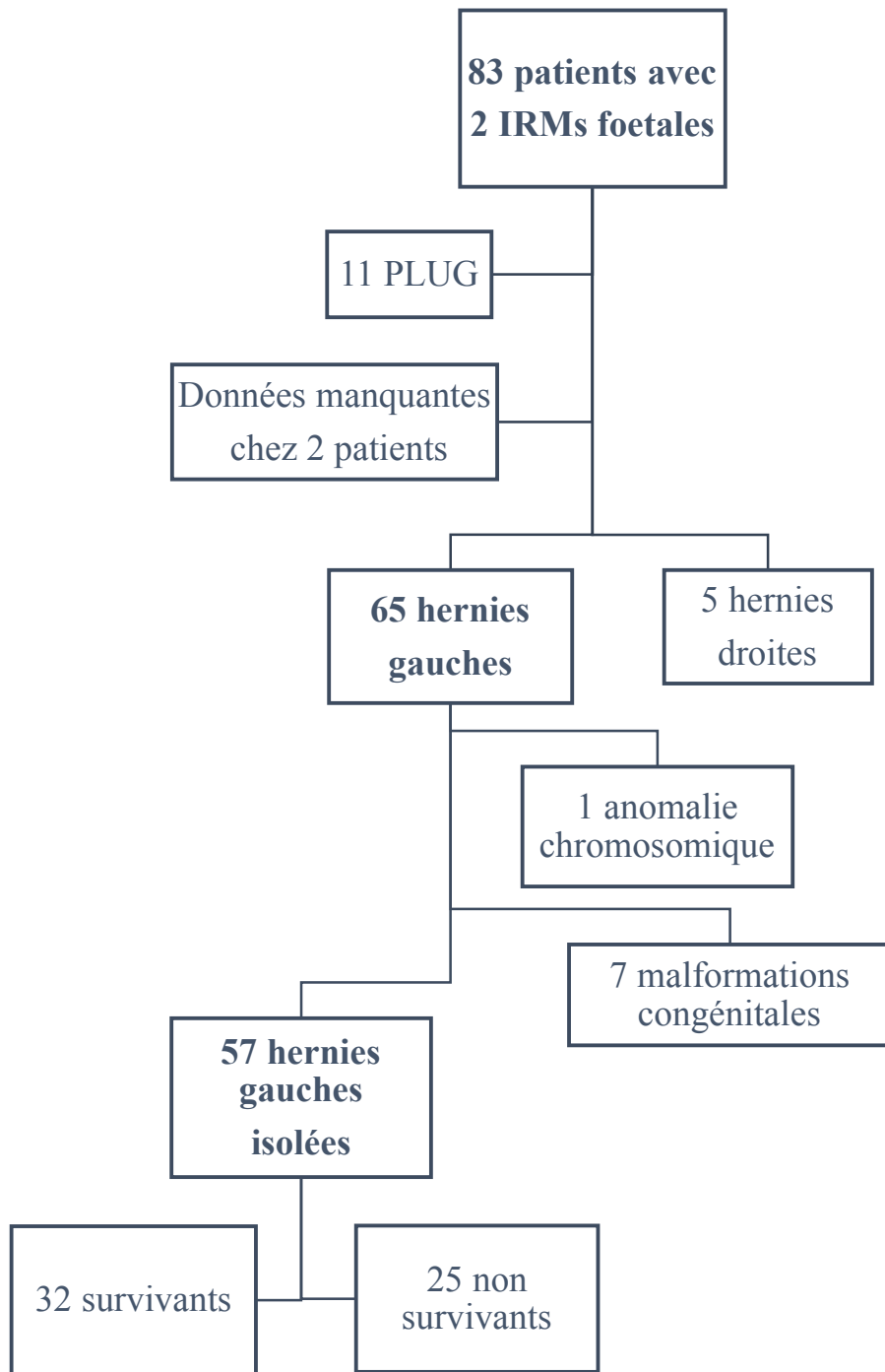


Figure 3. Diagramme de flux

2) Données descriptives

Les caractéristiques de la population étaient détaillées dans les **Tableaux 1 et 2**. L'âge gestationnel moyen à la naissance était de $37,7 \pm 1,8$ SA (allant de 32,6 à 41,3 SA). Les termes de naissance étaient équivalents chez les survivants et les non survivants ($p = 0,054$). Dix-sept patients étaient prématurés (âge gestationnel moyen de $35,6 \pm 1,3$), soit 32 % des nouveau-nés. Quatorze enfants nés avant 37 SA avaient survécu (82%).

Vingt-trois naissances étaient programmées (46%), avec 25 naissances par voie basse (50% des cas). Les nouveau-nés pesaient en moyenne 2770 grammes à la naissance avec dix enfants ayant un poids inférieur au 10^{ème} percentile (19%). Les poids de naissance étaient équivalents chez les survivants et non survivants ($p = 0,5$). Enfin, 33 enfants avaient bénéficié d'une corticothérapie anténatale (61%). (**Tableau 1**)

La survie était de 32 patients (56 %) : 25 patients étaient décédés avant la sortie de réanimation dont 3 *in utero*.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 26 ± 26 jours. La durée moyenne de ventilation était de 17 ± 16 jours pour la ventilation invasive, de 5 ± 12 jours pour la ventilation non invasive. Dix-huit enfants sur 33 bénéficiaient toujours d'une oxygénothérapie à J28 (54%). (**Tableau 2**)

Au 2^{ème} trimestre, le VP o/a moyen était de $36 \pm 18\%$ (valeurs étendues de 8 à 100%). Lorsque le VP o/a était $\leq 30\%$, 10 enfants avaient survécu (42%), tandis qu'il y avait 22 survivants (67%) lorsque le VP o/a était $> 30\%$ ($p = 0,06$). Le VP o/a moyen était moins important que le LHR o/a moyen ($42 \pm 13\%$).

De même, au 3^{ème} trimestre, le VP o/a moyen était de $36 \pm 18\%$, avec une amplitude de 10 à 100%. Les taux de survie selon le VP o/a étaient similaires à ceux trouvés au 2^{ème} trimestre ($p = 0,12$).

Il existait une relation linéaire entre le VP o/a et le LHR o/a au 2^{ème} trimestre ($p = 0,014$, $R = 0,37$) (**Figure 4**) et au 3^{ème} trimestre ($p = 0,0001$, $R = 0,47$) (**Figure 5**).

Au 2^{ème} trimestre, les échographies étaient réalisées en moyenne deux semaines avant les IRM ($24,2 \pm 2$ SA versus $26,6 \pm 1,7$ SA), alors que les examens du 3^{ème} trimestre étaient réalisés vers 32 SA ($31,2 \pm 2,7$ SA pour l'échographie contre $32,2 \pm 1,6$ SA pour l'IRM). L'intervalle moyen entre deux IRM était de 42 ± 14 jours soit environ 6 semaines, allant de 7 à 74 jours. **(Tableau 2)**

n (%) moy ± ET	Total	Survivants	Non survivants	Population
GROSSESSE				
Age moyen de la mère (ans)	30 ± 7	32 ± 8	28 ± 6	n = 57
Antécédents maternels	12 (51)	5 (42)	7 (58)	n = 57
Consanguinité	1 (2)	0	1	n = 55
Corticothérapie	33 (61)	18 (55)	15 (45)	n = 54
ACCOUCHEMENT				
Naissance programmée	23 (46)	14 (61)	9 (39)	n = 50
Voie basse	25 (50)	17 (68)	8 (32)	n = 50
Terme (SA)	37,7 ± 1,8	37,3 ± 2	38,2 ± 1,4	n = 54
Prématurité < 37 SA	17 (32)	14 (82)	3 (18)	n = 54
NAISSANCE				
Garçon	29 (52)	18 (62)	11 (38)	n = 57
Poids (grammes)	2770 ± 480	2720 ± 520	2840 ± 510	n = 52
Hypotrophie < 10ème percentile	10 (19)	4 (40)	6 (60)	n = 52
pHa moyen au cordon	7,25 ± 0,11	7,29 ± 0,06	7,21 ± 0,14	n = 40
Lactates moyens au cordon	3,7 ± 2	3,4 ± 1,8	4 ± 2,2	n = 36
EN REANIMATION				
Réalisation d'une chirurgie	37 (65)	27 (73)	10 (27)	n = 57
Présence d'un sac herniaire	9 (25)	8 (89)	1 (11)	n = 36
ECMO	8 (17)	3 (38)	5 (62)	n = 46
HTAP à H48	31 (77)	18 (58)	13 (42)	n = 40

Tableau 1. Caractéristique de la population

n (%) moy ± ET	Total	Survivants	Non survivants	Population
DIAGNOSTIC				
Au 2ème trimestre :				
LHR o/a moyen (%)	42 ± 13	42 ± 13	40 ± 13	n = 45
VP o/a moyen (%)	36 ± 18	42 ± 20	29 ± 13	n = 57
VP o/a ≤ 30%	24 (42)	10 (42)	14 (58)	
VP o/a > 30%	33 (58)	22 (67)	11 (33)	
Terme moyen à l'échographie (SA)	24,2 ± 2	23,8 ± 2,1	24,7 ± 1,9	
Terme moyen à l'IRM (SA)	26,6 ± 1,7	26,5 ± 1,8	26,6 ± 1,7	
Intervalle moyen entre l'échographie et l'IRM (jours)	17 ± 16	17 ± 17	17 ± 17	
Au 3ème trimestre :				
LHR o/a moyen (%)	42 ± 16	46 ± 17	35 ± 13	n = 44
VP o/a moyen (%)	36 ± 17	41 ± 18	30 ± 13	n = 57
VP o/a ≤ 30%	21 (37)	9 (43)	12 (57)	
VP o/a > 30%	36 (63)	23 (64)	13 (36)	
Terme moyen à l'échographie (SA)	31,2 ± 2,7	30,8 ± 2,7	31,5 ± 3	
Terme moyen à l'IRM (SA)	32,2 ± 1,6	32,1 ± 1,7	32,3 ± 1,4	
Intervalle moyen entre l'échographie et l'IRM (jours)	7 ± 21	12 ± 21	1 ± 21	
Intervalle moyen entre 2 échographies (jours)	52 ± 21	47 ± 20	57 ± 22	
Intervalle moyen entre 2 IRMs (jours)	42 ± 14	41 ± 14	41 ± 16	
REANIMATION				
Durée moyenne d'hospitalisation en réanimation (jours)	26 ± 26	34 ± 28	14 ± 18	n = 49
Durée moyenne de ventilation (jours)				
Ventilation invasive	17 ± 16	19 ± 15	14 ± 18	n = 48
VNI	5 ± 12	8 ± 15	0	n = 48
Oxygénothérapie	24 ± 24	31 ± 25	13 ± 19	n = 49
Oxygénothérapie à J28	18 (54)	15 (83)	3 (17)	n = 33

Tableau 2. Caractéristique de la population (suite)

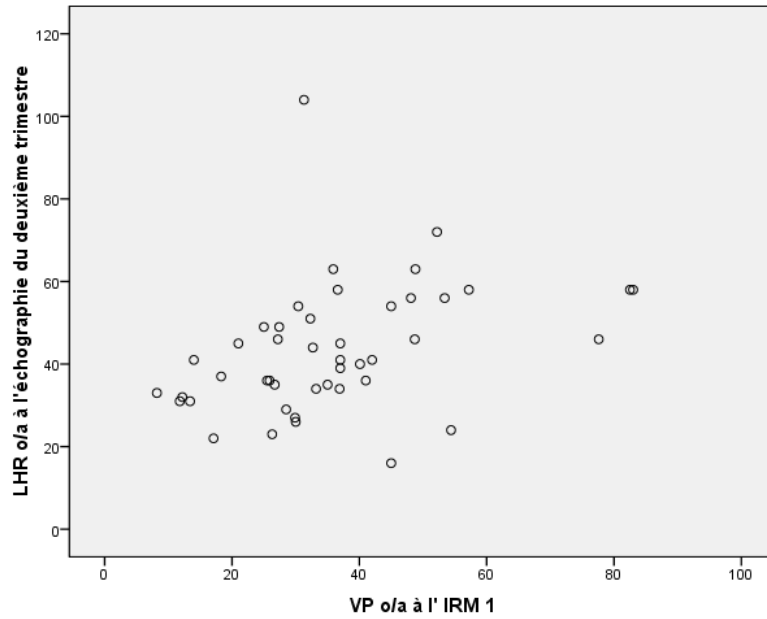


Figure 4. Relation entre le VP o/a et le LHR o/a au 2^{ème} trimestre ($p = 0,014$, $R = 0,37$).

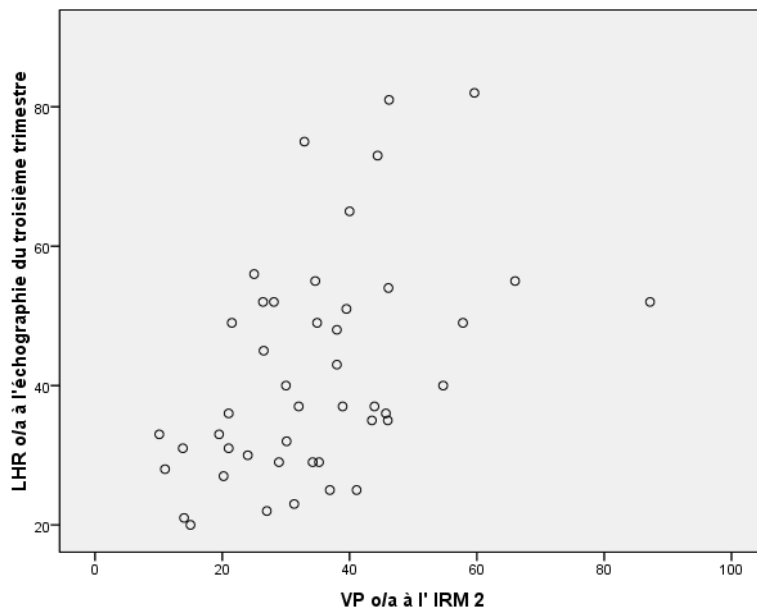


Figure 5. Relation entre le VP o/a et le LHR o/a au 3^{ème} trimestre ($p = 0,0001$, $R = 0,47$).

3) Principaux résultats

a) Analyse selon la différence en valeur absolue de VP o/a

Un total de 22 fœtus avait un VP o/a décroissant entre deux IRM dont 12 avaient survécu (54%). Vingt-trois patients avaient une croissance de VP o/a > 2% entre deux IRM et 12 d'entre eux avaient survécu (52%). Lorsque le VP o/a était stable (dans 21% des cas), la survie était de 69%.

Concernant l'objectif principal analysé selon la différence de VP o/a entre deux IRM fœtales, il n'y avait pas de différence significative de survie lorsque le VP o/a augmentait, diminuait ou restait stable ($p = 0,74$). (**Tableau 3**).

	n (%)	Survie	p
VP o/a décroissant	22 (39)	12 (54)	0,74
VP o/a stable	12 (21)	8 (69)	
VP o/a croissant	23 (40)	12 (52)	

Tableau 3. Analyse de la différence du VP o/a en valeur absolue entre l'IRM 1 et l'IRM 2 (stable si la différence était inférieure ou égale à 2%)

b) Analyse selon le groupe pronostique

Dans un second temps, les fœtus étaient séparés en 4 catégories, comme décrit dans le **Tableau 4**.

Le groupe pronostique selon la valeur seuil de 30% n'influçait pas de manière significative la survie ($p = 0,21$) (**Tableau 5**).

De même, il n'y avait pas de différence significative concernant la durée de ventilation invasive ($p = 0,63$) et d'oxygénothérapie ($p = 0,28$). Par contre, la durée de ventilation non invasive était associée de façon significative par la valeur du VP o/a ($p = 0,002$),

particulièrement lorsque le VP o/a était > 30 % à l'IRM 1 et devenait ≤ 30 % à l'IRM 2. En effet, la durée était de 24 ± 21 jours, soit une dizaine de jours de plus que les autres groupes.

La durée d'hospitalisation n'était pas associée à la modification du VP o/a (p = 0,06).

		IRM 2	
		VP o/a ≤ 30%	VP o/a > 30%
IRM 1	VP o/a ≤ 30%	N1 = 15 (26)	N2 = 9 (16)
	VP o/a > 30%	N3 = 6 (11)	N4 = 27 (47)

Tableau 4. Population répartie selon la modification du VP o/a entre deux IRM en utilisant la valeur-seuil de 30%.

Survie	n (%)	Durée de ventilation invasive	Durée de VNI	Durée d'oxygénothérapie	Durée d'hospitalisation	Oxygénothérapie à J28
		(jours) moy ± ET	(jours) moy ± ET	(jours) moy ± ET	(jours) moy ± ET	n (%)
N1	5 (33)	15 ± 17	12 ± 17	17 ± 22	18 ± 20	3(60)
N2	5 (56)	15 ± 14	14 ± 14	18 ± 15	18 ± 15	0
N3	4 (67)	26 ± 21	24 ± 21*	48 ± 41	53 ± 54	1 (20)
N4	18 (67)	17 ± 16	14 ± 13	23 ± 20	27 ± 21	12 (60)
p	0,21	0,63	0,002	0,28	0,06	0,13

Tableau 5. Analyse de la modification du VP o/a selon la valeur-seuil de 30%.

N1 = VP o/a ≤ 30 % à l'IRM 1 reste ≤ 30 % à l'IRM 2

N2 = VP o/a ≤ 30 % à l'IRM 1 devient > 30 % à l'IRM 2

N3 = VP o/a > 30 % à l'IRM 1 devient ≤ 30 % à l'IRM 2

N3 = VP o/a > 30 % à l'IRM 1 reste > 30 % à l'IRM 2

4) Autres analyses

a) Sac herniaire

Nous souhaitons réaliser une étude en sous-groupe selon la présence d'un sac herniaire. Cependant, en raison d'un trop grand nombre de données manquantes dans le registre, nous n'avons pu évaluer cette population (**Tableau 1**).

b) Foie intra thoracique

La présence ou l'absence du foie dans le thorax était significativement associée à la survie : huit enfants sur 22 survivaient avec un foie intra-thoracique (36%), contre 69% lorsque le foie était intra-abdominal ($p = 0,017$).

c) Classification internationale

Lorsque le VP o/a était analysé en 3 groupes selon les données de la littérature internationale, la survie des enfants ayant un VP o/a inférieur à 25% à l'IRM 1 était de 20% et elle était de 77% lorsque le VP o/a était supérieur à 35% ($p = 0,006$). (**Tableau 6**)

VP o/a (%)	Survie n (%)	p
< 25	2 (20)	0,006
25-35	10 (48)	
> 35	20 (77)	

Tableau 6. Survie selon le VP o/a réparti en 3 catégories

IV. DISCUSSION

1) Résultats principaux

Beaucoup d'auteurs ont montré la corrélation entre le VP o/a et la survie des patients. C'est pourquoi nous avons émis l'hypothèse qu'une modification de VP o/a pendant la grossesse pouvait amener à un changement dans le pronostic postnatal des fœtus porteurs d'une HCD gauche isolée. Cette modification n'était pas significativement associée à la survie à la sortie de réanimation, que la différence soit en valeur absolue ou par groupe de pronostic.

Nous avons également exploré les comorbidités des HCD : un changement du VP o/a entre deux IRM ne modifiait ni la durée d'hospitalisation, ni la durée de ventilation invasive, ni encore la durée d'oxygénothérapie. Seule la durée de ventilation non invasive était influencée de manière significative par une modification du VP o/a, en particulier lorsqu'il diminuait jusqu'à une valeur $\leq 30\%$ sur l'IRM 2 alors qu'il était $> 30\%$ sur l'IRM 1.

2) Validité intrinsèque

a) Etude actuelle

Nous avons mené cette étude dans un contexte de réécriture du PNDS des hernies de coupes diaphragmatiques pour répondre à la question du maintien de la réalisation de deux IRM fœtales dans le cadre du diagnostic prénatal de la HCD. La réalisation de la seconde IRM était jusque-là laissée au seul jugement ou habitudes de pratique des centres prenant en charge les patients porteurs d'une HCD. Aucune étude n'avait été menée sur ce thème à notre connaissance, bien que certaines études aient évalué les VP o/a à plusieurs âges gestationnels (1, 17).

b) Etude ayant de multiples conséquences

La possibilité d'un diagnostic anténatal a amélioré le pronostic des patients porteurs d'une HCD (27). La précision de ces données a permis une prise en charge médicale et

chirurgicale plus adaptée ainsi que la délivrance d'informations plus pertinentes aux parents. Il paraissait donc important, dans ce sens, d'évaluer le bénéfice de la réalisation d'une seconde IRM. La réponse à cette question était non seulement déterminante pour la prise en charge des patients, mais avait des conséquences sur un plan économique (coût de deux IRM), psychologique (influence sur le stress parental) et en terme d'organisation des soins, car les centres de compétence sont parfois loin des maternités d'origine des mères de fœtus porteurs d'HCD.

c) Limites de l'étude

❖ **Etude rétrospective**

La nature rétrospective de l'étude avait entraîné l'absence d'un grand nombre de données rendant les analyses difficiles et moins puissantes. Ceci n'avait pu être corrigé par une revue des dossiers des patients, étant donné le caractère anonyme du registre national des HCD. Le nombre de données manquantes pouvait être dû à une somme trop importante d'informations à remplir dans le registre, donc chronophage pour le personnel médical chargé de compléter les dossiers. En effet, peu de centres avaient des assistants de recherche clinique dédiés à la collecte des données concernant les HCD. D'autre part, trop peu d'items du registre avaient un caractère de « saisie obligatoire », laissant de côté un grand nombre d'informations parfois cruciales telle que la présence d'anomalies congénitales associées.

❖ **Pas de relecture des images radiographiques**

Notre étude s'était appuyée sur les données déclaratives des mesures échographiques et IRM trouvées dans le registre des HCD. Nous avons vérifié les calculs du VP o/a et du LHR o/a dès lors que les valeurs de VP ou de LHR étaient connues. Mais l'anonymat des patients dans le registre nous avait empêché d'avoir accès aux images radiographiques. Il n'y avait donc pas eu de relecture par un radiologue. Les valeurs mesurées restaient donc opérateur- et centres-dépendants, aussi bien en IRM qu'en échographie.

❖ **Nombre faible de patients inclus**

La HCD est une malformation congénitale rare (1, 2) aussi les études traitant de ce sujet ont souvent un faible effectif. Afin d'optimiser le nombre de patients, l'inclusion avait

été élargie au niveau national. Cependant, la réalisation de deux IRM pendant la grossesse n'était pas systématique dans les centres de compétence. D'autre part, les données du registre pouvaient être incomplètes et une seule IRM rapportée, même lorsqu'une deuxième avait été exécutée. Nous n'avions donc pu réunir que 83 patients.

d) Mortalité importante

La mortalité dans notre étude était de 44% pour des patients inclus de 2004 à 2016, ce qui est plus important que dans d'autres études réalisées sur la même période : 19,1% dans l'étude d'Hagelstein et al (1), 18,9 % dans l'étude de Kastenholz et al (17), 21,2 % dans l'étude de Walleyo et al (4). Elle allait de 33,3 à 45,5% pour les hernies gauches isolées dans la méta-analyse de Mayer et al (18) mais les études incluses dataient de 1980 à 2010.

Une telle différence pouvait s'expliquer par la gravité de l'HCD aboutissant dans certains centres à la réalisation d'une deuxième IRM. Si certains centres effectuaient deux IRM de façon systématique, d'autres posaient l'indication d'une IRM « de contrôle » lorsque le VP o/a de la première IRM était faible ou qu'une décision d'ITG avait besoin d'être davantage documentée. Ces deux IRM étaient donc réalisées sur des fœtus dont le risque de mortalité était d'emblée plus important.

Par ailleurs, les hernies de diagnostic tardif (sur l'échographie du 3^{ème} trimestre par exemple) sont généralement de meilleur pronostic (28). Notre étude sélectionnait donc les fœtus de moins bon pronostic dont le diagnostic était suffisamment précoce pour organiser la réalisation de deux IRM.

De plus, nous avons inclus les décès *in utero* dans notre score de mortalité, contrairement à de nombreuses études sur la survie des HCD. Par exemple, Hagelstein et al avaient exclu les ITG (1), Akinkuoto et al, les ITG et les MFIU (27).

Enfin, notre étude ne prenait pas en compte l'amélioration de la survie des enfants atteints d'HCD car elle s'étalait sur une dizaine d'années : la mortalité des enfants nés à la fin de notre étude était moins importante que ceux nés en 2004-2005. Le diagnostic prénatal par mesure du volume pulmonaire en échographie puis par IRM fœtale avait en effet permis

d'organiser en amont la naissance du nouveau-né : rapprochement de la mère d'un centre de compétence, naissance dans une maternité de niveau III, réanimation immédiate de l'enfant en salle de naissance, ventilation adaptée pendant l'hospitalisation en réanimation, mise en place de protocoles de soins, utilisation de l'ECMO ... (20)

Lorsque la survie était évaluée selon la classification du VP o/a trouvée dans la littérature internationale, elle était en accord avec les données de la littérature : Victoria et al (7) évaluaient la valeur pronostique du volume pulmonaire, de la position de l'estomac et le volume du foie intra-thoracique à l'IRM fœtale dans les HCD gauches isolées sur un effectif de 85 fœtus de 2001 à 2010. La mortalité globale était plus faible que dans notre étude (35%). Mais ils montraient qu'un VP o/a > 35% était associé à une survie de 83% (versus 85% dans notre étude) tandis que pour des valeurs de VP o/a < 25%, la survie ne s'élevait qu'à 13%. Dans notre étude, la survie pour un VP o/a < 25% était plus importante (30%) alors même que nous avons inclus les ITG et les MFIU, et que la répartition du nombre de patient selon la valeur du VP o/a (<25%, 25-35% ou >35%) était identique. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que leur population était issue d'une base de données regroupant des patients éligibles pour une thérapie fœtale.

e) Place des autres éléments pronostiques

Le pronostic de la HCD était déterminé par une association de facteurs radiologiques : le LHR entre 22 et 28 SA ou le LHR o/a quel que soit le terme, la position du foie et la mesure du VP o/a.

Nous nous étions concentrés sur le pronostic donné par le VP o/a en nous appuyant sur l'étude d'Akinkuotu et al qui avait montré que le seul marqueur anténatal indépendant prédictif de la mortalité était le VP o/a (27).

La méta-analyse conduite par Oluyomi-Obi et al (29) confirmait cette conclusion : elle montrait que le VP o/a et le LHR o/a utilisant l'aire tracée (Tracing Method) étaient des marqueurs pronostiques similaires de mortalité. Mais lorsque le LHR o/a était mesuré grâce aux longueurs (comme dans notre étude), le VP o/a était un facteur pronostique plus performant que le LHR o/a.

Néanmoins, nous n'avions pas écarté les facteurs tels que la mesure du LHR o/a et la position du foie : nous avons corrélé nos données de VP o/a au LHR o/a car ce dernier marqueur est l'indicateur de référence de la survie des HCD.

3) Validité extrinsèque

a) Population

La population de notre étude était représentative des patients atteints de HCD en terme de répartition selon le côté du défaut, de nombre de prématurés, d'enfants hypotrophes (2, 30) etc ...

Dans notre étude, 93% des HCD diagnostiquées étaient à gauche, 7% étaient à droite. Dans les méta-analyses de Mayer et al (18) et de Skari (14), il y avait 90% de nouveau-nés atteints d'une HCD gauche.

Concernant les autres marqueurs de mortalité, Kastenholtz et al (17) avaient également montré une relation linéaire entre LHR et VP mais échographie et IRM étaient réalisées à 72h d'intervalle. Dans notre étude, l'intervalle moyen entre l'échographie et l'IRM était de 17 ± 16 jours au 2^{ème} trimestre, et de 7 ± 21 jours au 3^{ème} trimestre.

La faible puissance de notre étude avait pour conséquence quelques discordances avec la littérature concernant le nombre de patients porteurs d'une malformation associée ou avec un foie intra-thoracique : notre étude montrait un foie ascensionné dans 39% des cas tandis que les études de Kastenholtz et al (17) et de Victoria et al (7) avaient constaté un foie intra-thoracique dans 65% des cas. Quant à la proportion de patients ayant une malformation congénitale ou chromosomique associée à la CDH, l'étude épidémiologique européenne de McGivern et al montrait 36% d'anomalies congénitale ou chromosomique sur une population de 3129 cas contre seulement 12% dans notre étude (2).

b) Etude d'Hagelstein et al (1)

Notre étude s'inspirait de l'article d'Hagelstein et al (1), paru en 2014. Les auteurs avaient évalué la modification interindividuelle et la croissance moyenne hebdomadaire des volumes pulmonaires de fœtus porteurs d'une HCD isolée en réalisant plusieurs IRM anténatales. Quatre-vingt-neuf patients avaient eu deux IRM à 4 semaines d'intervalle au minimum. Une comparaison des résultats de cette étude avec la nôtre était résumée dans le **Tableau 7**. Lorsque le VP o/a augmentait, la survie était de 87% (contre 52% dans notre étude) mais il y avait dans notre étude une plus grande proportion de fœtus avec un VP o/a croissant entre les deux IRM (40%). Si le VP o/a diminuait lors de la seconde IRM, la survie était de 77,8% (versus 54% dans notre étude).

Les auteurs avaient réalisé des courbes AUC pour corréler la survie néonatale au VP o/a de la première puis de la seconde IRM. Ils avaient montré que chaque IRM était corrélée à la survie. Mais la 2^{ème} IRM permettait un pronostic plus précis de la mortalité.

Les auteurs concluaient en conseillant une IRM précoce pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une thérapie anténatale telle que la pose d'un ballonnet intra-trachéal et une IRM tardive pour un pronostic plus précis.

	n (%) moy ± ET	
	Notre étude	Etude d'Hagelstein et al
Au 2ème trimestre :		
VP o/a moyen (%)	36 ± 18	33,3 ± 12,2
Terme moyen à l'IRM 1 (SA)	26,6 ± 1,7	26 ± 3,1
Au 3ème trimestre :		
VP o/e moyen (%)	36 ± 17	29,5 ± 10,9
Terme moyen à l'IRM 2 (SA)	32,2 ± 1,6	33,9 ± 2,4
Intervalle moyen entre 2 IRM (jours)	41 ± 14	56 ± 18
Différence de VP o/a entre IRM 1 et 2		
Diminution	22 (39)	54 (60,7)
Stable	12 (21)	12 (13,5)
Augmentation	23 (40)	23 (25,8)

Tableau 7. Comparaison avec l'étude d'Hagelstein et al (1)

c) Etudes concernant le timing optimal d'une mesure du VP o/a pendant la grossesse

Quelques études avaient déjà recherché le moment le plus opportun pour la mesure du VP o/a en IRM, mais sans évaluation de l'impact de la modification de celui-ci. Les résultats obtenus étaient discordants.

Dans l'étude de Kastenholz et al (17), 176 patients ayant une HCD gauche isolée avaient pu bénéficier d'un diagnostic anténatal par IRM. Les auteurs avaient étudié les VP o/a de ces fœtus selon l'âge gestationnel au moment de la réalisation de l'IRM (< 28 SA, 28-32 SA, >32 SA). Chaque valeur de VP o/a était indépendante, même lorsqu'un même patient avait eu deux ou trois IRM. Le VP o/a moyen (29,9%) était équivalent à celui calculé dans notre étude (33 %). Des 3 groupes, le meilleur pronostic de survie était réalisé par la mesure du VP o/a entre 28-32 SA. Ceci ne pouvait pas être comparé à notre étude puisque l'IRM 1 était réalisée aux environs de 27 SA et l'IRM 2 aux environs de 32 SA, couvrant donc cette période qui semblait, pour Kastenholz et al, la plus performante.

Walleyo et al (4) avaient également étudié l'influence du VP o/a selon l'âge gestationnel sur la survie de 226 patients porteurs d'une HCD. La répartition des fœtus selon l'âge gestationnel à l'IRM était identique au classement de l'étude de Kastenholz et al. Les résultats montraient qu'il n'y avait pas de différence dans la valeur prédictive du VP o/a obtenu sur une IRM précoce ou tardive. Mais les patients ayant eu plusieurs IRM n'étaient inclus qu'une seule fois, et seule était conservée la mesure du VP o/a sur leur 1^{ère} IRM.

Enfin, l'étude de Coleman et al (31) avait pour objectif d'évaluer la croissance du poumon chez 47 fœtus porteurs d'une HCD gauche isolée grâce à la réalisation de plusieurs IRM. Des mesures réalisées sur une IRM à 22-30 SA puis après 30 SA montraient que la prédiction de la survie néonatale était identique quel que soit le terme. Les auteurs concluaient néanmoins qu'une répétition des mesures de volume pulmonaire pouvait faciliter le conseil prénatal et affiner la prise en charge périnatale.

d) Etudes concernant des mesures répétées du VP o/a sur plusieurs IRM

Dans l'étude de Shieh et al (32), 57 patients avaient eu plusieurs IRM pour étudier la valeur pronostique d'une modification du pourcentage de volume pulmonaire prédit (« Percent predicted lung volume » ou PPLV). Un volume pulmonaire était calculé en soustrayant le volume médiastinal au volume thoracique total. Puis un volume pulmonaire observé (somme des mesures de volume du poumon droit et gauche) était divisé par ce volume pulmonaire prédit, et multiplié par 100 pour obtenir le « pourcentage de volume pulmonaire prédit ». Le PPLV diminuait au fur et à mesure de la grossesse. La survie avait été stratifiée selon la première et dernière mesure de PPLV avec une valeur seuil de 15%. Les auteurs montraient qu'un PPLV < 15% sur plusieurs IRM était associé à une survie de 12,5%. Lorsque le PPLV passait de > 15% à < 15% sur la dernière IRM, la survie était de 53%. Enfin, lorsque le PPLV restait > 15% pendant toute la grossesse, la survie était de 82%. Les courbes ROC indiquaient qu'une mesure tardive (en moyenne à $32,6 \pm 2,2$ SA) du PPLV apportait une meilleure précision pronostique. Cependant, il s'agissait dans cette étude d'une technique de mesure complètement différente de celle actuellement utilisée dans l'ensemble des centres français et donc difficilement comparable aux données de notre étude.

Au total, des études de diverses puissances (1, 13, 4, 24, 25) arrivaient à des conclusions différentes, certaines confortant celle notre étude, d'autres non. Il était donc difficile de conclure quant à la nécessité d'une deuxième IRM anténatale en prenant uniquement en compte la mesure du VP o/a.

4) Autres enjeux :

L'intérêt de préciser les données anténatales est d'orienter au mieux la prise en charge du patient mais également de pouvoir donner aux parents les informations les plus claires possible, de les accompagner et de répondre à leurs inquiétudes.

En Suède, une étude menée par Lindgren et al (33) avait montré que les renseignements donnés au moment d'un diagnostic prénatal n'augmentaient pas la détresse

psychologique de futurs parents. Celle-ci pouvait même diminuer si ces informations étaient précises et annoncées en plusieurs étapes.

Il persiste que la réalisation de deux IRM, même si elle précise les informations sur le fœtus aux parents et à l'équipe médicale le prenant en charge, a des conséquences économiques et organisationnelles. Dès que la HCD est diagnostiquée, les parents sont adressés à un centre de niveau III pour une prise en charge pluridisciplinaire, comme recommandé dans le PNDS. Chaque maternité dépend d'un territoire géographique des centres de compétence.

D'autre part, il nous semble que la réalisation d'une deuxième IRM pourrait être un facteur de stress pour les mères du fait du trajet à effectuer, de la longueur d'un examen parfois ressenti comme bruyant et contraignant (rester allongée immobile pendant 30 à 45 minutes), de l'attente de nouveaux résultats ... Malheureusement, nous n'avons pas trouvé de littérature corroborant cette impression clinique.

Tous ces éléments peuvent également impacter la décision du maintien ou non de la réalisation d'une 2^{ème} IRM dans le nouveau PNDS.

V. CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : SCHADT Sophie

Titre : Une modification du volume pulmonaire observé/attendu mesuré sur 2 IRMs fœtales modifie-t-elle le pronostic d'un enfant atteint d'une hernie de coupole diaphragmatique ?

CONCLUSION

Plusieurs indicateurs pronostiques anténataux validés nous orientent sur le devenir des foetus porteurs de HCD gauche isolée (LHR, position du foie, volume pulmonaire...). Actuellement, la réalisation de deux IRM en périodes anténatales reste dépendante des différents centres en charge de cette malformation.

L'étude réalisée montrait que chez les nouveau-nés porteurs d'une HCD gauche isolée, la modification du volume pulmonaire observé/attendu entre deux IRM fœtales n'était pas significativement associée à la survie à la sortie de réanimation. Ceci se vérifiait dans notre population que la différence soit exprimée en valeur absolue ou par groupe de pronostic. Concernant les comorbidités des HCD, ni la durée d'hospitalisation, ni la durée de ventilation invasive, ou d'oxygénothérapie n'était influencée par un changement de VP o/a entre deux IRM. Seule la durée de ventilation non invasive était influencée de manière significative par une modification du VP o/a, en particulier lorsqu'il diminuait jusqu'à une valeur $\leq 30\%$ sur la deuxième IRM, alors qu'il était $> 30\%$ sur la première.

Cependant, les résultats nécessitent d'être confirmés par une étude complémentaire incluant un plus grand nombre de patients.

(*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER

(*) Grenoble, le 22/10/17

(*) LE DOYEN

(*) LE PRESIDENT DE LA THESE

(*) J.P. ROMANET

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

(*) PROFESSEUR

22/10/17

BIBLIOGRAPHIE

1. Hagelstein C, Weidner M, Kilian AK, Debus A, Walleyo A, Schoenberg SO, Schaible T, Kehl S, Büsing KA, et Neff KW. Repetitive MR Measurements of Lung Volume in Fetuses with Congenital Diaphragmatic Hernia : Individual Development of Pulmonary Hypoplasia during Pregnancy and Calculation of Weekly Lung Growth Rates. *European Radiology* 24, n° 2 (février 2014): 312-19.
2. McGivern MR, Best KE, Rankin J, et al. Epidemiology of Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: A Register-Based Study. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 100, n° 2 (mars 2015): F137-144.
3. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, et al. Prenatal Detection and Outcome of Congenital Diaphragmatic Hernia: A French Registry-Based Study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 29, n° 3 (mars 2007): 276-83..
4. Walleyo A, Debus A, Kehl S, Weiss C, Schönberg SO, Schaible T, Büsing KA, et Neff KW. Periodic MRI Lung Volume Assessment in Fetuses with Congenital Diaphragmatic Hernia: Prediction of Survival, Need for ECMO, and Development of Chronic Lung Disease. *AJR. American Journal of Roentgenology* 201, n° 2 (août 2013): 419-26.
5. Benachi A, Saada J, Martinovic J, De Lagausie P, Storme L, et Jani J. Congenital diaphragmatic hernia: antenatal care. *Revue Des Maladies Respiratoires* 28, n° 6 (juin 2011): 800-808.
6. Avni F, Cassart M, Massez A, Lingier P, et Zierysen F. « Le Diaphragme ». EPU Hôpital Trousseau (2007).
7. Victoria T, Bebbington MW, Danzer E, Flake AW, Johnson MP, Dinan D, Adzick NS, et Hedrick HL. Use of Magnetic Resonance Imaging in Prenatal Prognosis of the Fetus with Isolated Left Congenital Diaphragmatic Hernia. *Prenatal Diagnosis* 32, n° 8 (août 2012): 715-23.

8. Doné E, Gucciardo L, Van Mieghem T, Jani J, Cannie M, Van Schoubroeck D, Devlieger R, et al. Prenatal Diagnosis, Prediction of Outcome and in Utero Therapy of Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia. *Prenatal Diagnosis* 28, n° 7 (juillet 2008): 581-91.
9. HAS. PNDIS sur les hernies diaphragmatiques congénitales (2012). « ald_hors_liste_-_pnds_sur_la_hernie_diaphragmatique_congenitale.pdf ».
10. Büsing KA, Kilian AK, Schaible T, Debus A, Weiss C, et Neff KW. Reliability and Validity of MR Image Lung Volume Measurement in Fetuses with Congenital Diaphragmatic Hernia and in Vitro Lung Models. *Radiology* 246, n° 2 (février 2008): 553-61.
11. Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, Vaast P, Gratacos E, Nicolaides KH, et Deprest J. Value of Prenatal Magnetic Resonance Imaging in the Prediction of Postnatal Outcome in Fetuses with Diaphragmatic Hernia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 32, n° 6 (novembre 2008): 793-99.
12. Ruano R, Yoshisaki CT, Da Silva MM, Ceccon MEJ, Grasi MS, Tannuri U, et Zugaib M. A Randomized Controlled Trial of Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion versus Postnatal Management of Severe Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 39, n° 1 (janvier 2012): 20-27.
13. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, Lee H, Filly RA, Farrell JA, et Albanese CT. A Randomized Trial of Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion for Severe Fetal Congenital Diaphragmatic Hernia. *The New England Journal of Medicine* 349, n° 20 (13 novembre 2003): 1916-24.
14. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, et Emblem R. Congenital Diaphragmatic Hernia : A Meta-Analysis of Mortality Factors. *Journal of Pediatric Surgery* 35, n° 8 (août 2000): 1187-97.
15. Duess JW, Zani-Ruttenstock EM, Garriboli M, Puri P, Pierro A, et Hoellwarth ME. Outcome of Right-Sided Diaphragmatic Hernia Repair : A Multicentre Study. *Pediatric Surgery International* 31, n° 5 (mai 2015): 465-71.

16. Victoria T, Danzer E, Oliver ER, Edgar JC, Iyoob S, Partridge EA, Johnson AM, et al. Right Congenital Diaphragmatic Hernias : Is There a Correlation between Prenatal Lung Volume and Postnatal Survival, as in Isolated Left Diaphragmatic Hernias? *Fetal Diagnosis and Therapy*, 21 mars 2017. doi:10.1159/000464246.
17. Kastenholz KE, Weis M, Hagelstein C, Weiss C, Kehl S, Schaible T, et Neff KW. Correlation of Observed-to-Expected MRI Fetal Lung Volume and Ultrasound Lung-to-Head Ratio at Different Gestational Times in Fetuses With Congenital Diaphragmatic Hernia. *AJR. American Journal of Roentgenology* 206, n° 4 (avril 2016): 856-66.
18. Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, Done E, Sandaite I, Till H, Claus F, et Deprest JA. The Correlation between Lung Volume and Liver Herniation Measurements by Fetal MRI in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia : A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Prenatal Diagnosis* 31, n° 11 (novembre 2011): 1086-96.
19. Grizelj R, Bojanić K, Vuković J, Novak M, Weingarten TN, Schroeder DR, et Sprung J. Hernia Sac Presence Portends Better Survivability of Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia with “Liver-Up”. *American Journal of Perinatology* 34, n° 5 (avril 2017): 515-19.
20. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, et Adzick NS. Sonographic Predictors of Survival in Fetal Diaphragmatic Hernia. *Journal of Pediatric Surgery* 31, n° 1 (janvier 1996): 148-151; discussion 151-152.
21. Bonfils M, Emeriaud G, Durand C, Brancato S, Nugues F, Jouk PS, Wroblewski I, et Debillon T. Fetal Lung Volume in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 91, n° 5 (septembre 2006): F363-364.
22. Registre national des HCD « manuel-utilisation-application.pdf ». Consulté le 15 septembre 2017. <http://fr.aphm.fr/sites/default/files/files/Hernies%20diaphrag/manuel-utilisation-application.pdf>.
23. Rypens F, Metens T, Rocourt N, Sonigo P, Brunelle F, Quere MP, Guibaud L, et al. Fetal Lung Volume : Estimation at MR Imaging-Initial Results. *Radiology* 219, n° 1 (avril 2001): 236-41.

24. Peralta CFA, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, et Nicolaides KH. Assessment of Lung Area in Normal Fetuses at 12-32 Weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 26, n° 7 (décembre 2005): 718-24.
25. Badillo A, et Gingalewski C. Congenital Diaphragmatic Hernia : Treatment and Outcomes. *Seminars in Perinatology* 38, n° 2 (mars 2014): 92-96.
26. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CFA, Favre R, Moreno O, et al. Observed to Expected Lung Area to Head Circumference Ratio in the Prediction of Survival in Fetuses with Isolated Diaphragmatic Hernia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 30, n° 1 (juillet 2007): 67-71.
27. Akinkuotu AC, Cruz SM, Abbas PI, Lee TC, Welty SE, Olutoye OO, Cassady CI, et al. Risk-Stratification of Severity for Infants with CDH : Prenatal versus Postnatal Predictors of Outcome. *Journal of Pediatric Surgery* 51, n° 1 (janvier 2016): 44-48.
28. Bouchghoul H, Senat MV, Storme L, De Lagausie P, Begue L, Khen-Dunlop N, Bouyer J, Benachi A, et Center for Rare Diseases for Congenital Diaphragmatic Hernia. Congenital Diaphragmatic Hernia : Does Gestational Age at Diagnosis Matter When Evaluating Morbidity and Mortality ? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 213, n° 4 (octobre 2015): 535.e1-7.
29. Oluyomi-Obi T, Kuret V, Puligandla P, Lodha A, Lee-Robertson H, Lee K, Somerset D, Johnson J, et Ryan G. Antenatal Predictors of Outcome in Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH). *Journal of Pediatric Surgery* 52, n° 5 (mai 2017): 881-88.
30. Balayla J, et Abenheim HA. Incidence, Predictors and Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia : A Population-Based Study of 32 Million Births in the United States. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 27, no 14 (septembre 2014): 1438-44.

31. Coleman A, Phithakwatchara N, Shaaban A, Keswani S, Kline-Fath B, Kingma P, Haberman B, et Lim FY. Fetal Lung Growth Represented by Longitudinal Changes in MRI-Derived Fetal Lung Volume Parameters Predicts Survival in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia. *Prenatal Diagnosis* 35, n° 2 (février 2015): 160-66..
32. Shieh HF, Barnewolt CE, Wilson JM, Zurakowski D, Connolly SA, Estroff JA, Zalieckas J, Smithers CJ, et Buchmiller TL. Percent Predicted Lung Volume Changes on Fetal Magnetic Resonance Imaging throughout Gestation in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Journal of Pediatric Surgery* 52, n° 6 (juin 2017): 933-37.
33. Lindgren P, Stadin M, Blomberg I, Nordin K, Sahlgren H, et Ingvaldstad Malmgren C. Information about First-Trimester Screening and Self-Reported Distress among Pregnant Women and Partners - Comparing Two Methods of Information Giving in Sweden. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* 96, n° 10 (octobre 2017): 1243-50.

Annexe 1 : Calculatrice du volume pulmonaire observé sur attendu

Cette calculatrice permet d'estimer le rapport du volume pulmonaire observé sur attendu selon 2 méthodes.

1. Entrez les mesures de la surface pulmonaire

Volume poumon gauche = ... mL

Volume poumon droit = ... mL

Volume pulmonaire total observé = ... mL

2. Entrez le terme ou la circonférence abdominale

Méthode 1* : en fonction du terme

A utiliser pour les fœtus eutrophes

Terme = ... SA

RESULTATS :

Volume pulmonaire attendu = ... mL

$VP_{attendu} = 0.0033 \times (\text{âge gestationnel en SA})^{2.86}$

VP o/a = ... %

Méthode 2* : en fonction de la circonférence abdominale

A utiliser pour les fœtus non eutrophes

Circonférence abdominale = ... mm

RESULTATS :

Volume pulmonaire attendu = ... mL

$VP_{attendu} = 0.0001 \times (\text{circonférence en mm})^{2.32}$

VP o/a = ... %

* Selon Rypens

Annexe 2 : Calculatrice du LHR et du rapport LHR observé/attendu

Cette calculatrice permet d'estimer le LHR et le rapport LHR observé/attendu

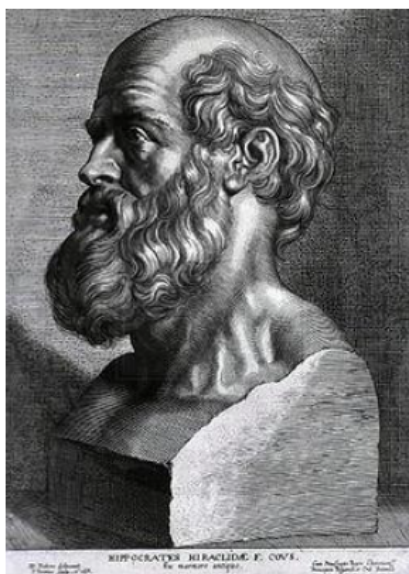
1. Choisissez le côté de la hernie diaphragmatique congénitale **GAUCHE** **DROITE**

Entrez les mesures de la surface pulmonaire	
2. Longest Diameter Method Entrez : Longueur 1 = ... mm Entrez : Longueur 2 = ... mm	3. Tracing Method Entrez : Aire tracée = ... mm ²
4. Entrez la circonférence de la tête fœtale = ... mm	
5. Entrez âge gestationnel : ... semaines et ... jours	

(1 cm² = 100 mm²)

RESULTATS

Longest Diameter Method	Tracing Method
LHR observé = ...	LHR observé = ...
LHR attendu = ...	LHR attendu = ...
O/A LHR = ... %	O/A LHR = ... %



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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