

Étude de la virtopsie foetale par IRM : FEVAGEC (Fetal Virtopsy versus Autopsy and Genetic Counselling)

Emmanuel Placide

▶ **To cite this version:**

Emmanuel Placide. Étude de la virtopsie foetale par IRM : FEVAGEC (Fetal Virtopsy versus Autopsy and Genetic Counselling). Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02191306

HAL Id: dumas-02191306

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02191306

Submitted on 23 Jul 2019

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.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

Année 2019 N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

PLACIDE Emmanuel

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juin 2019

FEVAGEC : Fetal Virtopsy versus Autopsy and Genetic Counselling

Directeur de thèse : **Madame BIARD Marie, Docteur,** Service de Radiologie Pédiatrique, CHU Clermont-Ferrand - Estaing

Président du jury : **Monsieur BOYER Louis**, **Professeur,** UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Service de Radiologie B, CHU Clermont-Ferrand - Gabriel-Montpied

Membres du jury :
Monsieur LEMERY Didier, Professeur émérite, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand
Monsieur GARCIER Jean-Marc, **Professeur,** UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Service de Radiologie Pédiatrique, CHU Clermont-Ferrand - Estaing
Madame PERTHUS Isabelle, Docteur, Service de Génétique Médicale, CHU Clermont-Ferrand - Estaing
Madame LAURICHESSE Hélène, Docteur, Service de Gynécologie Obstétrique, Responsable du Diagnostic Anténatal, CHU Clermont-Ferrand - Estaing

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **JOYON** Louis : **DOLY** Michel : **TURPIN** Dominique : **VEYRE** Annie : **DULBECCO** Philippe : **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **CABANES** Pierre : **FONTAINE** Jacques : **BOUTIN** Christian : **MONTEIL** Jean-Marc : **ODOUARD** Albert : **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **BERNARD** Mathias : **DEQUIEDT** Vianney : **WILLIAMS** Benjamin : **HENRARD** Pierre : **PEYRARD** Françoise : **PAQUIS** François

✧✧✧✧✧

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice : **CHAZAL** Jean
DOYEN RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **CLAVELOU** Pierre : **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE

2ème CLASSE

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M.	AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M.	BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUIEZE Romain	Hématologie
M.	POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M.	SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mle	MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle	COSTE Karen	Pédiatrie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie
M.	MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme	MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M.	PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale
M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme	RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Louis BOYER,

Cher Professeur, cher Maître, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en suis reconnaissant. Je tiens à vous remercier pour votre encadrement au cours de ces années d'internat, pour l'ensemble de vos conseils et tout particulièrement, pour l'attention que vous portez à vos internes.

Je souhaite aussi vous témoigner ma profonde admiration pour ce que vous avez créé ici à Clermont-Ferrand et pour votre rayonnement en France et dans le monde. L'humanité gagne à avoir des gens comme vous.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Didier LEMERY,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en ayant accepté d'être membre du jury. Merci d'être à l'initiative de cette étude. Recevez ici le témoignage de ma sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Jean-Marc GARCIER,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en ayant accepté d'être membre du jury. Je souhaite vous remercier pour les qualités humaines et scientifiques que vous nous inculquez tout au long de notre cursus. Merci de votre disponibilité et de vos conseils avisés pendant ces cinq années.

Madame le Docteur Marie BIARD,

Tu me fais l'honneur d'être présente dans mon jury et d'être ma directrice de thèse. Je te remercie de m'avoir fait confiance dès le début, de m'avoir soutenu dans ce projet grâce à ton expertise en termes d'imagerie anténatale. Merci pour le savoir qui est tien et que tu nous distilles tout au long de notre passage en pédiatrie.

Madame le Docteur Isabelle PERTHUS,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous en suis profondément reconnaissant. Je tenais à vous remercier pour votre expertise et votre soutien dans ce travail scientifique. Merci de vos conseils avisés ayant permis d'améliorer ce travail.

Madame le Docteur Hélène LAURICHESSE,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre implication professionnelle et l'aide au recrutement durant cette thèse. « Mèsi on pil ».

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A mes parents, Henri et Marie-Line qui m'ont accompagné durant ces 11 années,

A Ingrid, ma tendre fiancée qui me permet d'aller plus loin,

A mes sœurs, Isadora et Elora et toutes nos heures au téléphone,

A ma grand-mère,

A l'ensemble de ma famille.

A Judi et Yan,

A Brian et Andy,

A mes amis parisiens,

A mes amis de tous horizons,

A Ehui, Friemin, Monsieur DORCIER,

A mes co-internes,

A tous mes chefs,

Aux équipes des différents services dans lesquels je suis passé.

Concernant l'étude

A Léa, qui m'a soutenu tout au long de ce travail,

Aux statisticiennes, aux généticiennes,

A l'équipe de sénologie qui m'a permis de me libérer pour travailler,

A l'ensemble des collaborateurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

CEMC – Auvergne : Centre d'Étude des Malformations Congénitales – Auvergne

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CHG : Centre Hospitalier Général

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COMVAL : Commission d'évaluation des projets en recherche clinique

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

CPP : Comité de Protection des Personnes

DAN : Diagnostic Anténatal

EUROCAT : European surveillance of Congenital Anomalies

FEVAGEC : Fetal Virtopsy versus Autopsy and Genetic Counselling

IMG : Interruption(s) Médicale(s) de Grossesse

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

MFIU : Mort Fœtale In Utero

SA : Semaine(s) d'Aménorrhée

SAE : Signe(s) d'Appel Échographique

SNC : Système Nerveux Central

SOFFOET : Société Française de Fœtopathologie

Table des Matières

I - INTRODUCTION 13
II – MATERIELS ET METHODES 19
1 – Considérations éthiques 19
2 – Critères d'inclusion 19
3 – Critères d'exclusion 19
4 – Déroulement général de l'étude 20
5 – Protocole d'imagerie 23
6 – Analyses statistiques 27
III – RESULTATS 31
1 – Étude de la faisabilité pratique du protocole 31
2 – Caractéristiques générales et données démographiques 31
3 – Concordance du diagnostic génétique 34
4 – Performances anatomiques de l'IRM 36
5 – Besoins d'examens complémentaires 39
6 – Synthèse de l'ensemble des cas et corrélations génétiques 40
IV – DISCUSSION 43
1 – Résultats principaux 43
2 – Résultats secondaires 46
V – CONCLUSION 49
VI – BIBLIOGRAPHIE 51
VII – ANNEXES 53
VIII – SERMENT D'HIPPOCRATE 60

I - Introduction

En France, sur les 6 registres nationaux de malformations congénitales (dont le registre d'Auvergne « CEMC-Auvergne »), la prévalence des interruptions médicales de grossesse pour anomalie congénitale est de 8 pour 1000 naissances (2011-2015). La prévalence de la mortalité périnatale associée aux anomalies congénitales est de 1,1 pour 1000 naissances pour ces 6 mêmes registres (2011-2015). Cela représente une des principales causes de morbi-mortalité périnatale (1).

Selon le rapport européen périnatal de santé, la mortinatalité en France en 2015 atteint un niveau plutôt élevé, estimée à 3 pour 1000 naissances (21ème rang sur 31 pays, après exclusion des interruptions médicales de grossesse). La mortalité néonatale est également élevée mesurée à 2,4 pour 1000 naissances vivantes (23ème rang). Cette dernière est stable depuis 2005 alors qu'une tendance à la baisse est constatée sur l'ensemble des pays européens (2).

En juin 2014, la Haute Autorité de Santé (HAS) a élaboré un protocole dont l'objectif est d'harmoniser au mieux les pratiques professionnelles et de mieux comprendre les circonstances aboutissant à une mort fœtale, néonatale ou à une interruption de grossesse pour motif médical.

Dans ce document, la HAS précise les situations cliniques pouvant conduire à la réalisation d'une autopsie : les interruptions spontanées de grossesse au cours de la période fœtale, les interruptions de grossesse pour motif médical ainsi que les morts néonatales survenant chez des enfants de moins de 28 jours (3-4).

L'autopsie reste le gold standard permettant de rechercher et de définir précisément la cause de la mort du fœtus. Elle permet de confirmer et de rechercher les anomalies

associées à une pathologie ayant justifiée la réalisation d'une interruption médicale de grossesse pour cause fœtale (IMG) et reste essentielle dans l'élaboration d'un conseil génétique.

Selon un rapport réalisé par l'Académie nationale de médecine en 2015, dans 23 à 40 % des cas, l'autopsie fœtale permet d'identifier des anomalies non détectées en période anténatale, le diagnostic final est modifié dans 35 à 55 % des cas, et dans 12 à 35 % des cas, une évolution du conseil génétique est constatée (5).

Elle demeure par ailleurs un outil de « veille sanitaire » (dépistage d'agents tératogènes - tératovigilance) permettant l'établissement des fameux registres de malformations (5).

Ainsi en France, on dénombre 6 registres nationaux qui étudient plus particulièrement 21 anomalies congénitales graves et fréquentes (6). A l'échelle européenne, un registre appelé EUROCAT, regroupe l'ensemble des données épidémiologiques de 43 registres dans 23 pays membres dont l'ensemble des registres français (7).

Cependant, les médecins fœtopathologistes sont en nombre insuffisant pour faire face à la quantité de travail demandée par les actes autopsiques et répondre aux enjeux précédemment cités. Dix des 46 Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) français ne travaillent pas en lien direct avec un médecin expérimenté en fœtopathologie.

Selon une enquête de la Société Française de Fœtopathologie (SOFFOET), la démographie est préoccupante : 71 % des médecins fœtopathologistes estiment que le nombre de postes dédiés à la spécialité est trop faible et 39 % que le personnel technique est insuffisant. Lors de leur cessation d'activité proche, 80 % des médecins ne seront pas remplacés et dans 68 % des cas, aucun praticien n'est en formation dans leur structure. Lorsqu'un successeur

éventuel est prévu, ce dernier n'est pas pathologiste dans 25 % des cas. Huit fœtopathologistes prendront leur retraite dans moins de 5 ans et 7 n'ont pas de successeur. La pénurie est liée aux conditions difficiles d'exercice, à la priorisation d'autres activités au sein des laboratoires de pathologie, et à la mauvaise individualisation voire à la méconnaissance de la spécialité.

L'absence d'attribution de moyens suffisants pourrait mettre en péril l'exercice de la discipline et aboutir à la disparition pure et simple de la fœtopathologie, provoquant un recul de notre système de santé, puisqu'une grossesse sur dix s'arrête spontanément et que l'on rappelle que 3 à 5 % des enfants naissent avec des anomalies graves du développement (8). L'écart entre les cotations et le coût réel des actes fœtopathologiques va également dans ce sens. La situation s'est aggravée en 2016, avec la disparition des actes hors nomenclatures et la refonte du référentiel dit « de Montpellier » qui, en l'absence de cotation dans la classification commune des actes médicaux (CCAM), correspondant à la réalité technique et financière des examens fœtopathologiques, permettait une cotation satisfaisante.

Un autre des facteurs limitant la réalisation des autopsies reste l'accord parental. La perte d'un enfant est difficile à accepter et certains parents refusent cet examen d'autant plus dans certains contextes culturels ou religieux (9).

Pour le registre Auvergne, le taux de refus d'autopsie depuis 2009 reste faible et stable évalué à 10 % selon les données disponibles.

Les études et observations anglo-saxonnes rapportent elles, une baisse du taux d'autopsie fœtale ces dernières années. L'étude galloise d'Adappa *et al.* de 1994 à 2003 montre une baisse du taux d'autopsie sur un groupe hétérogène (fœtus de plus de 20 SA jusqu'au nourrisson de 1 an), passant de 66,5 % en 1994 à 47,9 % en 2003. La principale cause de baisse du nombre d'examens autopsiques reste dans ce cas le refus des parents (10).

En France, en 2012-2013, le recrutement autopsique de 34 structures (24 CHU, 9 CHG et une structure privée) était de 6100 / an environ, dont 43 % d'IMG, 52 % de Morts Fœtales In Utero (MFIU) et 5 % d'autopsies néonatales. La proportion d'autopsies prescrites est probablement insuffisante : les pertes fœtales étant estimées à 1 / 200, soit environ 12000 / an en France, dont 5000 IMG.

Dans ce contexte, l'imagerie fœtale ou plus précisément la virtopsie fœtale par IRM, a su trouver une place diagnostique et scientifique. Depuis les années 90, diverses études ont été réalisées en comparaison avec l'autopsie classique. En 1996, Brookes *et al.* a pu comparer les deux méthodes sur un groupe restreint et hétérogène (20 sujets parmi des enfants morts nés, des interruptions de grossesse et des fausses couches) rapportant - dans 60 % des cas au minimum - une équivalence en termes de sensibilité diagnostique de l'IRM par rapport à l'autopsie classique. L'étude précisait que l'IRM était sensible dans la détection des anomalies du système nerveux central et procurait des images de haute résolution du système musculo-squelettique (11). Également en 1996, Woodward *et al.* comparait les deux examens sur 26 fœtus et nourrissons en dissociant les malformations majeures et mineures avec une analyse IRM par trois radiologues.

On dénombrait 47 malformations majeures et 11 mineures. 37 malformations majeures ont été détectées par les 3 radiologues, soit un taux de détection de 79 % (91 % pour un des radiologues). La plupart des malformations mineures (10 / 11) n'étaient pas détectées par les radiologues. Woodward *et al.* précisait dans sa conclusion que la virtopsie fœtale restait une bonne alternative en cas de refus d'autopsie (12). En 2003, l'étude d'Alderliesten *et al.,* sur 58 cas de fœtus et nourrissons de moins de 28 jours, comparait également les deux stratégies, virtopsie versus autopsie fœtale, la faisabilité de la virtopsie ainsi que l'acceptation des parents entre les deux groupes. La valeur informationnelle de l'IRM se résumait à une valeur prédictive positive à 80 % et une valeur prédictive négative à 65 %.

Le taux d'autopsie était de 45 % soit 26 autopsies pratiquées sur les 58 cas. L'acceptation de l'IRM était de 59 %.

En 2012, Cannie *et al.* mettait en avant un taux d'acceptation de 99 % en faveur de la virtopsie contre 61,5 % pour les deux examens (IRM + autopsie) (13).

Alderliesten *et al.* comme Woodward *et al.* évoquaient l'alternative « virtopsique » si le gold standard autopsique était refusé (14). Breeze *et al.* a également fourni une étude en 2008 de faisabilité de l'IRM dans l'estimation du poids des organes avec une relation apparaissant linéaire entre les deux groupes IRM et autopsie (15).

Les études se sont peu à peu étoffées jusqu'à la réalisation de l'étude anglaise de Thayyil *et al.* en 2013, portant sur 400 cas répartis comme suit : 277 fœtus tous termes confondus et 123 enfants de moins de 16 ans. L'objectif de cette étude était la comparaison - en termes de détection de lésions pathologiques « majeures » c'est-à-dire entrainant la mort du sujet - entre l'autopsie fœtale et infantile classique et la virtopsie avec gestes micro-invasifs associés. Pour chaque cas, une IRM 1,5 T avec gestes dits micro-invasifs (ponction uniquement, biopsies exclues) était réalisée puis l'autopsie classique. L'étiologie de la mort ou de la malformation pathologique majeure retenue était concordante dans 89,3 % des cas entre l'autopsie classique et l'imagerie IRM micro-invasive.

La concordance était d'autant plus élevée dans le groupe fœtus (94,9 %) par rapport au groupe enfants.

Cette différence entre les deux groupes s'expliquait principalement par le fait que la population enfant était plus sujette à des causes dites non morphologiques comme les causes infectieuses plus difficilement détectées à l'imagerie. On notait par ailleurs un taux de concordance plus faible entre IRM seule et autopsie classique (55,5 %) avec un différentiel de 33,8 % (16).

Owens *et al*. publiait en 2014 une revue de la littérature concernant les indications, les avantages et les limites de l'imagerie post mortem périnatale en pratique clinique. Il

comparait les différentes techniques d'imagerie de la radiographie standard à l'IRM, en passant par l'échographie post-mortem. Il évoquait, comme Thayyil *et al.,* l'utilisation de gestes « micro-invasifs » lors des examens d'imagerie, gestes qui étaient mieux acceptés par les couples concernés et apportaient des informations complémentaires à l'imagerie IRM (17).

Néanmoins, aucune étude à ce jour, n'a pu comparer le gold standard qu'est l'autopsie fœtale à l'IRM en termes de diagnostic génétique.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, dans le cadre d'IMG, l'apport de la virtopsie fœtale par IRM comparativement au gold standard, dans l'établissement d'un diagnostic génétique.

Les objectifs secondaires de cette étude cherchaient à évaluer les performances diagnostiques anatomiques de l'IRM dans la pratique du CHU de Clermont-Ferrand, et également de mesurer l'aide au diagnostic génétique apportée par les résultats combinés des deux explorations (IRM et autopsie).

II – Matériels et Méthodes

1 – Considérations éthiques

L'ensemble de ce protocole a reçu un avis favorable du CPP Sud-Est VI en date du 20 juin 2016, ainsi que du COMVAL en date du 10 février 2016 avec comme titre de projet FEVAGEC.

2 – Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Des fœtus de plus de 20 SA post IMG pour causes fœtales avec expulsion au sein du CHU de Clermont-Ferrand ;
- Des causes fœtales non établies définitivement en anténatal ;
- Un accord écrit et signé des parents pour la réalisation de l'autopsie et de l'IRM.

3 – Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Des conceptus de moins de 20 SA ;
- Des fœtus pris en charge pour IMG hors du CHU de Clermont-Ferrand ;
- Des fœtus issus de MFIU ;
- Des fœtus avec un diagnostic génétique définitif établi avant l'IMG (anomalies chromosomiques et génétiques identifiées en prénatal) ;
- Des IMG pour causes maternelles ;
- Un refus du couple de la réalisation de l'IRM et / ou de l'autopsie fœtale ;
- Des parents mineurs ou majeurs protégés, sous tutelle ou curatelle.

4 – Déroulement général de l'étude

La période d'étude a été de 36 mois de janvier 2016 à décembre 2018.

Une présérie avait été instaurée de juillet à décembre 2015 pour permettre la bonne mise en place de l'IRM fœtale systématique post IMG au CHU de Clermont-Ferrand (selon les critères d'inclusion prédéfinis ci-dessus). Durant cette période, 4 cas tests ont pu être étudiés. Une étude intermédiaire a été réalisée à la moitié de l'étude en juin 2017 et le critère de jugement principal a été modifié après ces premières données.

En cas de malformation fœtale dépistée lors d'une échographie obstétricale, une consultation était réalisée dans le service de diagnostic anténatal (DAN) et le diagnostic échographique de la malformation était confirmé par un échographiste référent.

Le cas était alors présenté au cours de la réunion de concertation du CPDPN. Au moins un généticien référent et un anatomopathologiste assistaient à cette réunion pluridisciplinaire. La décision de réaliser des examens complémentaires (prélèvements biologiques, imagerie, etc.), en particulier à visée génétique, était prise au cours de cette concertation entre spécialistes.

Le cas était présenté une seconde fois en réunion de synthèse après avoir obtenu les résultats des différents examens demandés précédemment.

Les parents étaient ensuite revus en consultation par un référent en diagnostic prénatal qui leur soumettait les conclusions de cette réunion. En fonction de ces conclusions et de la décision finale du couple, une procédure d'interruption médicale de grossesse pouvait être engagée. L'accord des parents pour la réalisation de l'IRM et de l'autopsie était alors recueilli par le référent du DAN.

Après l'expulsion au bloc obstétrical du CHU Estaing suite à l'IMG, les examens de l'étude étaient réalisés dans l'ordre chronologique suivant :

- En premier lieu, des radiographies standard avec des clichés corps entier, de face et de profil réalisées dans le service de radiologie pédiatrique ;
- Puis une IRM du fœtus effectuée également dans le service de radio-pédiatrie ;
- Enfin, des photographies du fœtus, l'examen externe et l'autopsie faites par le service d'anatomopathologie.

Le coordonnateur principal de l'étude rassemblait l'ensemble des comptes rendus définitifs des examens réalisés pour l'étude : comptes rendus des radiographies, de l'IRM et de l'examen autopsique.

Il constituait ainsi trois dossiers pour chaque fœtus qui comportaient chacun une grille de recueil diagnostique (cf Annexes).
En plus de cette grille, le premier dossier comportait le compte-rendu de l'examen autopsique seul (autopsie et examens histologiques), le second comportait le compte-rendu de l'IRM et des explorations radiologiques standard post IMG, et le troisième l'ensemble des éléments (comptes rendus radiologiques et autopsique).
Pour chaque cas, les experts en génétique pouvaient consulter les éléments qui leur étaient fournis dans le dossier ainsi que les données anténatales recueillies sur un logiciel dédié, accessible librement notamment pour les photographies et l'examen externe post IMG.

Chaque dossier était mis sous enveloppe cachetée. Les enveloppes étaient remises de manière individuelle à chaque expert en génétique. Pour chaque cas, de manière alternée, deux des experts recevaient soit le dossier avec les résultats IRM, soit celui avec les

données autopsiques. Le troisième expert possédait toujours le dossier le plus complet contenant à la fois les résultats de l'examens autopsique et ceux de l'IRM.

Après analyse des différents dossiers, les experts remplissaient de manière individuelle et sans concertation possible entre eux la grille de recueil précédemment énumérée. Ils devaient tout d'abord choisir une classification diagnostique initiale. Cette classification permettait une première orientation diagnostique avec les catégories suivantes :

- Syndrome (soit une anomalie génétique identifiée)
- Séquence (association non fortuite de signes cliniques sans support génétique)
- Poly-malformations (au moins 3 organes malformés sans support génétique)
- Malformations multiples (2 organes malformés sans support génétique)
- Malformation isolée (1 seul organe touché sans support génétique)

Les experts choisissaient ensuite les hypothèses diagnostiques envisagées avec jusqu'à quatre possibilités pour les dossiers compliqués, sans hiérarchie entre les différentes propositions.

Enfin, ils recueillaient les éventuels examens et / ou informations complémentaires non mentionnés initialement dans le dossier et utiles à leur analyse.

Après avoir rempli cette grille de recueil diagnostique, chaque expert la remettait dans l'enveloppe cachetée. Les dossiers étaient ensuite récupérés pour analyse.

Le troisième expert en génétique recevait, si possible, en consultation dédiée chaque couple concerné pour rendre ses conclusions et conseiller ce dernier pour les grossesses ultérieures. En parallèle, le référent en DAN qui suivait le dossier, recevait également le couple pour la consultation habituelle post IMG avec examen clinique de la mère et discussion avec le couple concernant les grossesses futures (réassurance et conseils éventuels).

A la fin de l'inclusion des différents dossiers et avant l'analyse statistique finale, une vérification des hypothèses diagnostiques génétiques a été réalisée à la recherche notamment de diagnostics synonymes éventuels.

5 – Protocole d'imagerie

5.1 – Acquisition des images

Une IRM corps entier post mortem était réalisée avec un protocole adapté à chaque fœtus (selon l'âge, la taille, le poids du fœtus, mais également selon les indications fournies par l'équipe du diagnostic anténatal).

L'IRM utilisée était de marque General Electric 1,5 T située sur le site du CHU Estaing, dans le service de radiologie pédiatrique. L'IRM était réalisée dans les meilleurs délais en fonction des disponibilités du service.

L'installation du fœtus se faisait soit par les manipulateurs, soit par les radiologues. L'antenne dorsale était dévolue à des fœtus de grande taille et l'antenne crâne était utilisée pour de plus petits fœtus.

Un protocole standard était pré établi par les radiologues et enregistré au niveau de la console des manipulateurs.

Les examens étaient réalisés en présence d'un des radiologues référents de l'étude (interne ou chef).

Les séquences T2 CUBE et coronale LAVA FLEX corps entier étaient prioritairement utilisées pour une étude morphologique du fœtus, ainsi qu'une séquence sagittale FIESTA T2 pour les pathologies médullaires et rachidiennes (Figure 1).

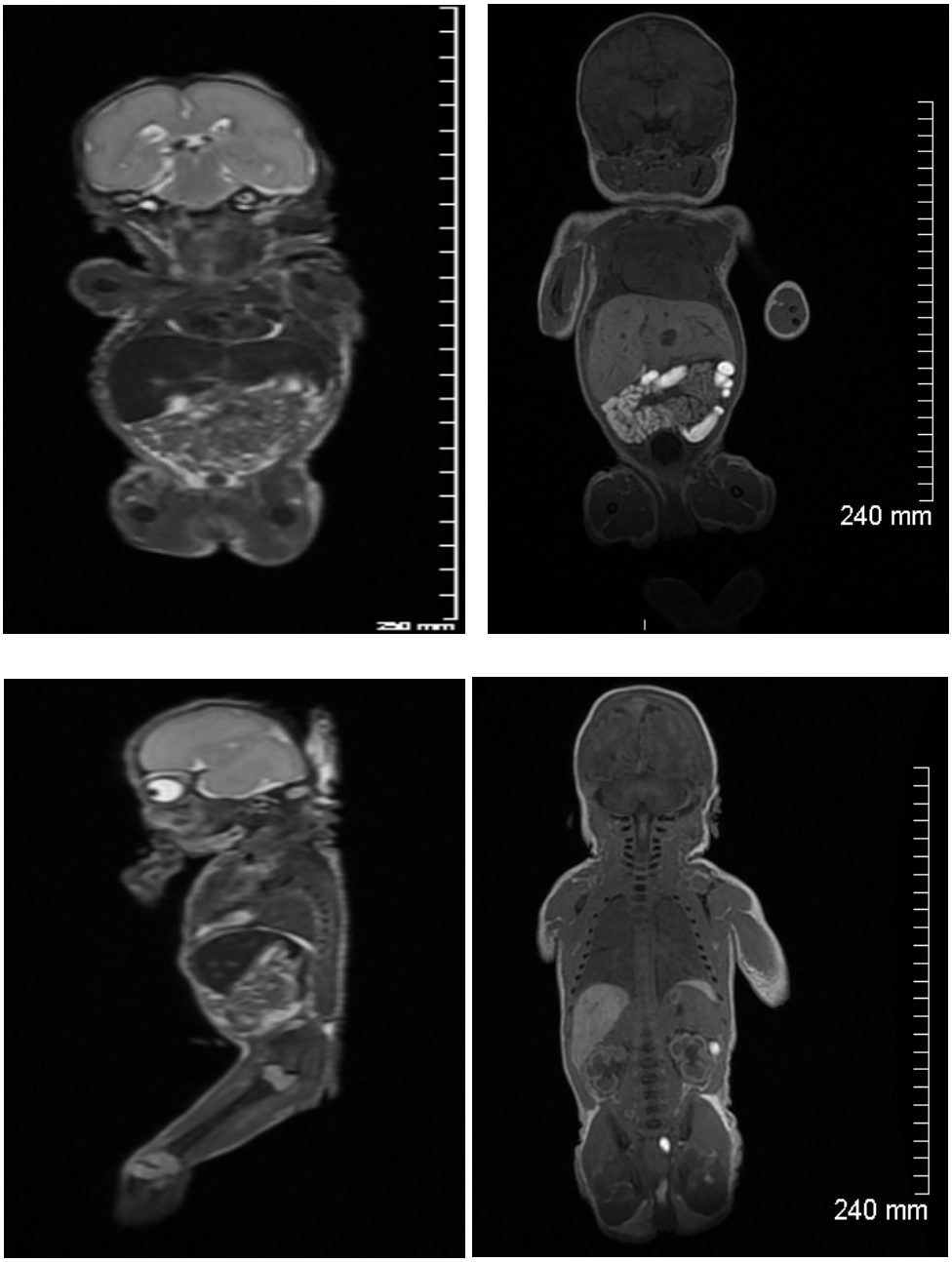


Figure 1. Séquences 3D CUBE T2 et coronale LAVA FLEX

Les séquences axiale / sagittale T1 FSE et axiale T2 centrées sur le crâne étaient utiles pour les anomalies morphologiques du système nerveux central (Figure 2).

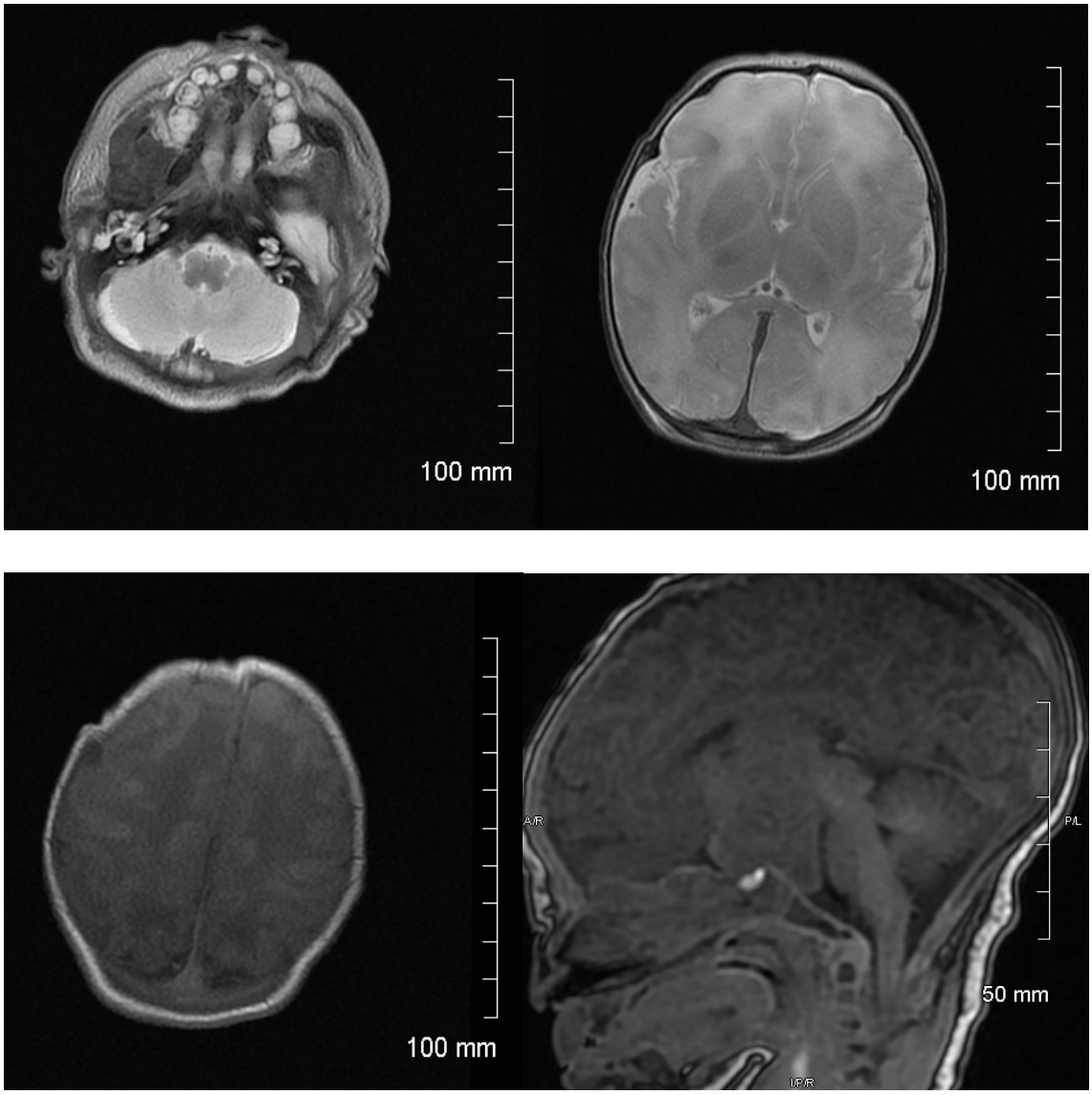


Figure 2. Séquences axiales T2 FSE / T1 FSE, sagittale T1 FSE

D'autres séquences pouvaient être utilisées selon les indications pré natales et les constations initiales à l'imagerie (Figure 3). Par exemple, dans le cadre d'une hernie de coupole diaphragmatique, des séquences coronales ou sagittales supplémentaires pouvaient être réalisées.

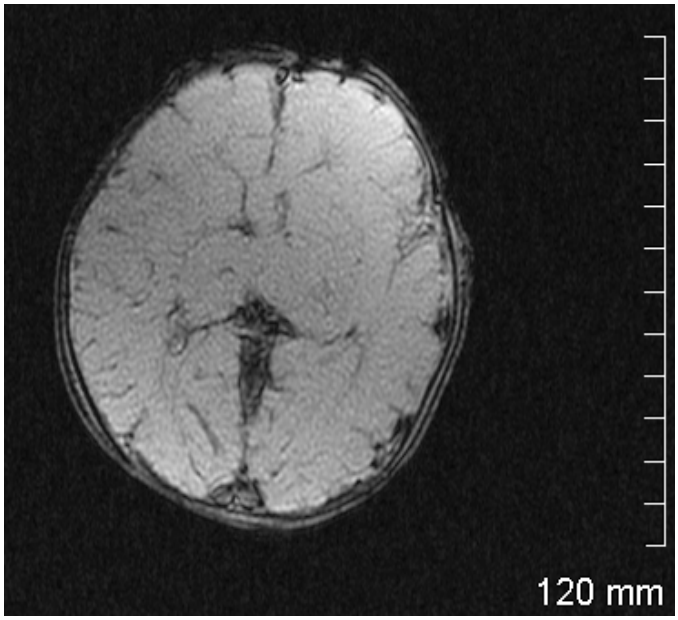


Figure 3. Séquence axiale T2* à la recherche de calcifications

Des reconstructions 3D étaient également réalisées **(Figure 4).**

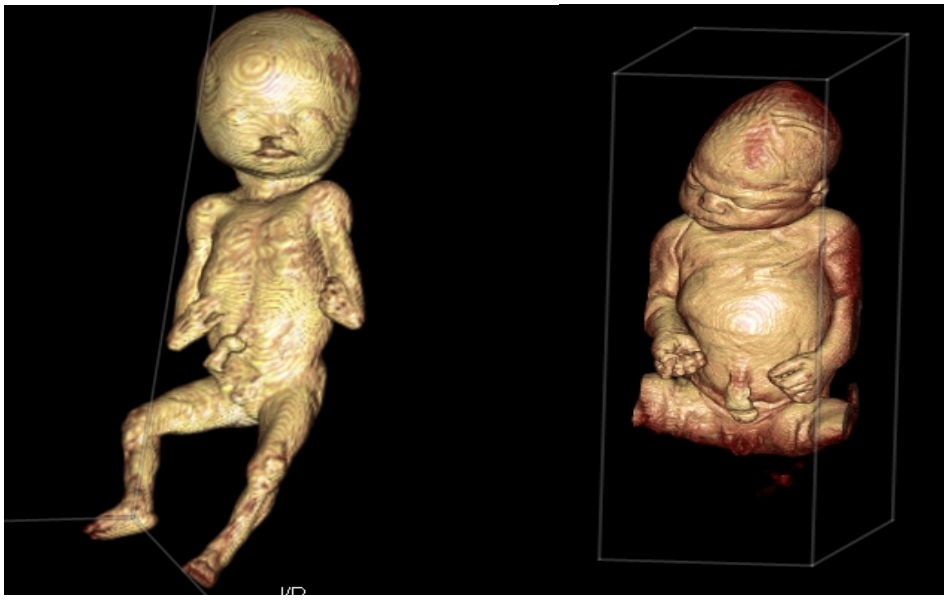


Figure 4. Reconstructions 3D

5.2 – Interprétation de l'imagerie

L'interprétation des IRM était réalisée en duo avec l'interne coordinateur principal de l'étude et le médecin radio-pédiatre référent en imagerie anténatale.

Les différentes séquences morphologiques étaient analysées méthodiquement, segment anatomique par segment anatomique.

Le compte-rendu était rédigé par le coordinateur principal de l'étude en suivant une trame commune : description de l'étage encéphalique puis de l'étage thoracique, ensuite de l'étage abdomino-pelvien, des structures rachidiennes et des membres. Une conclusion finalisait l'exploration en mettant en avant les malformations observées. L'ensemble était relu et validé par le médecin radio-pédiatre référent.

6 – Analyses statistiques

6.1 – Analyse descriptive de la population

Une analyse descriptive des principales caractéristiques de la population d'étude a été réalisée. Cette dernière comprenait des données concernant les mères (âge, parité, gestation, antécédent de perte fœtale ou antécédents familiaux notables) mais aussi concernant les fœtus (sexe, terme de l'IMG). Le délai expulsion – IRM a également été relevé pour évaluation des pratiques.

6.2 – Analyse principale

Une analyse de concordance du diagnostic génétique émis par les experts, un expert ayant les résultats de l'IRM fœtale versus un expert ayant les résultats de l'autopsie, a été réalisée. Le diagnostic génétique a été exploré selon deux modalités avec une classification diagnostique initial, et l'hypothèse diagnostique en elle-même.

La classification diagnostique initiale comprenait différentes catégories définies précédemment.

La classification était considérée comme concordante si les deux examinateurs avaient classé le cas dans la même catégorie.

De même, l'hypothèse diagnostique était considérée comme concordante si le même diagnostic était évoqué une fois par chaque expert, dans une limite de 4 diagnostics à évoquer par expert pour chaque dossier. Ces derniers avaient la consigne de limiter au maximum les diagnostics évoqués.

Afin de prendre en compte la difficulté diagnostique en lien avec un tableau clinique compliqué, les cas ont été distingués selon deux groupes :

- « complexe » : tous les cas classés dans les classifications syndrome, séquence, poly-malformations, malformations multiples par l'expert avec l'examen autopsique.

- « non complexe » : tous les cas classés dans la classification « malformation isolée » selon l'expert avec l'examen autopsique.

La concordance des hypothèses diagnostiques a été effectuée en tenant compte de cette binarité.

6.2 – Analyses secondaires

Les performances diagnostiques anatomiques de l'IRM fœtale étaient évaluées en prenant pour gold standard l'autopsie, avec évaluation de la sensibilité et de la spécificité pour chaque appareil anatomique.

Pour chaque diagnostic anatomique établi par l'examen autopsique, le diagnostic anatomique était recherché par IRM :

- si un même diagnostic était retrouvé par l'IRM : le diagnostic IRM était considéré comme vrai positif ;

- si un diagnostic n'était pas établi par l'IRM : le diagnostic IRM était considéré comme faux négatif ;

- si un diagnostic était établi par l'IRM et non retrouvé par l'autopsie : le diagnostic IRM était considéré comme faux positif.

Il a également été effectué un calcul de concordance pour les diagnostics retrouvés à l'IRM, certains diagnostics étant retrouvés mais définis de façon partielle d'un point de vue anatomique :

- si un même diagnostic était établi complètement par l'IRM : les deux examens étaient complètement concordants ;

- si un même diagnostic était établi mais de façon partielle par l'IRM, les deux diagnostics étaient considérés comme partiellement concordants ;

- si un diagnostic était établi par l'IRM et non par l'autopsie : les deux examens étaient discordants.

Ces éléments de concordance entre les deux examens étaient également établis pour chaque appareil anatomique.

Afin d'évaluer l'apport des deux examens entre eux, des analyses de concordance des hypothèses diagnostiques génétiques et de la classification initiale émises par les experts, ont été réalisées entre :

- le diagnostic émis par un expert à partir des résultats des deux examens IRM et autopsie versus le diagnostic émis par un expert à partir des résultats de l'IRM uniquement ;

- le diagnostic émis par un expert à partir des résultats des deux examens IRM et autopsie versus le diagnostic émis par un expert à partir des résultats de l'autopsie uniquement.

Les concordances des hypothèses diagnostiques génétiques et de la classification initiale ont été évaluées selon les mêmes modalités que l'analyse principale.

D'autre part, le taux d'informations complémentaires demandées entre le groupe autopsique et le groupe IRM a été évalué en fonction du caractère complexe ou non des dossiers.

Une corrélation avec les premiers résultats génétiques disponibles a enfin été réalisée.

III – Résultats

1 – Étude de la faisabilité pratique du protocole

1.1 – Inclusions

20 cas ont été inclus et ont pu bénéficier de l'IRM et de l'examen autopsique sur la période de janvier 2016 à décembre 2018.

1.2 – Exploration anténatale

Les obstétriciens ont récolté les différents antécédents familiaux ainsi que les antécédents personnels des parents lors des différentes consultations obstétricales au DAN. Ces éléments étaient répertoriés dans le fichier informatique commun.

1.3 – Dossiers remis aux experts en génétique

Les enveloppes cachetées ont été remises aux généticiens, en respectant leur appartenance à chaque groupe de l'étude. Il n'y a pas eu de concertation entre les experts.

2 – Caractéristiques générales et données démographiques

Au 31 décembre 2018, sur les 20 fœtus inclus, 3 ont dû être retirés de l'étude du fait de comptes rendus anatomopathologiques incomplets, notamment au niveau des données histologiques. Ces derniers ne permettant pas une analyse optimale des experts généticiens.

Les principales caractéristiques démographiques concernant les 17 cas inclus sont répertoriées dans le **tableau 1.**

Concernant les caractéristiques des mères, 13 femmes (76,5 %) avaient un âge compris entre 25 et 40 ans, une seule femme était âgée de plus de 40 ans au début de la grossesse.

Il existait une prédominance de femmes multipares (58,8 %) par rapport aux femmes primipares. Il n'y avait pas d'antécédent de perte fœtale tardive (2 fausses couches spontanées précoces pour une patiente) ni de notion de consanguinité au sein des couples inclus.

Le motif de consultation au DAN était identique pour quasiment l'ensemble des couples inclus à savoir des signes d'appel échographique nécessitant une consultation spécialisée. Un couple s'est présenté pour des marqueurs sériques (dépistage T21) montrant un risque combiné > 1 / 250.

On notait une répartition équilibrée du sexe des fœtus avec 9 fœtus féminins (52,9 %) et 8 fœtus de sexe masculin.

Concernant l'âge gestationnel de l'IMG, 9 IMG (52,9 %) ont eu lieu entre 25 et 35 SA, 3 IMG ont été effectuées après 35 SA (17,6 %).

Le délai moyen entre l'expulsion et la réalisation de l'IRM était de moins de 5 heures pour 12 fœtus (70,6%) avec une médiane [Q1 - Q3] à 3,5 [2 - 5] heures.

Tableau 1. Principales caractéristiques de la population de l'étude

	Cas de l'étude n (%)
Grossesse	
Age maternel	
< 25 ans	3 (17,6)
25-29 ans	6 (35,3)
30-39 ans	7 (41,2)
≥ 40 ans	1 (5,9)
Primiparité	7 (41,2)
Antécédent de perte fœtale	1 (5,9)
Antécédents familiaux	4 (23,5)
Consanguinité	0
Fœtus	
Motif de consultation	
SAE	16 (94,1)
Marqueurs sériques > 1/250	1 (5,9)
Sexe masculin	8 (47,1)
Sexe féminin	9 (52,9)
Terme de l'IMG (SA)	
< 25	5 (29,4)
25-29	5 (29,4)
30-35	4 (23,5)
> 35	3 (17,6)

Délai expulsion IRM (h)	
< 5	12 (70,6)
5-10	2 (11,8)
10-15	1 (5,9)
≥ 15	2 (11,8)

3 – Concordance du diagnostic génétique

3.1– Taux de concordance du diagnostic génétique entre l'IRM fœtale et l'autopsie

Le taux de concordance de la classification diagnostique initiale était de 64,7 % pour l'ensemble des cas avec 40 % de concordance pour les cas complexes (10 cas sur 17) et 100 % pour les cas non complexes (7 / 10) (Tableau 2).

Les taux de concordance pour les hypothèses diagnostiques étaient de 90 % pour les cas complexes, de 100 % pour les cas non complexes, soit une concordance globale de 94,1% pour l'ensemble des cas (Tableau 3).

3.2– Taux de concordance du diagnostic génétique entre l'IRM fœtale et le dossier IRM + autopsie

Le taux de concordance de la classification diagnostique initiale était de 70,6 % pour l'ensemble des cas avec 50 % de concordance pour les cas complexes (10 cas sur 17) et 100 % pour les cas non complexes (7 / 10) (Tableau 2).

Les taux de concordance pour les hypothèses diagnostiques étaient de 90 % pour les cas complexes, de 100 % pour les cas non complexes soit une concordance globale de 94,1 % pour l'ensemble des cas (Tableau 3).

3.3– Taux de concordance du diagnostic génétique entre l'autopsie fœtale et le dossier IRM + autopsie

Le taux de concordance de la classification diagnostique initiale était de 70,6 % pour l'ensemble des cas avec 50 % de concordance pour les cas complexes (10 cas sur 17) et de 100 % pour les cas non complexes (7 / 10) (Tableau 2).

Les taux de concordance pour les hypothèses diagnostiques étaient de 80 % pour les cas complexes, 100 % pour les cas non complexes soit une concordance globale de 88,2 % pour l'ensemble des cas (Tableau 3).

Tableau 2. Taux de concordance des classifications diagnostiques initiales

	Classifications concordantes		
	Cas complexes (n=10)	Cas non complexes (n=7)	Tous les cas (n=17)
IRM versus Autopsie	4 (40%)	7 (100%)	11 (64,7%)
IRM versus IRM + Autopsie	5 (50%)	7 (100%)	12 (70,6%)
Autopsie versus IRM + Autopsie	5 (50%)	7 (100%)	12 (70,6%)

Tableau 3. Taux de concordance des hypothèses diagnostiques

	Hypothèses diagnostiques concordantes		
	Cas complexes (n=10)	Cas non complexes (n=7)	Tous les cas (n=17)
IRM versus Autopsie	9 (90,0%)	7 (100%)	16 (94,1%)
IRM versus IRM + Autopsie	9 (90,0%)	7 (100%)	16 (94,1%)
Autopsie versus IRM + Autopsie	8 (80,0%)	7 (100%)	15 88,2%)

4– Performances anatomiques de l'IRM

4.1 – Bilan malformatif de l'IRM

Le nombre de malformations détectées par l'IRM par rapport à l'autopsie (gold standard) était répertorié – par appareil anatomique - dans le **tableau 4**.

On obtenait ainsi le taux de discordance entre les deux examens ainsi que les sensibilités et spécificités de l'IRM pour chaque appareil anatomique.

En globalité, l'IRM n'a pas détecté 10 malformations (faux négatifs) sur 44 malformations détectées en tout à l'autopsie. Par ailleurs, elle a détecté 3 malformations non décelées par l'autopsie (faux positifs).

Les taux de sensibilité variaient entre 0 et 100 % en fonction de l'appareil anatomique.

Par ailleurs une sensibilité et une spécificité globales ont été calculées sur l'ensemble des malformations **(tableau 5)** avec une sensibilité globale estimée à 77,3 % et une spécificité de 92,1%.

Tableau 4. Bilan malformatif IRM versus autopsie

	Examen autopsique +			Examen autopsique -					
Malformation(s) appareil anatomique	*n*	IRM + (VP)	IRM - (FN)	*n*	IRM + (FP)	IRM - (VN)	Discordance	Sensibilité	Spécificité
		n	n		n	n	%	%	%
Système nerveux	*11*	9	2	*6*	1	5	17,6	81,8	83,3
Cranio-faciale / ORL	*3*	2	1	*14*	0	14	5,9	66,7	100
OPTH	*1*	0	1	*16*	0	16	5,9	0	100
Cardio-vasculaire	*7*	6	1	*10*	1	9	11,77	85,7	90,0
Thoraco-pulmonaire	*6*	4	2	*11*	0	11	11,8	66,7	100
Squelettique	*3*	3	0	*14*	1	13	5,9	100	92,9
Structures cutanées	*2*	1	1	*15*	0	15	5,9	50,0	100
Paroi	*0*	0	0	*17*	0	17	0	/	100
Abdomen / Pelvis	*7*	7	0	*10*	0	10	0	100	100
Hypotrophie	*2*	0	2	*15*	0	15	11,8	0	100
Autre	*2*	2	0	*15*	0	15	5,9	100	100

VP : vrai positif FN : faux négatif FP : faux positif VN : vrai négatif

Tableau 5. Sensibilité et Spécificité globales de l'IRM

Examen autopsique +			Examen autopsique -					
n	IRM + (VP)	IRM - (FN)	*n*	IRM + (FP)	IRM - (VN)	Discordance	Sensibilité	Spécificité
	n	n		n	n	%	%	%
44	34	10	*38*	3	35	15,9	77,3	92,1

Raisonnement par nombre de malformations

4.2 – Évaluation de la concordance des anomalies retrouvées à l'IRM

Pour chacun des diagnostics retrouvés à l'IRM, il a été évalué le taux de concordance de ces diagnostics, certains diagnostics étant retrouvés mais définis de façon partielle d'un point de vue

anatomique. L'analyse cardio-vasculaire par IRM était le plus souvent incomplète avec 6 anomalies retrouvées sur 7 à l'autopsie, et 5 descriptions anatomiques partielles (71,4 %) (Tableau 6).

Tableau 6. Concordance des anomalies retrouvées à l'IRM

		Anomalie(s) retrouvée(s) à l'IRM (parmi celles retrouvée(s) à l'autopsie)		
Malformation(s) appareil anatomique	**Anomalie(s) retrouvée(s) à l'autopsie**	**Concordance complète avec l'autopsie**	**Concordance partielle avec l'autopsie**	**Discordance avec l'autopsie** [1]
Système nerveux	11 (64,7%)	8 (72,7%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)
Cranio-faciale / ORL	3 (17,6%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
OPTH	1 (5,9%)	0	0	1 (100%)
Cardio-vasculaire	7 (41,2%)	1 (14,3%)	5 (71,4%)	1 (14,2%)
Thoraco-pulmonaire	6 (35,3%)	4 (66,7%)	0	2 (33,3%)
Squelettique	3 (17,6%)	3 (100%)	0	0
Structures cutanées	2 (11,8%)	1 (50%)	0	1 (50%)
Paroi	0	/	/	/
Abdomen / Pelvis	7 (41,2%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0
Hypotrophie	2 (11,8%)	0	0	2 (100%)
Autre	2 (11,8%)	2 (100%)	0	0

[1] *Discordance avec l'autopsie : anomalie(s) retrouvée(s) à l'autopsie mais pas à l'IRM*

5- Besoins d'examens complémentaires

Sur l'ensemble des cas, le groupe IRM avait besoin d'informations complémentaires dans 47,1 % des cas et le groupe autopsie dans 52,9 % des cas. Ces chiffres étaient globalement équivalents. Par ailleurs, la complexité des cas n'influençait pas la demande d'examens complémentaires par les experts en génétique **(tableau 7).**

Tableau 7. Besoins d'informations complémentaires

Tous les cas (n=17)

	IRM Besoins d'examens complémentaires	
Autopsie	Oui	Non
Besoin d'informations complémentaires		
Oui	7 (41,2%)	2 (11,8%)
Non	1 (5,9%)	7 (41,2%)
Groupe Autopsie	9/17 (52,9%)	
Groupe IRM	8/17 (47,1%)	

Cas complexes (n=10)

	IRM Besoins d'examens complémentaires	
Autopsie	Oui	Non
Besoin d'informations complémentaires		
Oui	4 (40,0%)	1 (10,0%)
Non	1 (10,0%)	4 (40,0%)
Groupe Autopsie	5/10 (50,0%)	
Groupe IRM	5/10 (50,0%)	

Cas non complexes (n=7)

	IRM Besoins d'examens complémentaires	
Autopsie	Oui	Non
Besoin d'informations complémentaires		
Oui	3 (42,9%)	1 (14,3%)
Non	0	3 (42,9%)

Groupe Autopsie	4/7 (57,1%)
Groupe IRM	3/7 (42,9%)

6– Synthèse de l'ensemble des cas et corrélations génétiques

Un résumé de l'ensemble des cas a été réalisé **(tableau 8).** Ce dernier récapitulait les hypothèses diagnostiques concordantes et les premiers résultats génétiques définitifs disponibles.

Pour 7 dossiers, l'ensemble des hypothèses diagnostiques évoquées étaient les mêmes dans les différents dossiers.

Sur 5 dossiers ayant des résultats génétiques disponibles, quatre cas ont vu une des hypothèses diagnostiques formulées par l'ensemble des dossiers avérée. Un cinquième cas a vu une des hypothèses formulées par le dossier IRM confirmée.

			Hypothèses diagnostiques concordantes			Évaluation génétique finale	
Cas	Type d'anomalies (dossier autopsie)		IRM *vs* Autopsie	IRM *vs* IRM + Autopsie	Autopsie *vs* IRM + Autopsie	Résultats	Hypothèse évoquée
1	Complexe	Syndrome	Smith Lemli Opitz	Hétérotaxie liée à l'X (mutation ZIC3)	CHARGE	Syndrome de Coffin Siris - Mutation de Novo	IRM
2	Non complexe	Malformation isolée	Spina Bifida isolée non syndromique	Spina Bifida isolée non syndromique	Spina Bifida isolée non syndromique	/	/
3	Non complexe	Malformation isolée	Gliome des voies optiques	Gliome des voies optiques	Gliome des voies optiques	/	/
4	Non complexe	Malformation isolée	Hypoplasie ventriculaire gauche isolée	Hypoplasie ventriculaire gauche isolée	Hypoplasie ventriculaire gauche isolée	ND	ND
5	Complexe	Poly-malformations	Chromosome / Fryns / PAGOD	Fryns	Fryns	NA	NA
6	Complexe	Syndrome / Malformation isolée	Gène hypoplasie ponto-cérébelleuse	Gène hypoplasie ponto-cérébelleuse	Gène hypoplasie ponto-cérébelleuse	ND	ND
7	Complexe	Poly-malformations	VACTERL-H / Environnement	VACTERL-H	VACTERL-H	VACTERL-H	x 3
8	Complexe	Syndrome	IVEMARK	IVEMARK	IVEMARK	IVEMARK	x 3
9	Non complexe	Malformation isolée	Hernie diaphragmatique congénitale isolée	Hernie diaphragmatique congénitale isolée	Hernie diaphragmatique congénitale isolée	NA	NA
10	Complexe	Syndrome	CHARGE	CHARGE	CHARGE	Mutation CDH7de novo / CHARGE	x 3

11	Complexe	Malformations multiples	HOLT_ORAM	VACTERL	/	ND	ND
12	Complexe	Syndrome	/	/	/	ND	ND
13	Non complexe	Malformation isolée	Tumeur hypothalamique isolée	Tumeur hypothalamique isolée	Tumeur hypothalamique isolée	/	/
14	Complexe	Syndrome	STB	STB	STB	TSC2 STB	x 3
15	Complexe	Syndrome	Agénésie rénale bilatérale	Agénésie rénale bilatérale	Agénésie rénale bilatérale	ND	ND
16	Non complexe	Malformation isolée	Syndrome Apple Peel / Mucoviscidose	Atrésie jéjunale	Atrésie jéjunale	Rasopathie et mucoviscidose négatif	/
17	Non complexe	Malformation isolée	Hydrocéphalie obstructive sur lésion tumorale	Hydrocéphalie obstructive sur lésion tumorale	Hydrocéphalie obstructive sur Hamartome isolé du V4	/	/

ND : Résultats des gènes non disponibles

NA : Patients ne souhaitant pas d'investigations génétiques

IV - Discussion

1 – Résultats principaux

1.1– Faisabilité de l'étude

Le design de l'étude mise en place a pu être appliqué au CHU de Clermont-Ferrand. Il a par ailleurs été bien mené dans son ensemble, mais a nécessité néanmoins quelques amendements à notre fonctionnement institutionnel.

La médiane Q1-Q3 du délai d'expulsion - réalisation de l'IRM est connue, mesurée à 3,5 heures, elle est nécessairement moins importante que la médiane du délai d'expulsion-réalisation de l'autopsie. Ce dernier délai n'était pas connu. Ce facteur temps demeure essentiel à connaître. On sait, de par la littérature, que la lyse cérébrale est rapide et rend difficile le travail du fœtopathologiste dans l'analyse du système nerveux central avec des analyses fœtopathologiques mises en défaut dans 20 % des cas. L'IRM, dans ce cadre, permet d'analyser le système nerveux central de manière non invasive.

L'IRM 1,5 T utilisée pour ce protocole, se situait sur le site où l'IMG était réalisée. La question de la réalisation de l'examen d'imagerie sur l'IRM 3 T s'est posée lors de la mise en place du projet. Cependant, cette machine se trouvant sur un autre site que le bloc obstétrical, il aurait été nécessaire de mettre en place un transport médicalisé du corps fœtal. Cette démarche semblait trop lourde pour l'infrastructure et le personnel concerné notamment en termes de conservation du corps sous des températures non fluctuantes lors du transport.

Enfin, l'acceptation de la virtopsie est complète pour l'ensemble des couples inclus dans l'étude. Élément qui a déjà pu être étudié par le passé dans quelques études notamment celle de Cannie *et al.* en 2012, avec une acceptation de l'IRM par les couples s'élevant à 99 % (13) des cas. L'acceptation de l'autopsie était également complète alors que des différences d'acceptation de cette exploration sont constatées entre la France et l'Angleterre. Cela s'explique par une crise de confiance suscitée dès les années 2000 au Royaume-Uni par la découverte d'organes et de tissus fœtaux conservés sans accord parental.

1.2 – Capacité diagnostique génétique de l'IRM

L'ensemble des recherches menées sur le sujet de la virtopsie fœtale se concentrait sur la capacité de l'IRM dans la détection des malformations anatomiques par rapport à celle de l'autopsie (gold standard). Ainsi, en intégrant le diagnostic génétique, élément essentiel pour la prise en charge du couple ultérieurement, cette étude demeure intéressante sur la finalité de la démarche clinique. Le bilan malformatif « n'est alors qu'une étape » dans la réflexion globale de l'expert en génétique.

Concernant les classifications diagnostiques initiales, la concordance globale était de 64,7 % entre l'IRM et l'autopsie avec une concordance de 100 % pour les cas non complexes et de 40 % pour les cas complexes (syndrome, séquence, poly-malformations, malformations multiples).

Il semblerait que la définition même du terme « syndrome » ne soit pas claire et précise.

Selon la définition d'Opitz en 1994, un syndrome est un « modèle » (pattern) reconnaissable de malformations issues d'une même cause. Cette dernière peut être une

anomalie génétique (gène isolé ou chromosome) ou environnementale (tératogène identifié) (7). On peut citer en exemple le syndrome de Down (trisomie 21).

De manière plus générale, les « poly-malformations » sont définies par l'association d'au moins 2 malformations et peuvent correspondre à trois situations différentes : une séquence, un syndrome, une association ; ces éléments rendant la classification plus difficile des cas dits complexes.

Concernant l'hypothèse diagnostique génétique, la concordance globale était excellente estimée à 94,1 % avec 100 % de concordance pour les cas non complexes et 90 % pour les cas complexes. Hormis un dossier où tous les diagnostics étaient discordants, les autres dossiers avaient tous au moins un diagnostic en commun. 7 dossiers avaient l'ensemble des diagnostics en commun pour les dossiers IRM et autopsie mais aussi le dossier IRM + autopsie.

Ces éléments montrent l'intérêt de la virtopsie IRM mais confortent également l'ensemble du bilan prénatal qui permet déjà une première réflexion.

On peut relever comme critique éventuelle, dans l'analyse de ces résultats principaux, la représentation de l'autopsie comme « gold standard » scientifique sur le sujet depuis maintenant plusieurs décennies. Ainsi, pour notre projet scientifique, nous avons conservé cette exploration comme gold standard.

Nous n'avons néanmoins pas d'autres examens qui pourraient servir de référence pour étudier ce sujet précis en dehors des explorations génétiques dont seulement 5 résultats étaient disponibles au terme de l'analyse statistique.

Dans 4 cas, ces gènes confirmaient une hypothèse diagnostique génétique évoquée dans les groupes IRM / autopsie / IRM + autopsie.

Dans un 5ème cas, le résultat génétique confirmait une hypothèse diagnostique génétique évoquée uniquement dans le groupe IRM.

L'intérêt scientifique serait de connaître l'ensemble des résultats génétiques pour pouvoir ainsi, affirmer ou infirmer les hypothèses diagnostiques établies par le groupe IRM et celles émises par le groupe autopsie.

L'analyse génétique demeure très spécifique et de rares laboratoires nationaux sont capables de répondre aux questionnements des cliniciens d'où certains délais dans le rendu des données.

2 – Résultats secondaires

2.1– Performances diagnostiques de l'IRM en termes de bilan malformatif

L'ensemble des données montre une sensibilité et une spécificité élevées de l'IRM dans la détection des malformations répertoriées avec une sensibilité globale de 77,3 % et une spécificité globale de 92,1%.

On peut noter quelques disparités en fonction du groupe anatomique, notamment une sensibilité faible de l'IRM dans la détection des hypotrophies. Cet élément peut être corrigé simplement par mensurations et pesée du fœtus, dans le cas où les parents refuseraient l'autopsie. Dans la détection des malformations cardio-vasculaires, la description anatomique des anomalies était souvent partielle (71,4 %).

La comparaison de notre étude avec le reste des travaux scientifiques demeure difficile. Les méthodes d'imagerie n'étaient pas forcément identiques surtout concernant les études anciennes datant des années 90 à 2000 avec des machines aux performances moindres que les IRM actuelles. La plupart des virtopsies fœtales étaient néanmoins réalisées sur des IRM 1,5 T tout comme notre étude. Les protocoles variaient selon les études avec une base commune et un 3D T2 corps entier.

En 1996, Brookes *et al*. dégageait 60% d'équivalence en ce qui concerne le bilan malformatif de l'IRM versus l'autopsie (11). Notre étude semble retrouver une sensibilité plus importante en lien vraisemblablement avec de meilleures performances de l'IRM.

En 2002, Huisman *et al.,* sur une courte série comme la nôtre (10 cas), retrouvait la majorité des anomalies à l'IRM avec deux cas où l'autopsie était supérieure (18).

En 2006, Breeze *et al.* comparait les deux examens avec pour l'IRM une bonne détection des malformations du système nerveux central et une détection moindre des malformations cardio-vasculaires (19). Notre étude est globalement similaire en termes de résultats selon les groupes anatomiques.

On peut spécifier que les précédentes études n'intégraient pas la dysmorphie et l'hypotrophie dans le bilan malformatif, qui restent des données essentielles pour l'expert en génétique et son conseil ultérieur auprès des familles. Ces informations peuvent néanmoins être retrouvées lors d'un examen externe du fœtus et ne nécessitent pas une autopsie complète. Il est toujours possible d'obtenir une image surfacique du corps fœtal à partir d'une acquisition 3D, mais les informations obtenues sont nettement moins importantes que lors du véritable examen externe.

De manière plus globale, l'ensemble des études antérieures s'accordait à dire que la virtopsie fœtale pouvait représenter une bonne alternative à l'autopsie en cas de refus du couple ou d'impossibilité à réaliser cette dernière.

La performance diagnostique de l'IRM pourrait être améliorée en lui adjoignant donc un examen externe du corps fœtal, mais aussi des gestes mini-invasifs (ponction, biopsie) ; permettant la réalisation de prélèvements à visée histologique. Ces prélèvements sont indispensables dans la compréhension de certaines pathologies. La virtopsie par IRM seule

ne permettra jamais la réalisation de ces prélèvements, d'où ces compléments mini-invasifs déjà décrits par certaines équipes.

V - Conclusion

La pratique de l'examen autopsique – gold standard – reste un véritable enjeu de santé publique. Le peu d'experts en fœtopathologie, le faible maillage territorial de ces derniers et l'absence de viabilité financière de la pratique demeurent cependant des limites réelles dans le développement et le maintien de ces explorations post mortem.

A un moindre niveau et dans certains contextes culturels, le refus parental peut également être un frein à la réalisation des actes autopsiques.

La virtopsie par IRM, dans cette situation, devient une alternative au gold standard, d'autant plus en cas de pathologie cérébrale suspectée : l'examen neuropathologique, pourtant indispensable, pouvant être mis en défaut dans 20% des cas en raison d'une lyse des tissus.

Nous avons évalué l'exploration virtopsique fœtale en termes de diagnostic génétique versus l'examen autopsique standard sur une série monocentrique de 17 fœtus. Dans 7 cas, l'ensemble des hypothèses diagnostiques génétiques évoquées par les experts généticiens était concordant sur l'ensemble des dossiers (IRM, Autopsie, IRM + Autopsie) ; dans 94,7% des cas, au moins un diagnostic en commun était retenu pour les dossiers IRM et autopsie.

Dans 4 cas, il y a eu une confirmation génétique d'une des hypothèses diagnostiques évoquées dans l'ensemble de ces dossiers, et dans un cas une confirmation génétique d'une hypothèse diagnostique évoquée dans le dossier IRM.

Les performances anatomiques étaient également bonnes, avec une sensibilité globale de 77,3% et une spécificité globale de 92,1%.

Ces performances pourraient être accrues en réalisant des gestes mini-invasifs tels que des ponctions ou biopsies réalisables en pratique radiologique et/ou en utilisant des IRM à très haut champ magnétique.

Il reste par ailleurs à s'intéresser à l'ensemble des résultats génétiques finaux (gênes prescrits) et ainsi valider ou infirmer le reste des hypothèses diagnostiques émises.

Pr Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur

U.F.R. DE MÉDECINE
Clermont-Ferrand

Pr Louis BOYER
Président de jury

le 5.5.19

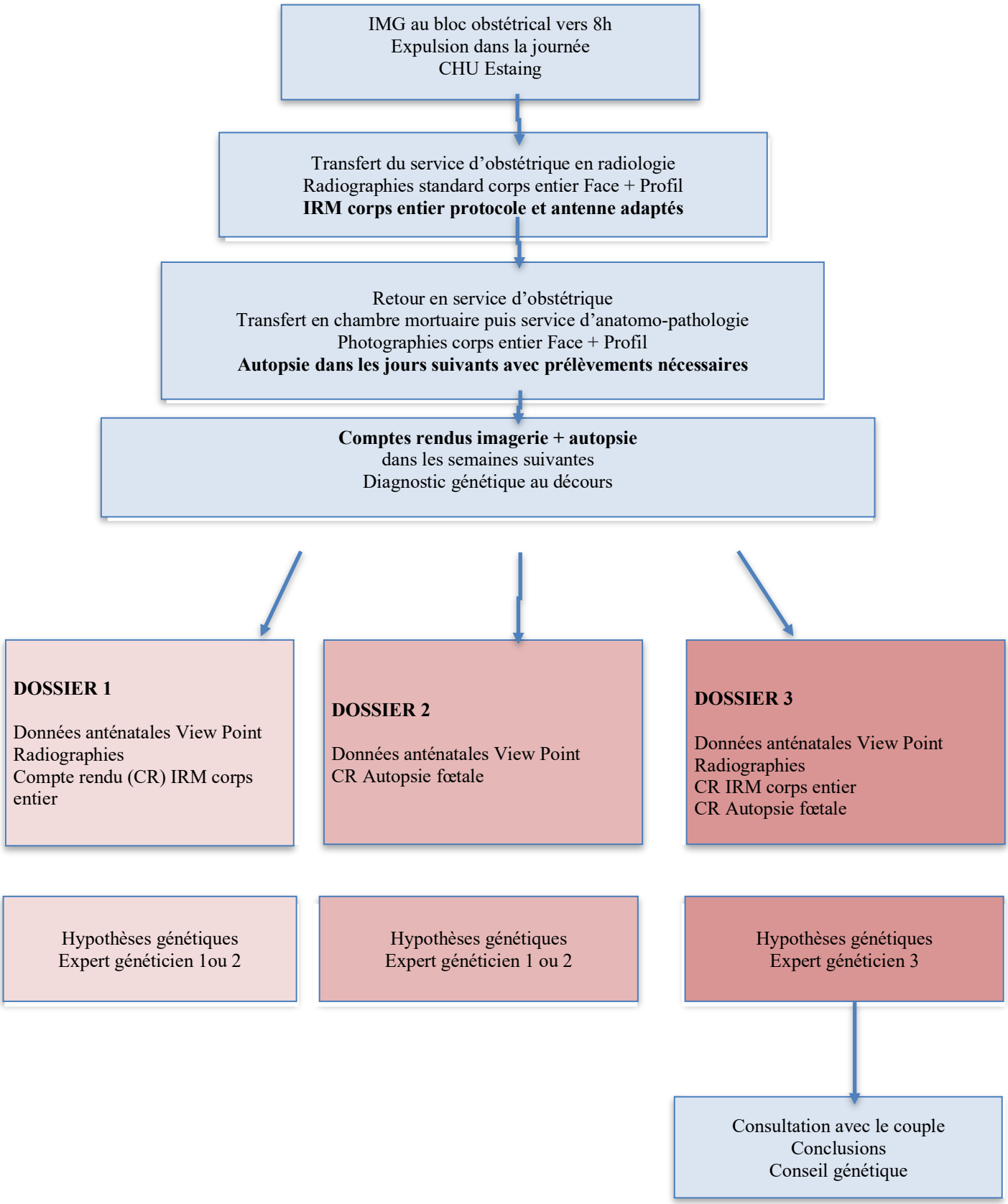
VI – Bibliographie

1. Site de l'InVS : http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees
2. The European Perinatal Health Report 2015 : https://www.europeristat.com
3. Site de l'HAS, Protocole type d'examen autopsique fœtal ou néonatal, juin 2014 [Consulté le 17 janvier 2016] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1747470/fr/protocole-type-d-examen-autopsique-foetal-ou-neonatal
4. Site de la société française de foetopathologie, HAS Recommandations de bonnes pratiques, juin 2014 [Consulté le 17 janvier 2016] Disponible sur : http://soffoet.fr/recommandations-de-bonne-pratique-has/
5. Site de l'académie nationale de médecine (ANM), 2015 [Consulté le 17 janvier 2016] Rapport : Les autopsies médico-scientifiques sont indispensables au progrès médical : http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2015/04/Rapport-Autopsies-ANM-2015-3.pdf
6. Site de l'InVS : http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Dispositifs-de-surveillance
7. Site Eurocat : http://www.eurocat-network.eu/aboutus/whatiseurocat/whatiseurocat
8. Microsoft Word - Rapport Autopsies ANM 2015 .doc - Rapport-Autopsies-ANM-2015-.pdf » [Consulté le 17 janvier 2016] : http://www.veille-infosplus.fr/filagenda/files/2015/04/Rapport-Autopsies-ANM-2015-.pdf
9. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), Mise à jour technique de la SOGC : Autopsies fœtales et périnatales dans les cas d'anomalies fœtales diagnostiquées avant la naissance en présence d'un caryotype normal, Octobre 2011 [Consulté le 16 janvier 2016] Disponible sur : http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/02/gui267TU1110F.pdf
10. Adappa, R., S. Paranjothy, Z. Roberts, et P. H. T. Cartlidge. « Perinatal and Infant Autopsy ». *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 92, nº 1 (janvier 2007): F49-50. doi:10.1136/adc.2005.091447.

11. Brookes J.A.S, Hall-Craggs M.A, Sams V.R and Al. Non invasive perinatal necropsy by magnetic resonance imaging. Lancet, 1996 ; 348 : 1139-1141.
12. Woodward P.J, Sohaey R., Harris D.P and Al. Postmortem fetal MR Imaging : Comparison with Findings at Autopsy. AJR, 1997 ; 168 : 41-46.
13. Cannie, M., C. Votino, Ph Moerman, R. Vanheste, V. Segers, K. Van Berkel, M. Hanssens, et al. « Acceptance, Reliability and Confidence of Diagnosis of Fetal and Neonatal Virtuopsy Compared with Conventional Autopsy: A Prospective Study ». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 39, nº 6 (juin 2012): 659-65. doi:10.1002/uog.10079.
14. Alderliesten M.E, Peringa J., van der Hulst V.P.M and Al. Perinatal mortality : clinical value of post mortem magnetic resonance imaging compared with autopsy in routine obstetric pratice. BJOG, 2003 ; 110 : 378-382.
15. Breeze A.C.G, Gallagher F.A, Lomas D.J. and Al. Postmortem fetal organ volumetry using magnetic resonance imaging and comparison to organ weights at conventional autopsy. Ultrasound Obstet Gynécol, 2008 ; 31 : 187-193.
16. Thayyil S., Sebire N.J, Chitty L.S. and Al. Post mortem MRI versus conventional autopsy in fetuses and children : a prospective validation study. Lancet, 2013 ; 382 : 223-233.
17. Arthurs, Owen J., Andrew M. Taylor, et Neil J. Sebire. « Indications, Advantages and Limitations of Perinatal Postmortem Imaging in Clinical Practice ». *Pediatric Radiology* 45, nº 4 (avril 2015): 491-500. doi:10.1007/s00247-014-3165-z.
18. Huisman, Thierry A. G. M., Josef Wisser, Thomas Stallmach, Gabriel P. Krestin, Renate Huch, et Rahel A. Kubik-Huch. « MR Autopsy in Fetuses ». *Fetal Diagnosis and Therapy* 17, nº 1 (2002): 58-64. doi:10.1159/000048008.
19. Use of a confidence scale in reporting postmortem fetal magnetic resonance imaging - Breeze - 2006 - Ultrasound in Obstetrics & Gynecology - Wiley Online Library. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.3886/full. (Accessed: 7th June 2017)

VII – Annexes

Annexe I : Présentation générale du déroulement de l'étude



<u>Annexe II</u> : Information pour la publication de données de santé à caractère personnel

Information pour la publication de données de santé à caractère personnel

Nom du projet de recherche : FEVAGEC : FEtal Virtopsy vs Autopsy for GEnetic Counselling

Investigateur principal / Chef de Projet :

Pr Didier Lémery
1 Place Lucie et Raymond Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand
dlemery@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 01 73

Creuzot Léa
1 Place Lucie et Raymond Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand

Madame, Monsieur,

Dans le cadre d'une recherche médicale pour laquelle vous avez été informé en date du __/__/____, et à laquelle vous avez donné votre non-opposition à l'exploitation des données, nous voulons publier les résultats de cette recherche dans une revue scientifique.

A cet effet, et en conformité avec les recommandations du Comité International des Editeurs de Journaux Médicaux (*International Committee of Medical Journal Editors*) [1], nous vous demandons votre non-opposition à la publication des éventuelles informations médicales vous concernant.

Nous vous demandons de regarder attentivement le document devant être publié, et de vérifier que votre anonymat est respecté.

[1] Voir les recommandations de l'ICMJE en page suivante, également disponibles sur : http://www.icmje.org

International Committee of Medical Journal Editors

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals:
Writing and Editing for Biomedical Publication (Updated October 2008)
Publication Ethics: Sponsorship, Authorship, and Accountability
II. E. Privacy and Confidentiality II. E. 1. Patients and Study Participants

Patients have a right to privacy that should not be violated without informed consent. Identifying information, including names, initials, or hospital numbers, should not be published in written descriptions, photographs, or pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that an identifiable patient be shown the manuscript to be published. Authors should disclose to these patients whether any potential identifiable material might be available via the Internet as well as in print after publication. Patient consent should be written and archived either with the journal, the authors, or both, as dictated by local regulations or laws. Applicable laws vary from locale to locale, and journals should establish their own policies with legal guidance.

Nonessential identifying details should be omitted. Informed consent should be obtained if there is any doubt that anonymity can be maintained. For example, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance, and editors should so note, that such alterations do not distort scientific meaning.

The requirement for informed consent should be included in the journal's Instructions for Authors. When informed consent has been obtained, it should be indicated in the published article.

Traduction :

Les patients ont un droit à la vie privée auquel on ne peut déroger sans un consentement éclairé de leur part.

Aucun élément identifiant, y compris les noms, initiales ou les codes d'hospitalisation, ne doit être publié, ni dans les descriptions écrites, ni avec les photographies, ni dans les bases généalogiques, à moins :

1. que l'information en question ne soit essentielle à des fins scientifiques ;
2. et que le patient (ou ses représentants légaux, le cas échéant : parent ou tuteur) n'ait donné un consentement éclairé écrit à la publication de l'information.

Le consentement éclairé délivré à cet effet exige que le manuscrit à publier soit montré au patient concerné par l'identification.

Si un élément potentiellement identifiable peut être disponible via Internet ou dans la presse après publication, les auteurs doivent le divulguer au patient.

Le consentement du patient doit être écrit et archivé, soit par la revue publiant les données, soit par les auteurs, soit par les deux, en vertu des réglementations en vigueur dans les pays concernés.

Les lois en application variant d'un endroit à l'autre, les journaux doivent établir leurs propres politiques avec des conseils juridiques.

Les détails identifiants non essentiels ne doivent pas être publiés.

Le consentement éclairé ne peut être obtenu que s'il n'y a aucun doute sur la possibilité du maintien de l'anonymat. Par exemple, le masquage de la région des yeux dans les photographies de patients est une protection insuffisante de l'anonymat.

Si les caractéristiques d'identification sont modifiées pour protéger l'anonymat, comme dans les bases généalogiques / génétiques, les auteurs doivent fournir la garantie que ces modifications ne faussent pas la signification scientifique, et les éditeurs doivent donc prendre note de ce fait.

L'exigence d'un consentement éclairé doit être incluse dans les consignes faites aux auteurs de la revue. Lorsque le consentement éclairé a été obtenu, ceci doit être indiqué dans l'article publié.

<u>Annexe III</u> : Formulaire d'information concernant l'étude

Étude FEVAGEC
Comparaison entre la virtopsie fœtale (IRM) et l'autopsie dans un contexte post IMG
Conseil génétique découlant des examens post mortem

Promoteur :
CHU Estaing de Clermont-Ferrand**,** 1 rue Lucie Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand

Investigateur coordonnateur :
Pr Didier LEMERY, CHU Estaing de Clermont-Ferrand, Service de gynécologie-obstétrique, 1 rue Lucie Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand.
Léa CREUZOT (interne), CHU Estaing de Clermont-Ferrand, Service de radiologie, 1 rue Lucie Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand.

Madame, Monsieur,

Vous êtes amenés à lire ce document d'information parce que, malheureusement, votre bébé est décédé et/ ou présente des anomalies graves. Nous n'en savons pas encore précisément la cause.
Le médecin qui vous a pris en charge vous propose de participer à une étude, portant sur la comparaison entre l'IRM (virtopsie) et l'examen fœtopathologique classique du fœtus (autopsie) après une interruption médicale de grossesse.

Quels renseignements apporte l'examen fœtopathologique (autopsie fœtale) ?

- confirmer l'anomalie qui a amené à la décision d'IMG ou qui a entrainé le décès fœtal
- rechercher d'autres anomalies passées inaperçues en prénatal
- conclure dans le sens d'une anomalie isolée (conseil généralement simple pour les grossesses suivantes) ou au contraire dans le sens d'une anomalie associée dans le cadre d'un syndrome poly malformatif (conseil souvent plus complexe)
- accéder à un diagnostic histologique (examen microscopique) particulièrement utile dans certaines anomalies de cerveau, des reins, des membres ou des maladies générales et à partir desquels des études génétiques pourront être réalisées.

Qu'est-ce qu'une virtopsie fœtale ou IRM post mortem fœtale ?
L'IRM est un examen d'imagerie d'usage courant et répandu, que ce soit pour les adultes, les enfants et même durant la grossesse.
La virtopsie par IRM se réalise le plus rapidement possible après la naissance du bébé et permet d'accéder à des informations sur les organes internes de manière non invasive c'est-à-dire sans intervention chirurgicale. Les renseignements sont <u>différents</u> et se <u>complètent</u> avec ceux de l'autopsie.
Dans certaines indications, nous essayons de réaliser cet examen en plus de l'autopsie en particulier pour les pathologies cérébrales car il apporte des résultats très complémentaires à l'examen autopsique qui aident à cerner le diagnostic final.

Nous voudrions mieux comparer ces deux explorations, mieux cerner l'intérêt de chacune et voir si l'IRM pourrait dans certaines conditions remplacer l'autopsie.
L'une et l'autre sont nécessaires pour compléter les données anténatales, savoir si l'anomalie décelée chez votre enfant est susceptible de se reproduire pour une grossesse future et quelle prévention ou précaution on peut mettre en place chez vous et dans votre famille.

En pratique, avec votre accord, nous réaliserons d'abord l'IRM qui est un examen de courte durée, faite en service de radiologie puis le fœtus sera admis dans le service de fœtopathologie comme habituellement (voir fiche information autopsie).

Ce travail s'intègre dans un travail de thèse qui étudie aussi la faisabilité de la mise en place en routine de cette nouvelle exploration, moins invasive et plus rapide.

Votre participation permettra d'améliorer les pratiques des professionnels de santé quant à leurs choix et proposition d'explorations en présence de situations telles que celle que vous vivez aujourd'hui.
A titre personnel, elle permettra également de vous conseiller au mieux pour une éventuelle grossesse ultérieure.

D'autre part, participer à cette étude n'engendrera aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez eu dans le cadre de votre suivi au CHU. Vous êtes en droit de ne pas accepter, ce qui ne changera en rien votre prise en charge dans les services qui vous accueillent, ni vos relations avec les différents professionnels du service.

Nous vous remercions pour votre aide à optimiser la prise en charge des fœtus et de leurs familles dans un contexte d'interruption de grossesse pour anomalies congénitales.
Nous restons à votre disposition si vous avez besoin de renseignements autres pour vous aider à comprendre. Toute l'équipe obstétricale est là et vous assure de son aide dans ce moment douloureux

Annexe IV : Grille de recueil diagnostic

FEVAGEC

- **Numéro du cas** : □□
- **Nom du généticien** : Dr _____
- **Date de remise du dossier** : □□ / □□ / □□
- **Dossier** : ☐ IRM ☐ Autopsie ☐ IRM + Autopsie
- **Classification diagnostique initiale :**

☐ Syndrome (soit une anomalie génétique identifiée)

☐ Séquence (association non fortuite de signes cliniques sans support génétique)

☐ Poly-malformation (au moins 3 organes malformés sans support génétique)

☐ Malformations multiples (2 organes malformés sans support génétique)

☐ Malformation isolée (1 seul organe touché sans support génétique)

- **Hypothèses diagnostiques génétiques sans caractère hiérarchique :**

Hypothèse 1 :
_____
_____

Hypothèse 2 :
_____
_____

Hypothèse 3 :
_____
_____

Hypothèse 4 :
_____
_____

- **Examens complémentaires / Gêne prescrits** :
_____
_____
_____
_____
_____

- **Auriez-vous eu besoin d'informations complémentaires (par exemple complément d'informations sur les données prénatales, IRM, autopsiques, …) ?**

☐ OUI ☐ NON

Si oui, lesquelles :

_____

_____

VIII - SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne 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.

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.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

PLACIDE Emmanuel :

Étude de la virtopsie fœtale par IRM :
FEVAGEC (Fetal Virtopsy vs Autopsy and Genetic Counselling)

Thèse Médecine : Clermont-Ferrand – 2019

OBJECTIFS : *Principal :* Évaluer dans le cadre de l'interruption médicale de grossesse (IMG), l'apport de la virtopsie fœtale par IRM comparativement au gold standard qu'est l'autopsie pour l'établissement d'un diagnostic génétique.
Secondaires : Évaluer les performances diagnostiques anatomiques de l'IRM, et l'aide au diagnostic génétique apportée par les résultats des deux explorations (IRM + autopsie), par rapport aux résultats d'une exploration isolée.

MATERIELS ET METHODES : Étude prospective, monocentrique avec réalisation d'IRM et d'autopsie chez 20 fœtus post IMG pour raisons fœtales sans support génétique prénatal. 3 fœtus ont été exclus du fait d'analyses histologiques incomplètes. Pour chaque fœtus, 3 dossiers étaient réalisés et remis aux experts en génétique : 1 dossier IRM, 1 dossier autopsie (experts en alternance de ces deux dossiers), et un dernier dossier IRM + autopsie (toujours le même expert). Chaque dossier comprenait une grille de recueil des hypothèses diagnostiques génétiques. Une analyse de concordance du diagnostic génétique émis par les experts a été réalisée et définie comme critère de jugement principal. L'un des experts connaissant les résultats de l'IRM fœtale et l'autre, les résultats de l'autopsie.

Le diagnostic génétique a été exploré selon deux modalités avec une classification diagnostique initiale, et l'hypothèse diagnostique en elle-même.

RESULTATS : En termes de classification diagnostique initiale, le taux de concordance était de 100% pour les cas non complexes et 40% pour les cas complexes, soit une concordance globale de 64,7%. En termes d'hypothèse diagnostique génétique, la concordance était de 100% pour les cas non complexes, et 90% pour les cas complexes, soit une concordance globale de 94,7% avec une concordance définie comme la présence d'au moins un diagnostic en commun entre les dossiers. Pour 7 dossiers l'ensemble des hypothèses diagnostiques évoquées étaient les mêmes. Sensibilité et spécificité de l'IRM étaient dans le bilan malformatif très élevées (proche ou de 100%), sauf pour la détection de l'hypotrophie. La description des malformations cardiovasculaires restait souvent partielle.
5 cas ont bénéficié d'une confirmation génétique, avec pour 4 cas une concordance avec l'ensemble des dossiers et pour un cas une concordance avec un diagnostic évoqué dans le dossier IRM.

CONCLUSION : Sur cette courte série, la virtopsie fœtale par IRM est apparue fiable et faisable. Ses performances pourraient être améliorées en cas de compléments mini-invasifs (biopsie, ponction).

MOTS-CLES
IMG, imagerie par résonnance magnétique, virtopsie, fœtopathologie, autopsie, diagnostic génétique

JURY :
Président : Monsieur BOYER Louis, Professeur
Membres : Monsieur LEMERY Didier, Professeur,
Monsieur GARCIER Jean-Marc, Professeur
Madame BIARD Marie, Docteur
Madame PERTHUS Isabelle, Docteur
Madame LAURICHESSE Hélène, Docteur

DATE DE LA SOUTENANCE : Le 12 juin 2019

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Pr Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur

U.F.R. DE MEDECINE Clermont-Ferrand

Pr Louis BOYER
Président de jury

le 5.6.19